



Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario  
Virgen de las Nieves  
Granada

## SÍNDROMES HEREDITARIOS Y CÁNCERES GINECOLÓGICOS ASOCIADOS

Laura Bonilla Garcia

7 Abril 2016

### INTRODUCCIÓN

La mayoría de mujeres con cáncer de mama u ovario son de origen esporádico más que hereditario. Sin embargo, la mayor parte de mujeres con cancer de mama y/o ovario hereditarios presentan una mutación del gen BRCA1 o BRCA2. Menos común es el cáncer de mama asociado a otros síndromes hereditarios como los síndromes de Li-Fraumeni, Cowden, Cáncer gástrico hereditario difuso, Sd. Peutz Jeghers y Sd. de Lynch, asociados a distintas mutaciones.

Major genes associated with breast and ovarian cancer

Gene	Associated syndrome	Major associated abnormalities
BRCA1	Hereditary breast cancer and ovarian cancer	Breast, ovarian, fallopian tube, male breast, pancreas, prostate cancers
BRCA2	Hereditary breast cancer and ovarian cancer	Breast, ovarian, fallopian tube, male breast, pancreas, prostate cancers
TP53	Li-Fraumeni	Breast cancer; soft tissue and bone sarcomas, leukemia, brain cancer, adrenocortical cancer, choroid plexus cancer, bronchoalveolar lung cancer
PTEN	Cowden/PTEN hamartoma	Hamartomas, papillomas of the lips and mucous membranes, acral skin keratoses, trichilemmomas of skin, macrocephaly; breast cancer, endometrial cancer, non-medullary thyroid cancer, colon cancer; renal cell cancer
CDH1	Hereditary diffuse gastric cancer	Lobular breast cancer; diffuse gastric cancer
STK11	Peutz-Jeghers	Hamartomatous gastrointestinal tract polyps; characteristic mucocutaneous pigmentation; cancers of the breast, small bowel, stomach, colorectal, pancreas, lung, endometrium and ovary; sex cord tumor
Mismatch repair genes (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) EPCAM gene	Lynch (hereditary nonpolyposis colon cancer)	Colon, endometrial, ovarian, stomach cancers

El cáncer hereditario se debe a mutaciones en la línea germinal que se transmiten entre generaciones. Lo que se hereda es la susceptibilidad o el riesgo, no el cáncer. No toda agregación familiar de casos de cáncer es un cáncer hereditario, también pueden influir factores ambientales (tabaquismo, obesidad, etc.)

Únicamente el 5% de todos los cánceres se puede considerar hereditario. Casi todos se transmiten mediante un patrón de herencia autosómico dominante, esto quiere decir que el fenotipo se expresa cuando se ha heredado una única copia de una mutación en un gen particular. Esta susceptibilidad implica un riesgo aumentado con respecto a la población general de desarrollar cáncer, que dependiendo del síndrome, variará en función de su penetrancia.

Las pruebas genéticas sólo se recomiendan a individuos cuyos antecedentes personales o familiares son altamente sugestivos de un cáncer hereditario. El asesoramiento adecuado de estos individuos y de sus familiares se debe realizar en unidades de cáncer hereditario (UCHF). Es muy importante en la derivación, elegir con la mayor efectividad el probando ideal (concepto que desarrollaremos más adelante)

El médico debe conocer los signos de alarma de cáncer hereditario. El genograma o árbol familiar es la herramienta fundamental para determinar si existen características que nos hagan sospechar una predisposición hereditaria a sufrir cáncer. Son frecuentes las consultas al respecto, por lo que debemos ser capaces de evaluar la historia familiar para discriminar entre una posible agregación familiar y un patrón hereditario de susceptibilidad al cáncer. Además debemos disponer de los conocimientos necesarios para poder informar sobre la utilidad del consejo genético en las distintas situaciones y realizar la derivación a una unidad especializada si es preciso.

El objetivo del proceso es reducir la morbilidad y la mortalidad en aquellos individuos portadores de una predisposición genética a padecer cáncer, mediante su identificación antes de que se desarrolle el cáncer y facilitándoles un programa completo de prevención, detección precoz y tratamiento

Además, la identificación de familias con predisposición genética, permite ahorrar pruebas diagnósticas innecesarias en aquellos miembros de la familia que no han heredado la condición.

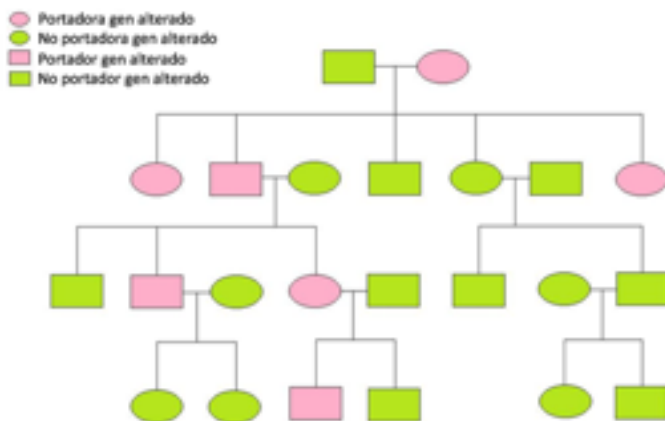
---

## CARACTERÍSTICAS COMUNES

Los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer se caracterizan por:

- Edad de aparición más temprana que en la población general
- Alta incidencia de cáncer en la familia
- Presencia del mismo tipo de cáncer en los miembros de una familia.
- Bilateralidad del tumor, cuando éste se presenta en órganos pares.
- Multifocalidad. Varios cánceres primarios en el mismo individuo.
- Asociación con defectos del desarrollo: asociación de tumores con sobrecrecimiento corporal generalizado o asimétrico, dismorfias, malformaciones congénitas o retraso mental.

En estas familias la descendencia de un individuo portador de mutación tiene un 50% de probabilidades de heredar el gen alterado que confiere un elevado riesgo de desarrollar un cáncer a lo largo de su vida.



Existen programas de prevención y detección precoz de cáncer hereditario (CHF), por lo tanto es importante identificar a las familias e individuos con susceptibilidad hereditaria al cáncer. Una detección sistemática (cribado poblacional) de las alteraciones hereditarias asociadas a cáncer en la población general no es coste-eficaz por lo que las pruebas genéticas sólo se recomiendan en individuos cuyos antecedentes familiares o personales son altamente indicativos de un síndrome de cáncer hereditario.

Un estudio genético en cáncer hereditario busca una alteración genética que pueda ser la responsable del incremento del riesgo de cáncer y que permita definir niveles de riesgo y estrategias preventivas. Por este motivo, es muy importante que el médico conozca cuáles son las características clínicas que nos hacen pensar que estamos ante un caso de cáncer hereditario.

Para la correcta evaluación y determinación de los pacientes que pudieran ser candidatos a estudio CHF debemos realizar lo siguiente:

- Un árbol genealógico exhaustivo sobre los antecedentes familiares de cáncer. Debe incluir al menos tres generaciones y señalarse todos los familiares sanos y afectados, las edades de los diagnósticos de cáncer así como la causa y edad aproximada de la muerte de los fallecidos de la familia.
- Comunicar al paciente la posibilidad de realizar una valoración de riesgo y asesoramiento genético de cáncer.
- Conocer y respetar los límites éticos y legales de la información genética.
- Conocer los síndromes de predisposición familiar más frecuentes para proponer una derivación a una UCHF en caso de ser necesaria.

### **La importancia de la elección del probando**

En genética, de forma general, probando es la persona dentro de una familia en la cual hay una sospecha de un síndrome X, y que cuyas características más se asemejan a ese síndrome. *(Un ejemplo muy claro sería por ejemplo una familia con sospecha de neurofibromatosis tipo 1, en la que un hermano tiene múltiples neurofibromas cutáneos y manchas café con leche, y su otro hermano tienen una piel normal. Claramente empezaría mos el estudio del gen NF1 en el hermano con neurofibromas. )*

En la mayoría de ocasiones, nos va a consultar una persona sana debido a sus antecedentes. Además, los síndromes más comunes (Lynch, cáncer de mama y ovario hereditario) a su vez tienen como manifestación a los tumores más comunes (colon y mama), lo cual hace que a veces en una familia con cáncer hereditario pueda haber, por simple estadística, casos esporádicos.

Antes de derivar a un paciente a una consulta de cáncer heredofamiliar, deberíamos hacernos las siguientes preguntas:

1. ¿Es nuestro paciente el probando ideal?
  - Para ello, debe cumplir al menos una de las siguientes características:
    - Ser el paciente con edad más joven entre los tumores representados en el síndrome: ejemplo, tres hermanas, dos de ellas con cáncer de mama, una de ellas a los 67 años y la otra a los 32. Elegiremos a la de 32.
    - Ser el paciente con el tumor menos frecuente dentro de ese síndrome: por ejemplo, tres hermanas, dos de ellas con cáncer, una de mama a los 40 y otra de ovario a los 51. Elegiremos a la hermana con cáncer de ovario.
2. Si la respuesta a la anterior pregunta es sí, se ofrecerá la derivación.
3. Si la respuesta es no, hay que intentar buscar al probando. Muchas veces, no es posible contactar directamente, por lo que tenemos varias opciones:

Una vez identificado el probando ideal, debemos derivarlo a la unidad de cáncer heredofamiliar. En la página web de la Sociedad Española de Oncología Médica, hay disponible un listado de estas unidades ([www.seom.org](http://www.seom.org)).

Cuando no hay posibilidad de probando ideal, bien por fallecimiento, bien por imposibilidad de comunicación con nuestro paciente (malas relaciones, conflictos previos, etc.). Sólo en esta circunstancia derivaremos a un probando no ideal a la consulta especializada.

Una vez que hemos decidido derivar a nuestro paciente, es importante recordarle que dicha derivación no significa en todos los casos la realización de un test genético, pues esta decisión es responsabilidad de las unidades especializadas de cáncer heredofamiliar, después de una valoración más precisa.

**SINDROME HEREDITARIO DE CANCER DE MAMA Y/O OVARIO**

El cáncer de mama y/o ovario puede ser clasificado en:

- Esporádico, que corresponde al 70-80% de los casos.
- Familiar, 15 a 30% de los casos. La presencia de varios miembros afectados con múltiples neoplasias en una familia y en diferentes generaciones.
- Hereditario, en 5 a 10%. Casos en los cuales el patrón de herencia es autosómico dominante y se identifica una mutación genética.

**> Asociación del BCRA con el cáncer mama y ovario hereditario**

En la actualidad, BRCA1 y BRCA2 son los genes que más se asocian a casos de cáncer de mama y ovario hereditario, presentando una alta penetrancia .

Los individuos o familias con riesgo aumentado cumplen alguno de los siguientes criterios (un criterio es suficiente para valorar la derivación a una unidad de cáncer heredofamiliar) :

- Diagnóstico de cáncer de mama antes de los 40 años.
- Dos o más casos de cáncer de mama en familiares de primer grado, uno de ellos diagnosticado antes de los 40 años o con afectación bilateral.
- Tres casos de cáncer de mama en familiares de primer o segundo grado.
- Cáncer de mama y ovario en la misma paciente.
- Cáncer de ovario seroso de alto grado, independientemente de la edad.
- Cáncer de mama en el varón.

Las familias de alto riesgo son candidatas a :

- Consulta de consejo genético.
- Test genético de BRCA.

- Medidas de seguimiento consensuadas:
  - *Mujeres portadoras de la mutación y de alto riesgo:*
    - Exploración ginecológica y ecografía transvaginal anual desde los 25 años, además de una prueba de imagen (mamografía/RMN alternas) también anual.
    - Marcador Ca 125: opcional según los hallazgos en la exploración y/o ecografía.
  - *Varones BRCA2+:* advertir al paciente y a su médico de mantener alto índice de sospecha ante cualquier síntoma. Se aconseja una exploración prostática anual (mediante tacto rectal) y determinación serológica del PSA a partir de los 40-50 años.

## SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

El síndrome de Li-Fraumeni es una enfermedad hereditaria que se transmite de forma autosómica dominante y se manifiesta en una amplia variedad de tumores malignos que aparecen a una edad temprana. Se asocia con mutaciones germinales en el gen de la proteína p53 (proteína supresora de tumores)

Los portadores de esta mutación presentan un riesgo elevado de desarrollar múltiples cánceres primarios durante la infancia o la juventud entre los que se incluyen: cáncer de mama, sarcomas, tumores cerebrales, leucemia y cánceres de las glándulas adrenocorticales.

### Criterios diagnósticos:

#### Síndrome de Li-Fraumeni clásico:

**TODOS** los siguientes:

Un probando con un sarcoma diagnosticado antes de los 45 años

Un familiar de primer grado con cualquier cáncer antes de los 45 años

Un familiar de primer o segundo grado con cualquier cáncer antes de los 45 años o un sarcoma cualquier edad

### Criterios de Chompret:

**UNO** de los siguientes:

· Un probando que tenga:

- Un tumor perteneciente al espectro del SLF (sarcoma de partes blandas, osteosarcoma, cáncer de mama pre-menopáusico, tumor cerebral, cáncer adrenocortical, leucemia, o cáncer broncoalveolar de pulmón) antes de los 46 años **Y**

- Al menos, un familiar de primer o segundo grado con un tumor del espectro del SLF (excepto el cancer de mama si el probando tiene cancer de mama) antes de los 56 años o con múltiples tumores

· Un probando con múltiples tumores (excepto tumores múltiples de mama), dos de los cuales pertenezcan al espectro de tumores del SLF y el primero de ellos haya aparecido antes de los 46 años

· Un probando diagnosticado de carcinoma adrenocortical o del plexo coroideo, independientemente de la historia familiar.

### **Estrategia de vigilancia del cáncer ginecológico asociado:**

Se requiere un nivel alto de vigilancia respecto al cáncer en aquellos individuos que son considerados de riesgo, basándonos en la historia de un SLF maligno, la presencia de una mutación de p53 conocida o en la presencia del riesgo familiar aumentado de SLF pero sin una mutación identificada.

La NCCN ha desarrollado unas pautas que son útiles para intentar diagnosticar el cáncer de forma precoz en pacientes con SLF:

- Cáncer de mama: el cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres con Sd. de Li-Fraumeni y su aparición suele ser *previo a la menopausia*.
  - El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar cáncer de mama en mujeres portadoras alcanza el 50% a los 60 años. La principal edad de aparición es por debajo de los 35 años, el 32% de las mujeres son diagnosticadas antes de los 30 años, y un primer diagnóstico de cáncer de mama por debajo de los 50 años es raro.
  - El cáncer de mama en los *hombres no forma parte del Sd. de Li-Fraumeni*.
  - *A pesar de que los cánceres de ovario, las trompas de Falopio o peritoneales no han sido ampliamente informados en familias con Sd. de Li-Fraumeni, las mutaciones de P53 han sido identificadas en mujeres con estos cánceres.*
  - *En términos generales, podría decirse que las mujeres que presentan este síndrome tienen un riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de su vida de un 100%.*

Entre las medidas disponibles para la prevención o la detección del cáncer de mama en el Sd. Li-Fraumeni se incluyen:

- *Auto-exploración mamaria mensual*
- *Exploración clínica por personal sanitario cualificado dos veces al año*
- *Una prueba de imagen (Mamografía o RM) anual*

En general, el screening no invasivo, debe comenzarse alrededor de los 18-20 años y el diagnóstico de imagen a partir de los 20-25.

En mujeres con cáncer de mama se recomienda las *mastectomía* frente a la tumorectomía más radioterapia debido al riesgo de un segundo cáncer primario de mama o un cáncer secundario inducido por la radiación.

La *mastectomía profiláctica* es también una opción para algunas mujeres

El cancer de mama que aparece en mujeres con la mutación de p53 presenta con más probabilidad la amplificación del factor de crecimiento epidermoide (HER2).

Sin embargo, no hay diferencia respecto a la frecuencia de presentación de receptores hormonales de estrógenos o progesterona

## **SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS**

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es una afección poco común asociada a una mutación en el gen de la serina/treonina quinasa 11 (STK11, también llamada LKB1).

### **Clínica:**

Las dos manifestaciones características son las *máculas mucocutáneas pigmentadas* que aparecen en un 95% de los pacientes afectados y los *pólipos múltiples hamartomatosos* del tracto gastrointestinal. Además, este síndrome se asocia con un riesgo incrementado de cánceres gastrointestinales (cáncer de colorrectal, de estómago, intestino delgado y páncreas) y no gastrointestinales (mama, ovario, cervix y pulmón).

El riesgo absoluto de cáncer de mama es aproximadamente de un 55% y, en general, el diagnóstico tiende a realizarse en mujeres jóvenes, con una edad media de 37 años.

Para el cáncer de ovario, en un estudio, la prevalencia fue del 21% en pacientes con SPJ, diagnosticados con una edad media de 28 años. Los tumores benignos de ovario conoci-

dos como tumores de cordones sexuales con túbulos anulares (SCTATs) aparecen con frecuencia en mujeres con SPJ, aproximadamente, el 30% de los SCTATs están asociados con el SPJ. Los SCTATs se caracterizan por presentar características tanto de las células de la granulosa como de las células de Sertoli, los marcadores tumorales pueden ser de utilidad para el diagnóstico y el seguimiento. En la mayoría de los casos de SCTATs asociado a SPJ existe un aumento de estradiol, otro marcador que se correlaciona con el estado de la enfermedad son los niveles de hormona antimülleriana. En mujeres con SPJ, el tumor suele presentarse alrededor de los 30 años, y suelen ser de pequeño tamaño (<3cm), multifocales, bilaterales, calcificados y asintomáticos, por lo que son difíciles de identificar mediante un examen pélvico.

### Estrategia de vigilancia del cáncer ginecológico asociado:

Peutz-Jeghers syndrome			
Colon	8, 18 <sup>a</sup>	3	Colonoscopy <sup>a</sup>
Stomach	8, 18 <sup>a</sup>	3	Esophagogastroduodenoscopy <sup>a</sup>
Small bowel	8, 18 <sup>a</sup>	3	Video capsule endoscopy <sup>a</sup>
Pancreas	30	1-2	Magnetic resonance cholangiopancreatography or endoscopic ultrasound
Breast	25	1	Annual self-exam starting age 18, annual breast MRI, and/or mammogram starting at age 25
Ovarian	25	1	Pelvic exam and pelvic or transvaginal ultrasound, CA-125 probably not helpful
Endometrial	25	1	Pelvic exam and pelvic or transvaginal ultrasound
Cervix (adenoma malignum)	25	1	Pap smear
SCTAT (sex cord tumor with annular tubules)	25	1	Same as uterine and ovarian; almost all women develop SCTAT, but 20% become malignant

Cáncer de cervix: existe un aumento del riesgo de adenoma maligno de cervix. Por lo que se recomienda la realización de una *citología anual a partir de los 21-25 años*.

Cáncer de ovario y endometrio: *ecografía transvaginal o examen pélvico a partir de los 21-25 años*. Sin embargo, el screening para el cáncer de ovario y endometrio en el SPJ es controvertido, y las guías difieren en sus recomendaciones. Las guías de la NCCN y ACG recomiendan el screening mediante examen pélvico o ecografía transvaginal anual entre los 18 y los 20 años y a los 25 años respectivamente. Sin embargo, otras guías no recomiendan el cribado para el cáncer de endometrio dado que la mayoría de los casos de cáncer de endometrio esporádico son detectados en un estadio inicial, el bajo riesgo de cáncer de endometrio en el SPJ y la falta de evidencia que apoye el screening.

Cáncer de mama: el riesgo de cáncer de mama en las pacientes con SPJ se aproxima al de los portadores de la mutación BRCA. Por lo que, se recomienda la *autoexploración*

*mamaria mensual en las mujeres a partir de los 18 años y una RM y/o mamografía a partir de los 25 años.*

La mastectomía profiláctica se recomienda de forma individualizada

## **SÍNDROME TUMORAL HAMARTOMATOSO, PTEN**

El síndrome tumoral hamartomatoso (PHTS) es un término que define un grupo heterogéneo de trastornos clínicos que comparten una mutación germinal en *PTEN* y la afectación de elementos derivados de las 3 capas de células germinales, manifestándose con hamartomas, sobrecrecimiento y neoplasia.

El subconjunto predominante es el síndrome de Cowden.

Por definición, todos los individuos con PHTS son portadores de mutaciones germinales en el gen homólogo de fosfatasa y tensina *PTEN*. Su prevalencia es desconocida.

La aparición de la enfermedad depende del trastorno específico.

Los componentes más importantes observados en este grupo son las neoplasias incluyendo cáncer de mama en mujeres con un riesgo del 85% a lo largo de la vida, carcinomas epiteliales de tiroides con un riesgo del 35%, carcinomas endometriales con un riesgo del 28%, carcinomas de células renales con un riesgo del 32% y carcinoma colorrectal con un riesgo del 10% a lo largo de la vida.

La mayor parte de estos cánceres se diagnostican en mujeres premenopausicas, entre los 38 y los 46 años. Se estima que hasta un 67% de las mujeres con la mutación *PTEN* tienen incrementado el riesgo de cambios mamarios benignos ( papilomatosis intraductal, adenosis, atrofia lobular y fibroadenomas).

Existe una tendencia más agresiva en los pacientes con enfermedades asociadas al síndrome de Cowden:

- Se ha observado una mayor incidencia de afecciones multifocales y bilaterales tanto en la patología maligna como benigna de la mama
- En un artículo publicado por la clínica Mayo durante más de 30 años en 46 pacientes que reunían criterios diagnósticos para el PHTS, cinco de seis cáncer de mama en esta corte fueron triples negativos (receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER-2 negativo)

**Estrategia de vigilancia del cáncer ginecológico asociado:**

- Autoexploración mensual de la mama a partir de los 18 años.
- Exploración clínica de la mama cada 6 meses a partir de los 25 años (o 5-10 años antes de la edad del cáncer más precoz en la familia, si sucedió antes de los 35 años).
- Mamografía y resonancia magnética (MRI) anuales de la mama a partir de los 30-35 años (o 5-10 años antes de la edad del cáncer más precoz en la familia, si sucedió antes de los 40-45 años).
- Consideración individualizada de la mastectomía profiláctica.
- Participación en estudios para evaluar la efectividad del cribado del cáncer de endometrio (p.ej. en mujeres premenopáusicas con aspirado endometrial y en las postmenopáusicas con ecografía transvaginal y biopsia de las zonas sospechosas, en ambos casos una vez al año).
- Educación respecto a los síntomas y signos generales de cáncer.

**CÁNCER GÁSTRICO HEREDITARIO DIFUSO**

El cáncer gástrico hereditario difuso (CGHD) es un síndrome autosómico dominante asociado a la mutación del gen CDH1, que afecta al menos al 30% de los miembros de las familias CDH1+, con una penetrancia de alrededor del 80% hacia los 80 años, y cuya estirpe celular suele estar determinada por la presencia de focos múltiples de células en anillo de sello. Las mutaciones germinales CDH1 están asociadas también con el desarrollo de cáncer lobulillar de mama en mujeres, con un riesgo acumulado a lo largo de la vida de casi un 60%.

**Estrategia de vigilancia del cancer ginecológico asociado:**

La estrategia óptima de vigilancia aun no esta clara, sin embargo, las guías actuales recomiendan que estas mujeres deben ser tratadas de forma similar a otras con alto riesgo de cáncer de mama realizando una RM anual (la cual puede combinarse con una mamografía), empezando a los 30-35 años.

La autoexploración mamaria semestral es discutida

La mastectomía profiláctica debe discutirse de forma individualizada.

## SÍNDROME DE LYNCH

El síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCNH) se trata de un síndrome de cáncer hereditario, que se transmite de forma autosómica dominante y que se caracteriza por el desarrollo precoz (habitualmente antes de los 50 años de edad) de CCR, y una elevada tendencia a presentar lesiones sincrónicas o metacrónicas, así como neoplasias en otros órganos (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares, intestino delgado).

### Diagnostico

Se establece a partir de la historia familiar según los criterios de Ámsterdam (tabla 31-1). Desde un punto de vista molecular, esta entidad se caracteriza por la existencia de múltiples mutaciones somáticas en fragmentos repetitivos de ADN. Este fenómeno, denominado inestabilidad de microsatélites, traduce la acumulación de errores en la replicación del ADN, los cuales son consecuencia de mutaciones germinales en los genes responsables de su reparación, fundamentalmente *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. La inestabilidad de microsatélites es un marcador molecular de este tipo de cánceres y se emplea en la identificación de los individuos portadores de mutaciones en estos genes. Debido a que los criterios de Ámsterdam son muy estrictos y difíciles de cumplir, se han propuesto los criterios de Bethesda revisados (tabla 31-1), cuyo cumplimiento sugiere la posibilidad de que se esté ante un caso de síndrome de Lynch. Si un paciente con CCR cumple alguno de los criterios de Bethesda revisados, debe estudiarse en el tejido tumoral la presencia de inestabilidad de microsatélites y/o pérdida de expresión de las proteínas reparadoras. En caso de encontrar una de estas alteraciones, debe realizarse el análisis mutacional de los genes reparadores del ADN.

Se sabe que las mutaciones germinales en *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* son la causa de la mayoría de mutaciones detectadas en familias con síndrome de Lynch. Recientemente, se ha descubierto que EL *PMS2* y *EPCAM* también desempeñan un papel importante en síndrome de Lynch.

Las mutaciones más frecuentes, *MSH2* y *MSH1*, tienen un riesgo acumulado a lo largo de la vida de cáncer de colon del 52-82%; cáncer de endometrio del 25-60% y cáncer de ovario del 4-12%. Algunos, pero no todos los estudios, sugieren que hay un aumento del riesgo de cáncer de mama.

## Tabla 31-1 Criterios en el síndrome de Lynch

### Criterios de Ámsterdam II:

- Tres o más individuos afectados de CCR o neoplasia relacionada (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos, y
- Afectación de 2 generaciones consecutivas, y
- Como mínimo un caso diagnosticado antes de los 50 años, y
- Exclusión del diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar

### Criterios de Bethesda revisados:

- CCR diagnosticado antes de los 50 años
- Presencia de CCR sincrónico o metacrónico u otra neoplasia relacionada (endometrio, estómago, ovario, páncreas, urinario, cerebro, intestino delgado), con independencia de la edad
- CCR con infiltración linfocitaria, células en anillo de sello o crecimiento medular diagnosticado antes de los 60 años
- Paciente con CCR y uno o más familiares de 1º grado con CCR o neoplasia relacionada (endometrio, estómago, ovario, páncreas, urinario, cerebro, intestino delgado) diagnosticada antes de los 50 años
- Paciente con CCR y dos o más familiares de 1º o 2º grado con CCR o neoplasia relacionada (endometrio, estómago, ovario, páncreas, urinario, cerebro, intestino delgado), con independencia de la edad

CCR: cáncer colorrectal.

Se realizó una revisión de 21 estudios en la que, 13 no encontraron aumento significativo del cáncer de mama, 8 publicaron un aumento del riesgo relativo que se multiplicó de 2 a 18 en comparación con la población general, y un estudio prospectivo, identificó un aumento del riesgo de cáncer de mama multiplicado por 4. Existe también una teoría de que el riesgo de cáncer de mama puede variar en función del gen mutado, pero los estudios prospectivos exigen determinar las estimaciones precisas del riesgo cáncer de mama en esta población. De hecho, la edad media de diagnóstico de cáncer de mama en portadoras de la alteración en el gen MMR varían de 44 a 65 años, por lo que las medidas de cribado deben individualizarse.

### **Estrategia de vigilancia del cáncer ginecológico asociado**

#### Individuos con riesgo de Síndrome de Lynch:

- Individuos de familias que cumplan los criterios de Amsterdam II o los criterios revisados de Bethesda
- Cáncer de endometrio antes de los 50 años
- Familiares de primer grado de aquellos con una mutación conocida del gen MMR/EP-CAM.
- Individuos con más de un 5% de opciones de tener la mutación del gen MMR según los modelos de predicción

Cáncer de endometrio y ovario:

Se recomienda que las mujeres con mutaciones del Sd. de Lynch se realicen una *revisión anual* que consiste en un *examen de la pelvis y una biopsia de endometrio*, además de una *ecografía transvaginal* para el cáncer de ovario, comenzando a los *30-35 años* o de 3 a 5 años antes que el caso más joven de cáncer diagnosticado en la familia.

En mujeres con Sd. de Lynch debido a mutaciones en el gen MMR se recomienda la *histerectomía profiláctica con doble salpingooforectomía* al finalizar su edad fértil o alrededor de los *40 años*.

*El riesgo global de cáncer de ovario y endometrio* en el Sd. Lynch asociado a *delecciones de EPCAM es menor* que en aquellos casos de mutaciones asociadas a MLH1 o MSH2. Aunque las guías para el screening de cáncer de endometrio y ovario no diferencian en función del genotipo, esta información puede ser útil para aconsejar a las pacientes sobre la necesidad y el momento de la cirugía profiláctica.

Aquellas mujeres que no deseen someterse a la cirugía profiláctica, deben continuar con el screening del cáncer de endometrio y ovario.

Quimioprevención: Los anticonceptivos orales de estrógenos y progesterona no han sido estudiados en mujeres con Sd. de Lynch. Desde que se ha encontrado efecto protector de esta medicación frente al cáncer de ovario y endometrio en la población general, algunos expertos aconsejan su uso en mujeres con Sd. de Lynch que no deseen someterse a cirugía profiláctica.

Dados los resultados obtenidos, se propone el uso de ACO en mujeres con un síndrome de cáncer de ovario hereditario que no deseen someterse a la cirugía profiláctica o no estén buscando embarazo.

La quimioprevención del cáncer de ovario con agentes distintos a los anticonceptivos de estrógenos + progesterona (ej, vitamina D) está en estudio

Estas recomendaciones son compatibles con las de las guías de : Sociedad Estadounidense de Cáncer colorrectal (United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer) , la Sociedad Americana de Oncología Clínica y la Sociedad Europea de Medicina Oncológica. Sin embargo, existe variabilidad entre las recomendaciones de los expertos respecto al screening de cáncer de endometrio y ovario dada la limitada evidencia de que éste sea efectivo.

## GUÍA DE APLICACIÓN PRÁCTICA

### A. ¿Cuándo sospecho que estoy ante un cáncer heredofamiliar?

#### CÁNCER DE MAMA

Individuos o familias con riesgo aumentado:

1. Diagnóstico de cáncer de mama antes de los 40 años.
2. Dos o más casos de cáncer de mama en familiares de primer grado, uno de ellos diagnosticado antes de los 40 años o con afectación bilateral.
3. Tres casos de cáncer de mama en familiares de primer o segundo grado
4. Cáncer de mama y ovario en la misma paciente.
5. Cáncer de mama en el varón.

#### CÁNCER DE OVARIO

1. Cáncer de mama y ovario = paciente
2. Cáncer de ovario seroso de alto grado
3. Tumores de cordones sexuales con túbulos anulares (SCTATs) en pacientes alrededor de los 30 años, de pequeño tamaño (>3cm), multifocales, bilaterales y asintomáticos
4. Cáncer de ovario y cáncer colorrectal

#### CÁNCER DE ENDOMETRIO

1. Diagnóstico de cáncer de endometrio en menores de 50 años
2. Digestivo de cáncer de endometrio y cáncer colorrectal

#### CÁNCER DE CÉRVIX

- Adenoma maligno de cérvix

#### SARCOMA

- Diagnóstico de sarcoma en menores de 45 años

**B. Derivación a UCHF y realización de test genéticos pertinentes****C. Seguimiento y tratamiento:**CÁNCER DE MAMA

	edad de inicio	periodicidad (meses)	Procedimientos	Tratamiento
<b>Asociado a BRCA (Portadoras y alto riesgo)</b>	25 años	12	Exploración clínica en consulta y prueba de imagen (mamografía/ RM)	Tamoxifeno en BRCA2 Mastectomía bilateral/ contralateral profiláctica Salpingooforectomía bilateral premenopaus.
<b>Sd.Li-Fraumeni</b>	18-20 años	1	Auto-exploración mamaria	MASTECTOMÍA vs tumorectomía + RT * Mastectomía profiláctica en mujeres seleccionadas
		6	Exploración clínica de la mama	
	20-25 años	12	Mamografía o RM	
<b>Sd. Peutz-Jeghers</b>	18 años	1	Auto-exploración mamaria	Consideración individualizada de la mastectomía profiláctica
	25 años	12	Mamografía y/o RM	
<b>Sd. tumoral hamartomatoso</b>	18 años	1	Auto-exploración mamaria	
	25 años (o 5-10 a antes de la edad del cáncer más precoz conocido en la familia, si antes de los 35 a)	6	Exploración clínica de la mama por personal sanitario cualificado	
	30-35 años (o 5-10 a antes de la edad del cáncer más precoz conocido en la familia, si antes de los 40-45 a)	12	Mamografía y RM	
<b>Cáncer gástrico hereditario difuso</b>	30-35 años	6	Auto-exploración mamaria	
		12	Mamografía y/o RM	

## CÁNCER DE OVARIO

	<b>edad de inicio</b>	<b>periodicidad</b>	<b>procedimientos</b>	<b>tratamiento</b>
<b>Asociado a BRCA (Portadoras y alto riesgo)</b>	25 años	anual	Exploración ginecológica y ECO TV	Salpingooforectomía bilateral al fin de la edad fértil o a los 40 años
	Ca 125	opcional según hallazgos y/o ecografía		QP*: ACO
<b>Sd. Peutz-Jeghers</b>	21-25 años	anual	Ecografía transvaginal o examen pélvico	
<b>Síndrome de Lynch</b>	30-35 años (o de 3-5 años antes que el caso más joven de cáncer en la familia)	anual	Ecografía transvaginal + biopsia endometrial	Histerectomía total + Salpingooforectomía bilateral al fin de la edad fértil o a los 40 años QP*: ACO

\*QP: quimioprevención

## CÁNCER DE ENDOMETRIO

Variabilidad entre las recomendaciones, pero en general se recomienda la realización de:  
Ecografía transvaginal o examen pélvico anual a partir de los 21-25 años

## CÁNCER DE CÉRVIX

Citología anual a partir de los 21-25 años

**CONCLUSIONES:**

- El asesoramiento adecuado de estos individuos y de sus familiares se debe realizar en unidades de cáncer heredofamiliar. Es muy importante en la derivación, elegir con la mayor efectividad el probando ideal
- El médico debe conocer los signos de alarma de cáncer hereditario. Además debemos disponer de los conocimientos necesarios para poder informar sobre la utilidad del consejo genético en las distintas situaciones y realizar la derivación a una unidad especializada si es preciso.
- El objetivo del proceso es reducir la morbilidad y la mortalidad en aquellos individuos portadores de una predisposición genética a padecer cáncer, mediante su identificación antes de que se desarrolle el cáncer y facilitándoles un programa completo de prevención, detección precoz y tratamiento
- La identificación de familias con predisposición genética, permite ahorrar pruebas diagnósticas innecesarias en aquellos miembros de la familia que no han heredado la condición.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Juan Pedro JP, Iván MR, Carla BV, Andrés J.MM, Cristina LL, Sara LT et al. *Guía clínica de cáncer heredofamiliar*. Fisterra.com; 2016. <http://ws003.juntadeandalucia.es:2184/guias-clinicas/cancer-heredofamiliar/> (último acceso 20 marzo 2016)
2. Young RH, Welch WR, Dickersin GR, Scully RE. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer*. 1982;50(7):1384-9.
3. Patnaik, Mrinal M MM. Oncophenotypic: review and clinical correlates of phosphatase and tensin homolog on chromosome 10 hamartoma tumor syndrome. *J Clin Oncol*. 2010; 28(36) 767-8.
4. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(8):1025.
5. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice

- Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol*. 2015;33(2):209-17.
6. Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2013; 24 (6): 73-80.
  7. Peshkin BN, Isaacs C. Overview of hereditary breast and ovarian cancer syndromes. UpToDate. 2016. [acceso marzo 2016] Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
  8. Sapna S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2), 223-62.
  9. Daly MB, Pilarski R, Axilbund JE, Buys SS, Crawford B, Friedman S et al. Genetic/Familial High- Risk Assessment: Breast and Ovarian: Clinical Practice Guidelines in Oncology . *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12:1326–38.
  10. Moldovan R, Keating S, Clancy T. The impact of risk-reducing gynaecological surgery in premenopausal women at high risk of endometrial and ovarian cancer due to Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2015; 14(1):51-60
  11. Perez MR, Magriñá J, García AT, Jiménez JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. *Sure Oncol*. 2015; 24(4): 335-44