

ACTUALIZACIÓN EN SÍNDROMES DE CÁNCER HEREDITARIO. ¿QUÉ DEBE CONOCER EL ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA?

Jesús Martínez Moya

6 de mayo 2024

INTRODUCCIÓN

La mayor parte de la patología oncológica presenta un origen esporádico, pero a lo largo de los siglos XIX-XX se identificaron patrones familiares de susceptibilidad hereditaria a múltiples neoplasias malignas (como síndrome de Li-Fraumeni, Lynch o Cowden), aislando de forma paulatina los loci responsables y su mecanismo génico conforme avanzaba la Biología Molecular, sin embargo ante el creciente avance de las técnicas moleculares, las distintas especialidades del área de la salud han tenido que ir desarrollando estrategias de cribado, seguimiento y terapéuticas en relación a estos. Una de estas estrategias surgidas para el manejo de esta susceptibilidad son los “Comités multidisciplinares de Consejo Genético” como el existente en el Hospital Virgen de las Nieves, por lo que esta sesión busca proporcionar una actualización de las clases de 2016 de BRCA y síndromes genéticos en la práctica de la Ginecología.

SÍNDROMES GENÉTICOS EN LA GINECOLOGÍA

El cáncer de mama, ovario-tubárico-peritoneal primario y endometrio son los que presentan un mayor componente relacionado con los síndromes genéticos (10% del global del cáncer de mama, un 15% de cáncer de ovario-trompa-peritoneo y 5-10% en endometrio).⁽¹⁾

Los cánceres de cérvix, vagina y vulva no presentan susceptibilidad genética tan llamativa como los antes mencionados.

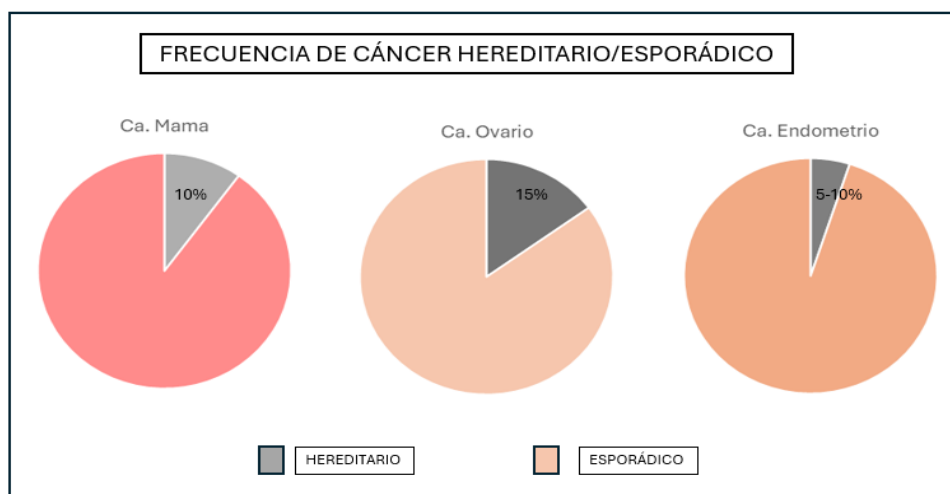


Imagen 1. Proporción de cáncer de origen hereditario en el total de mama, ovario y endometrio.

En este documento trataremos:

- Parte I: Cáncer de mama y ovario hereditario (genes BRCA y no BRCA).
- Parte II: Síndromes específicos de alta penetrancia.
- Parte III: Otros síndromes relacionados con cáncer ginecológico.

PARTE I: SÍNDROME DE CÁNCER OVARIO-MAMA HEREDITARIO

Según Orphanet y el Colegio Americano de Ginecólogos-Obstetras (ACOG), se conoce como complejo de cáncer ovario-mama hereditario a aquellos síndromes genéticos que aportan una predisposición a estos tipos de cáncer, en base a una o varias alteraciones, generando familias con sucesivos casos a lo largo de las generaciones y frecuentemente de aparición precoz.^(2,3)

En el 50% de los casos del complejo cáncer ovario-mama se conoce el gen predisponente, mientras que en el otro 50% no se conoce (síndrome de ovario-mama hereditario de origen desconocido o es debido a la influencia de varias alteraciones).

Los genes relacionados con el cáncer ovario-mama, se localizan en numerosos loci pero aportan susceptibilidades diferentes, por esto se agrupan según la frecuencia en la población y el riesgo relativo que aportan (*tabla 1*):^(4,5)

- a) Genes de susceptibilidad con alta penetrancia (aportan $RR \geq 5$): La mayor parte de casos de este grupo se deben a BRCA1 y BRCA 2, que explican en torno a un 25% de los casos. Pero este grupo también se ve conformado por loci como p53, PTEN, STK11, CHD1 y BLM que generan entidades con nombre propio como síndrome de poliposis hamartomatosas o síndrome de Li-Fraumeni.
- b) Genes de moderada penetrancia ($RR = 2-4$): con relación a la familia de BRCA1 y BRCA2, encontrando entre ellos, ATM, CHECK2, entre otros. Dentro de este grupo cabe resaltar dos genes que aportan una penetrancia moderada-alta, como es PALB 2 para cáncer de mama y PIRB para cáncer de ovario. En algunas guías son conocidos como genes no BRCA para facilitar la estructura de manejo.
- c) Loci de baja penetrancia ($RR < 1,5$): Obtenidos por estudios de secuenciación masiva, observados en las familias con frecuencia de cáncer mama-ovario, pero también en casos de población general.

Alelos de alta penetrancia	Alelos de moderada-alta penetrancia	Alelos de moderada penetrancia
BRCA 1 y 2 Genes p53, PTEN, STK11, CHD1 y BLM.	PALB2 y PIRB1	ATM, CHEK2, BARD1, RAD 50C/D.

Tabla 1. Clasificación de genes cáncer ovario-mama.

Mecanismo patogénico y biología molecular de los genes del complejo de cáncer ovario-mama hereditario. Complejo MRN.

El ADN es agredido constantemente por estímulos exógenos (luz ultravioleta, otras radiaciones, químicos...) y estímulos endógenos (radicales libres, reacción de oxidación lipídica, agentes alquilantes, entre otros) activando los sistemas de reparación y control de daños son fundamentales en la biología celular.

Los daños de la doble hélice (DBS) son detectados durante las diferentes fases del ciclo celular, generando "puntos de control del ciclo", que en los mamíferos son tres puntos (G1/S, intra-fase S y G2/M).⁽⁴⁾

El ADN dañado, será subsidiario a reparación, existiendo dos vías:

- Reparación homóloga: subsana el error generando fragmentos homólogos de ADN.
- Reparación de extremos no homólogos (con siglas, NHEJ): no se genera extremos homólogos, presentando un mayor riesgo a perpetuar errores.

Si no se consigue la reparación estos puntos de control llevan a la muerte y evita que la célula continúe el ciclo.

Uno de los mecanismos más importantes es:

Cascada MRN-ATM: ^(6,7,18)

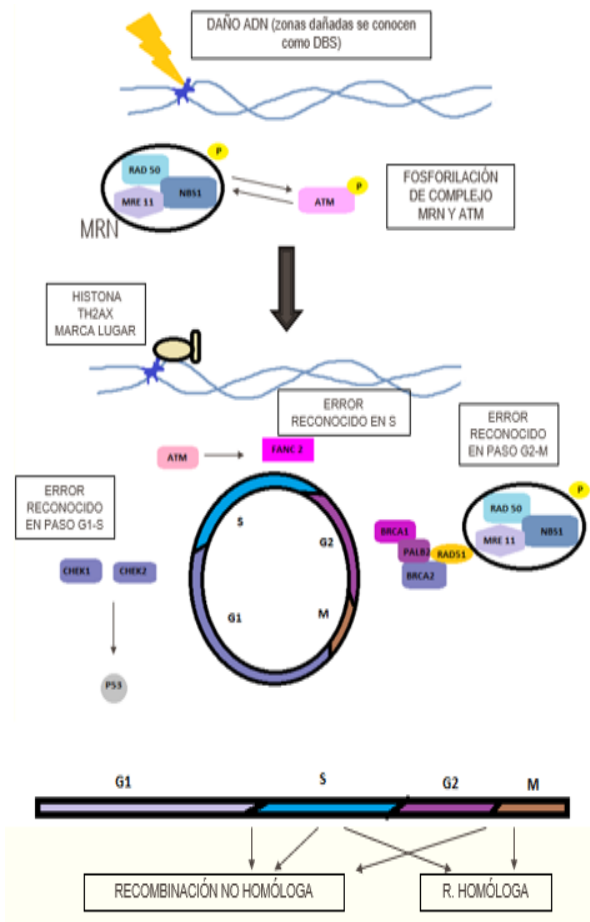
El sistema proteico MRN compuesto por tres dominios (RAD 50, MRE11 y NBS1) reconoce la zona dañada de la doble hélice de ADN (abreviada como DBS) en cualquiera de estos puntos de control.

Se produce una autofosforilación de MRN y del complejo ATM, estimulando la fosforilación de la histona TH2AX que marca el lugar a reparar y a su vez fosforila a MDC1 que a su vez lo hace con RNF8.

- Si los daños son detectados en el paso de G1 a S se produce la activación de CHEK 1 y 2, estas estabilizan a p53.

- Si los daños son detectados en la fase S propiamente, ATM activa a FANCD1.

- Cuando los DBS son detectados en el paso de G2/M se activa el sistema BRCA1, que por medio del intermediario PALB2 se relaciona con BRCA2, el cual, posiciona al extremo RAD51 sobre la zona lesionada y ayudado por la acción de NSB, MRE y RAD 50 recombina los extremos de forma homóloga.



En el caso de existir mutaciones en estos sistemas, no se produce el control del ciclo y células dañadas sobreviven, la base de la susceptibilidad a la producción de cáncer) ^(4,5).

Criterios de selección para estudio genético de mama-ovario hereditario en línea germinal.

Los criterios de selección para estudio genético en familias con posible predisposición hereditaria de cáncer de ovario-mama se han modificado sustancialmente en los últimos años.

El estudio puede hacerse en [pacientes sin cáncer](#) (se sospecha por antecedentes familiares, subapartado 2 y 3) o [pacientes que han desarrollado un cáncer y reúnen características específicas](#) (subapartado 1).

Las últimas recomendaciones de las guías ESMO 2022-2023, guía SEGO 2022 y SEOM 2019 se exponen en la [tabla 2](#): ^(1,8-9)

Subapartado 1: Independiente a historia familiar
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mujeres con cáncer de mama y ovario sincrónico o metacrónico 2. Cáncer de mama ≤ 40 años 3. Cáncer de mama bilateral (el primero diagnosticado ≤ 50 años) 4. Cáncer de mama triple negativo ≤ 60 años 5. Historia personal de cáncer de mama masculino 6. Cáncer de ovario epitelial no mucinoso de alto grado (o cáncer de trompa de Falopio o peritoneal primario) 7. Ascendencia con mutaciones fundadoras (etnias con alta frecuencia, como judíos asquenazi). 8. Mutación somática BRCA detectada en cualquier tipo de tumor con una frecuencia alélica > 30%. 9. Pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo elegibles para considerar la terapia con inhibidores de PARP (no recogido en oncoguía SEGO).
Subapartado 2: 2 o más familiares de primer grado con cualquier combinación de las siguientes características de alto riesgo:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cáncer de mama bilateral + otro cáncer de mama < 60 años 2. Cáncer de mama < 50 años y cáncer de próstata o páncreas < 60 años 3. Cáncer de mama masculino 4. Cáncer de mama y ovario 5. Dos casos de cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años
Subapartado 3: 3 o más familiares directos:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Con cáncer de mama (al menos uno premenopáusico) 2. y/o cáncer de ovario 3. y/o cáncer de páncreas o cáncer de próstata de Gleason alto (≥ 7)

Tabla 2. Criterios de estudio genético de cáncer ovario-mama (en mayor parte obtenidos de guía ESMO 2022-2023).

Estos criterios se basan principalmente en estudios sobre población portadora de BRCA 1-2, por lo que la sensibilidad para otros genes de alta-moderada y moderada penetrancia se ve limitado. ⁽¹⁾

El estudio, si es positivo puede serlo a:

Genes de susceptibilidad con alta penetrancia

GENES BRCA1 Y BRCA2 (Breast cancer 1 y breast cancer 2)

Descritos por primera vez en 1990, localizados en los cromosomas 17 y 13 respectivamente, ambos con herencia autosómica dominante.

Originalmente se calculó, un riesgo para cáncer de mama a los 70 años del 65% (IC95% 44-78) para portadoras de BRCA1 y del 45% (IC95% 31-56) para BRCA2, mientras que para cáncer de ovario es del 39% (IC95% 18-54) y 11% (IC95% 2-19) para el BRCA2, que recientemente fueron revalorados para un límite de 80 años del 72% y 69% para cáncer de mama en BRCA 1 y BRCA 2 respectivamente, y para cáncer de ovario del 44% y 17%.⁽⁴⁾

Otros tumores asociados a estos genes son el cáncer pancreático y melanoma, para ambos sexos y el CM y próstata, en el varón.

- **Características clínico-histológicas:**

- El **cáncer de mama** en portadoras de BRCA es frecuentemente ductal infiltrante con mayor carácter medular, alto grado histológico e infiltración linfocitaria comparado con el cáncer de mama en no portadoras. En especial, BRCA 1 presentan mayor tendencia a receptores de estrógenos y progesterona negativos (80-90%) respecto a los casos esporádicos, las mutaciones en p53 son habituales y raramente sobreexpresión Her2 neu, por lo que en numerosas ocasiones suelen ser variantes triple negativo con fenotipo basal. En cambio, BRCA 2 son en su mayoría ductal infiltrante de subtipo lobular, tubular y cribiforme con inmunohistoquímica luminal para receptores hormonales y her 2 neu.
- Respecto a las **neoplasias de ovario** suelen reconocerse carcinomas serosos de alto grado, aunque están descritos carcinomas endometrioides y de células claras.

- **Cribado y seguimiento de las portadoras:** ^(8,9)

- Para el riesgo de **cáncer de mama** en el caso de portadoras de **BRCA 1:** se aconseja realización de RM y ecografía mamaria/mamografía semestralmente a partir de los 30 años o 5 años antes de la edad del caso más joven identificado en la familia (recomendación grado A). En caso de no disponer de esta técnica en el centro, puede iniciarse de forma semestral ecografía única/alterna con mamografía de los 30-39 años y también semestral con mamografía única o alterna de ecografía a partir de los 40 años (recomendación grado C). Sin presentar consenso de edad a la que finalizar cribado.
- Respecto al **cáncer de mama** en el caso de portadoras de **BRCA 2:** RM anual a partir de los 30 años o 5 años antes de la edad del caso más joven identificado en la familia (recomendación grado A). La utilidad de la mamografía en estos casos está muy cuestionada.

- En el riesgo de **cáncer de ovario**, el cribado es más controvertido, se puede ofrecer seguimiento con ecografía transvaginal junto a determinación de marcador tumoral Ca125 de forma semestral hasta la realización de la salpingo-ooforectomía bilateral (evidencia grado C).
- **Cirugía de reducción de riesgo y otras medidas profilácticas:** ⁽⁸⁻¹⁰⁾
 - **Mastectomía reductora de riesgo:** En el caso de portadoras de variante BRCA reduce el riesgo de cáncer de mama aproximadamente un 90%, siendo la medida preventiva con mayor superioridad y más recomendable en esta población
Por la edad a la que se suele practicar se ofrece reconstrucción mamaria, siendo la técnica de elección la conservadora de complejo areola-pezones. Tras su realización hay grupos que recomiendan realizar al año de la intervención una RM para conocer el tejido mamario residual y presentar una imagen base de la que partir ante posible desarrollo de neoplasia de mama.
 - **Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica:** Medida más eficiente que el cribado de cáncer de ovario, debido a la escasa validez de este y el mal pronóstico de la patología.
Recomendada sobre los 35-40 años en casos de BRCA 1 y pudiéndose retrasar a los 40-45 años en portadoras BRCA 2, preferentemente por vía laparoscópica, con lavado peritoneal y revisión de cavidad abdominal. Tras esta no es preciso realizar seguimiento ginecológico.
 - **Fármacos reductores del riesgo:** Respecto al cáncer de mama se utilizan en los casos en los que la paciente no desea cirugía profiláctica o la cirugía supone un riesgo para la paciente. Respecto al cáncer de ovario, el uso de anticonceptivos reduce el riesgo de cáncer de ovario pero se encuentra el incremento de riesgo de cáncer de mama.
 - **Promoción de hábitos** de vida saludable, disminución de consumo de tóxicos, evitar el sobrepeso y la obesidad.

Otros genes de alta penetrancia

En este grupo se encuentran las alteraciones de p53, PTEN, STK11 y CHD1 que se expondrán más adelante.

Genes de susceptibilidad con moderada-alta penetrancia

GEN PALB 2

(Partner And Localizer of BRCA2).

Gen situado en el brazo corto del cromosoma 16, se considera el tercer gen más frecuente implicado en cáncer de mama hereditario, descrita su asociación en una línea germinal finlandesa en 2007 y más tarde se va confirmando en siguientes estudios con una mayor muestra de familias. ^(11,12)

Aporta un riesgo de cáncer de mama del 53% a los 80 años (IC 95%: 44-63%), del 0,6% a los 50 años y del 4,8% a los 80 años en cuanto a cáncer de ovario. También parece aportar mayor riesgo de cáncer de páncreas y próstata.

- **Características clínico-histológicas:** mayor frecuencia de receptores hormonales negativos y características similares a las de BRCA2.
- **Cribado y seguimiento de las portadoras:** ^(6,7,13)
Aunque diversas sociedades como ESMO, SEOM, NCCN, guía alemana y australiana lo toman como un gen trascendente, no presenta aun evidencia clínica, validez ni utilidad diagnóstica, si reconocen la necesidad de un cribado intensificado de **cáncer de mama** con RM anual desde los 30 años (o en su defecto mamografía anual desde dicha edad).
No obstante, para el **cáncer de ovario** no se recomienda, por su escaso valor y rendimiento insuficiente.
Está descrita la mayor predisposición al cáncer de páncreas, por esto, la Sociedad de Genética Americana recomienda la realización de ecografía endoscópica digestiva a partir de los 50 años en el caso de familiares 1º o 2º con cáncer de páncreas.
- **Cirugía de reducción de riesgo y otras medidas profilácticas:** ⁽¹³⁾
 - La **mastectomía profiláctica bilateral** puede ser ofertada, pero la doble **salpingo-ooforectomía** no es recomendada debido a que el riesgo de cáncer de ovario a los 50 años es menor de 1%, aunque puede ofrecerse en casos con historia familiar de cáncer de ovario.
 - Una vez desarrollado el cáncer de mama y/o ovario se recoge en estudios observacionales buena respuesta a compuestos del platino y basándonos en la experiencia con BRCA1-2 mejor respuesta a compuestos inhibidores PRAP, aunque no hay ensayos clínicos.
 - El **consejo reproductivo** no se recomienda en este gen a excepción de parejas de países con línea fundadora (Finlandia y Polonia) o antecedentes de cáncer de mama en ambas familias.

Genes de susceptibilidad con moderada penetrancia

GEN ATM

(gen ataxia telangiectasia mutado)

Uno de los genes de moderada penetrancia con herencia autosómica recesiva, localizado en el cromosoma 11.

La alteración bialélica expresa el síndrome ataxia telangiectasia (caracterizado por ataxia cerebelosa, apraxia coreoatetosis, inmunodeficiencia primaria, telangiectasias generalizadas y esterilidad), mientras que si es portador, expresa una mayor predisposición a cáncer de mama, ovario, páncreas, próstata, estómago y neoplasias hematológicas^(11,14).

- **Características clínico-histológicas:**
Respecto al cáncer de mama presenta con mayor frecuencia expresión de receptores hormonales y en el caso de los tumores ováricos suelen ser de estirpe no epitelial secundarios a disgerminomas y gonadoblastomas (en concreto, tumor del saco de Yolk). ⁽¹⁵⁾
- **Cribado y seguimiento de las portadoras:**
 - El **cribado** intensificado **mamario** comienza con RM y mamografía anual alternas cada 6 meses, comenzando a los 40 años o 5-10 años previos a la edad del caso de cáncer de mama más joven de la familia.
 - Respecto al **cáncer de ovario** no se recomienda su cribado.
En caso de mutación C7271T>G puede adelantarse cribado a los 25 años. ⁽⁵⁾

- En relación con otras neoplasias, la NCCN recomienda el realizar cribado de cáncer de páncreas si familiares de 1º grado afectos, colonoscopia como cribado de colon cada 5 años desde los 40 años.
- **Cirugía de reducción de riesgo y otras medidas profilácticas:** ^(6,7)
 - La **cirugía profiláctica** presenta controversias, la mastectomía insuficiente evidencia al igual que la salpingo-ooforectomía, que cabe la posibilidad ofrecerla en 45-50 años si familiares de 1º o 2º grado afectos de cáncer de ovario.
 - Se pueden usar **anticonceptivos** como reductor de cáncer de ovario conociendo el riesgo de mama.
 - El **consejo reproductivo** está justificado por las implicaciones de la ataxia telangiectasia.
- **Si desarrollo de cáncer:** es importante diferenciar si nos encontramos ante un síndrome ataxia-telangiectasia donde está contraindicada la radioterapia y precisará un planteamiento quirúrgico más agresivo, lo que no es preciso en sus portadoras, ya que en estudio observacional WECARE no se observó radiotoxicidad aumentada en las portadoras de este gen ni el desarrollo de cáncer de mama contralateral.
Respecto a los inhibidores de PARP se ha aprobado olparib en cáncer de próstata, pero no hay actualmente estudios en cáncer de mama. ⁽⁵⁾

GEN CHEK-2

(Gen Checkpoint kinase 2)

Las alteraciones de CHEK-2 se ha descrito en <1% de la población caucásica, aunque hay numerosas variantes, la más estudiada es 1100delC debido a que aporta casi el doble más de riesgo que las otras variantes estudiadas.

- **Características clínico-histológicas:** Genera más riesgo de cáncer de mama (observándose mayor prevalencia de receptores estrogénicos y generalmente multifocales y con cierta tendencia a bilateral) ⁽¹²⁾, leucemias, linfomas, riñón, tiroides y páncreas.
Sin presentar evidencia para mayor riesgo de cáncer de ovario.
- **Cribado y seguimiento:**
 - Respecto al **cribado** intensificado de la **mama** se recomienda RM y mamografía anual alternas cada 6 meses, comenzando a los 40 años o 5-10 años previos a la edad del caso de cáncer de mama más joven de la familia.
 - No realizar **cribado de cáncer de ovario** por no estar demostrada la relación con este gen.
 - Se recomienda realizar colonoscopia una vez cada cinco años, a partir de los 40 años o 10 años antes de la edad del diagnóstico más prematuro para cualquier familiar de primer grado con cáncer colorrectal.
 - En la actualidad, no hay recomendaciones de seguimiento para el resto de los cánceres. ^(5,6)

- **Cirugía de reducción de riesgo y otras medidas profilácticas:**

También mantiene insuficiente evidencia la mastectomía profiláctica, pero puede plantearse en mutación 1100 del C (que aporta un mayor riesgo) y ante paciente con alto riesgo en base a historia familiar.

En el caso de desarrollo de cáncer en estas pacientes no se ha visto incremento de segundos tumores tras radioterapia y está actualmente en estudio el uso de los inhibidores de PARP.

GENES RAD 51C/D y BIRP

(5, 6)

Aunque incluimos estos genes en un mismo apartado por aportar susceptibilidad para cáncer de ovario, el gen BIRP (proteína C-terminal helicasa 1 que interactúa con BRCA1) es de penetrancia moderada-alta, mientras que los genes RAD 51 son de penetrancia moderada.

- **Características clínico-histológicas:** El riesgo de cáncer de ovario es del 1% a los 49 años y del 14% a los 80 años. Observándose en mayor frecuencia de receptores hormonales negativos.
- **Cribado, seguimiento y cirugía de reducción de riesgo:**
En este gen se da una mayor importancia a la doble salpingo-ooforectomía a los 45-50 años por su asociación a los tumores malignos de ovario y no recomendada la mastectomía, aunque es cierto que podría beneficiarse de RM/mamografía anula a partir de los 40 años.
No se recomienda el cribado de cáncer de ovario por su bajo rendimiento y la mayor rentabilidad de la doble salpingooforectomía.

GEN BARD1

(BRCA1 associated RING domain 1)

Aunque este gen comenzó a estudiarse por el neuroblastoma, se ha observado que aumenta el riesgo de cáncer de mama (más predominante el que expresa receptores de estrógenos positivos, aunque esto puede deberse a los pocos casos descritos).

No hay evidencia de cáncer de ovario.

- **Cribado, seguimiento y cirugía de reducción de riesgo:**
Se recomienda RM con mamografía anual desde los 40 años. No está demostrada evidencia para recomendar mastectomía profiláctica.
No se recomienda el cribado de cáncer de ovario por no existir relación demostrada, tampoco se recomienda salpingooforectomía. ⁽⁶⁾

Uso de anticonceptivos y/o terapia hormonal sustitutiva en portadoras de BRCA y genes no BRCA sin antecedente de cáncer.

- **Anticonceptivos hormonales:** El meta-análisis más reciente incluye 18 estudios retrospectivos en donde se concluye que aportan una reducción del riesgo de cáncer de ovario (RR: 0,50 IC95% 0,33-0,75). Y respecto al cáncer de mama no hay evidencia que aumenten el riesgo de forma significativa en los primeros 10 años tras su uso. ⁽¹⁰⁾

- **Terapia hormonal sustitutiva (THS):**

Con la cirugía reductora de riesgo de ovario desencadenamos en la mayor parte de estas pacientes una menopausia precoz (sobre todo en portadoras BRCA1) con consiguiente aumento de clínica menopáusica, atrofia genital, riesgo de osteoporosis, riesgo cardiovascular y aumento de morbi-mortalidad en general. Pero secundario a la descripción del riesgo de cáncer de mama en el WHI (Women's Health Initiative trial), ha llevado a que los profesionales y las pacientes presenten aversión a estos fármacos.

Con el paso de los años, esta afirmación se ha visto cuestionada en las pacientes sin antecedente personal de cáncer.

En el caso de portadoras de mutaciones sin cáncer, se une que el estudio no cuenta con esta variable y en bibliografía posterior se ha observado que el uso de terapia sustitutiva no incrementa el riesgo de cáncer de mama en < 45 años, mientras que en el grupo de > 45 años se ve incrementado, pero no está claro que la causa sea la THS. ^(5,16,17)

Por esto, en la actualidad se podría recomendar la THS en mujeres portadoras de BRCA con doble salpingo-ooforectomía sin antecedente personal de cáncer, hasta los 51 años (edad aproximada de la menopausia).

Generalmente si presenta útero debe ser combinada de estrógenos y gestágeno, mientras que si existe la histerectomía puede usarse terapia solo con estrógenos.

Implicaciones terapéuticas tras desarrollo de cáncer de mama y ovario en portadoras de mutaciones BRCA y genes no BRCA.

En el caso de mujeres portadoras con diagnóstico de cáncer de mama: ^(1,10)

- **Cirugía (conservadora vs mastectomía):** Tanto en portadoras de BRCA como otros genes, se mantienen indicaciones similares de cirugía a las no portadoras, no hay contraindicación de realizar cirugía conservadora, debido a que si se administra posterior radioterapia presentan un riesgo de recaída similar a las pacientes no portadoras. Y en el caso e indicación de quimioterapia adyuvante se aporta una reducción de riesgo del 0,51.

Por tanto, la condición de portadora no contraindica cirugía conservadora, aunque se puede valorar la mastectomía y aprovechar su capacidad de reducir riesgo de recurrencia teórico.

- **¿Y la mama contralateral?**

Esto es tratado en los estudios Metcalfe et al, un estudio holandés y el estudio POSH en donde se observan reducciones de riesgo de muerte por cáncer de mama en los grupos de mastectomía contralateral.

Por lo que, en base a esta evidencia, las portadoras de BRCA pueden beneficiarse de mastectomía profiláctica contralateral, aunque debe ser individualizado con la mujer por las implicaciones físicas y psicológicas.

En las portadoras de genes no BRCA no hay estudios, por lo que se hace más importante individualizar la decisión.

En el caso de realizar mastectomía tanto profiláctica contraeltral como en mama afecta por tumor, la opción de reconstrucción mamaria con conservación de complejo-areola pezón (siempre que sea posible) es la opción que aporta mejor resultado estético, psicológico y no altera riesgo de desarrollo de cáncer.

En necesidad de uso de radioterapia adyuvante, el estado de portador de genes BRCA o no BRCA no la contraindica.

Respecto a quimioterapia:

- En el caso de portadoras de BRCA con enfermedad metastásica: Puede ofrecerse regímenes de tratamiento único con platinos o inhibidores PARP, aunque no hay estudios comparativos.
- Portadoras de BRCA con ausencia de metástasis o portadoras genes no BRCA: No hay evidencia en uso de inhibidores de PARP.

En el caso de mujeres portadoras con diagnóstico de cáncer de ovario:

En general el tratamiento del cáncer de ovario presentará cirugía citorreductora primaria con quimioterapia adyuvante o cirugía de intervalo tras una quimioterapia neoadyuvante. La quimioterapia en el cáncer de ovario está basada en derivados del platino y paclitaxel con o sin bevacizumab, con alta tasa de respuesta pero a su vez con alta tasa de recaídas, que en el caso de portadoras de BRCA se ven aumentadas.

Acorde a este estado de BRCA mutado, han surgido nuevas terapias conocidas como IPARP entre las que se encuentran olaparib, niraparib y rucaparib que reducen el tiempo de progresión si se utilizan como tratamiento de mantenimiento.

OLAPARIB	Mediana de tiempo hasta progresión de 11,2 meses frente al placebo en las portadoras de BRCA.
NIRAPARIB	Mediana de tiempo de progresión de 15.5 en las portadoras de BRCA, en las no portadoras también se observó una reducción del riesgo de progresión comparados con el placebo.
RUPACARIB	Medianas de tiempo hasta progresión de 16,6 vs 5,4 meses en placebo.

Tabla 3. Terapias IPARP en cáncer de ovario en portadoras de BRCA1-2.

En el caso de genes no BRCA no hay evidencia por el momento, aunque se extrapola su uso por ser genes involucrados en la misma cascada molecular.

PARTE II: SÍNDROMES ESPECÍFICOS DE ALTA PENETRANCIA Y CÁNCER GINECOLÓGICO.

A nuestra especialidad acuden con diagnóstico de variante mutada y tendremos que marcar el ritmo de estudio.

GEN TP53. SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO RELACIONADO CON P53.

En 1969 se describió un patrón de predisposición a rabdosarcomas en cuatro familias que en 1988 con el reclutamiento de nuevas familias, comenzó a denominarse con el nombre de síndrome de Li-Fraumeni.

Más tarde, en 1990 se identificaría su origen genético (alteración del gen p53 coloquialmente llamado como “guardián del genoma”).

Actualmente, debido a la variabilidad de fenotipos existentes se prefiere el uso de “síndrome de cáncer hereditario relacionado con tp53”. (19)

Gen localizado en el cromosoma 17, obedece a una herencia autosómica dominante y aporta predisposición a una variedad amplia de tumores malignos entre los que destacan el carcinoma adrenocortical, cáncer de mama a edades tempranas (2º cáncer más frecuente en la mujer afecta después del sarcoma de partes blandas), tumores del sistema nervioso central (principalmente glioblastomas), osteosarcomas y tumores de partes blandas, que son los llamados “cánceres centrales del Sd. Li-Fraumeni”. (15,20)

Aunque también presentan riesgo de neoplasias hematológicas, gastrointestinales y melanoma.

- **Criterios de selección para estudio de síndromes relacionados con p53:** (21)
El síndrome de LiFraumeni ha ido presentando cambios sustanciales en sus criterios para sospecha diagnóstica, desde los criterios clásicos, hasta los criterios de Chompret modificados por Frebourg.

Criterios SEOM 2022 (modificados de Frebourg el al. EJHG 2020).	
Adultos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Todos los pacientes que cumplan los "Criterios de Chompret" modificados: <ul style="list-style-type: none"> - Presentación familiar: probando con un tumor central TP53 (cáncer de mama, sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, tumor del sistema nervioso central, carcinoma corticosuprarrenal) antes de los 46 años y al menos un pariente de familiar de primer o segundo grado con un tumor central antes de los 56 años (excepto cáncer de mama si el probando tiene cáncer de mama) <li style="text-align: center;">o - Tumores primitivos múltiples: probando con tumores múltiples, incluidos dos tumores centrales TP53, el primero de los cuales se produjo antes de los 46 años, independientemente de la edad del probando.

	<p>tumores TP53, el primero de los cuales se produjo antes de los 46 años, independientemente de los antecedentes familiares</p> <p style="text-align: center;">o</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumores raros: paciente con carcinoma de la corteza suprarrenal, carcinoma del plexo coroideo o rhabdomyosarcoma anaplásico embrionario. rhabdomyosarcoma, independientemente de los antecedentes familiares <p style="text-align: center;">o</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de mama de aparición muy precoz: Cáncer de mama antes de los 31 años, independientemente de los antecedentes familiares. <p>2. Pacientes que desarrollan un segundo tumor primario dentro del campo de radioterapia de un primer tumor central TP53 que se produjo antes de los 46 años</p> <p>3. Pruebas presintomáticas Todos los familiares de primer grado de personas con variantes de TP53 causantes de enfermedad en la línea germinal</p>
--	--

- **Características clínico-histológicas:** ⁽⁶⁾

Centrándonos en la oncoginecología, se considera un gen de alta penetrancia para **cáncer de mama**, con expresión durante la edad fértil de la vida y antes de los 50 años, habitualmente Her2+ pero sin diferencia en cuanto a receptores hormonales en comparación a cáncer de origen esporádico.

Curiosamente no se ha observado mayor riesgo de cáncer de mama para el varón.

Tampoco se ha observado una penetrancia alta para cáncer de ovario ni endometrio.

- **Cribado y seguimiento:** ^(6,22)

El cribado intensivo al que se someten los pacientes con alteración del gen p53 es amplio y de inicio temprano debido a la probabilidad de presentar una neoplasia maligna de casi el 100% de los casos (si se divide por sexos, el riesgo de cáncer a lo largo de la vida con síndrome de Li-Fraumeni es $\geq 70\%$ para los hombres y $\geq 90\%$ para las mujeres).

Ha estado en tela de juicio debido a su carácter tan estricto, pero el protocolo de Toronto concluyó que la supervivencia a los 5 años respecto a la vigilancia es de 88% frente al 59% sin vigilancia, a lo que añade el efecto psicológico beneficioso de para los pacientes. Conclusión que fue apoyada más tarde por el Consorcio Internacional de 2017, UKCOG y GENTURIS.

- **Cribado de cáncer de mama:** Se recomienda exploración mamaria por un profesional cada 6-12 meses, comenzando a los 20-25 años. RM anual de los 20-75 años y si no se dispone de esta sustituirla por mamografía con mismo cribado.
- No está justificado el cribado de cáncer de ovario y endometrio.
- Para conocer otros cribados de estos pacientes se aporta *Tabla 4*.

Tabla 4. Otros cribados en síndrome relacionado con tp53. Extraído de “Cáncer hereditario 2019 de la SEOM” y “Protocolo Tornoto”.

TUMOR	RECOMENDACIÓN
Recomendaciones generales	Evitar tóxicos y realizar estilos de vida salubable. Exploración física cada 6 meses.
Sarcomas partes blandas	RM corporal de forma anual desde los 18 años. Ecografía abdominal y pélvica anual desde los 18 años.
Sistema nervioso	Exploración neurológica completa cada 6 meses. RM cerebral anual desde los 18 años (la primera se debe realizar con contraste y si es normal, se relajarán siguientes de forma anual pero sin contraste).
Tumores gastrointestinales	Gastroscopia y colonoscopia desde los 25 años cada 2-5 años.
Melanoma	Exploración dermatológica anual desde los 18 años.

- **Cirugía de reducción de riesgo y otras medidas profilácticas:** ^(6,22)
 - Ocupa un papel primordial la **prevención primaria** respecto a disminuir la exposición a radiaciones ionizantes y radiación solar, además de promocionar de forma intensa los estilos de vida saludables.
 - Respecto a la **cirugía profiláctica** de mama es recomendable ofrecerla como opción preventiva. No está justificada la salpingooforectomía, salvo en caso de que sea oportunisto.
- **En caso de desarrollo de cáncer ginecológico:** ⁽²²⁾

Cuando estas pacientes desarrollan cáncer de mama es importante ofrecer alternativas quirúrgicas menos conservadoras (mastectomía preferiblemente) que la paciente habitual debido a que la radioterapia adyuvante no es recomendada por la radiosensibilidad de este síndrome y evitar las opciones quimioterápicas con alto riesgo leucemógeno.

COMPLEJO DE TUMOR HARMATOMA. GEN PTEN.

El conocido como complejo de tumor harmatoma incluye el síndrome de Cowden, Bannayan-RileyRuvalcaba, síndrome Proteus-Like y Lhermitte-Duclos, debidos a la inactivación del gen PTEN (gen homólogo de fosfatasa y tensina), localizado en el cromosoma 10 y en su mayoría con herencia autosómica dominante, que predisponen a tumores de mama, endometrio, tiroides, colon y otros órganos digestivos ⁽²³⁻²⁵⁾.

Tabla 5. Síndromes del complejo de tumor harmatoma.

Síndrome de Cowden	Síndrome de Bannayan-RileyRuvalcaba
El más frecuente de estos. Se caracteriza por presentar macrocefalia y lesiones cutáneas de tipo harmatomatoso a partir de los 20 años (pápulas queratósicas en manos, tricolemomas, fibromas y neurofibromas).	Más frecuente inicio neonatal, con desarrollo de macrocefalia, malformaciones vasculares, lipomatosis y lentiginosis moteada en vulva/pene. Puede encontrarse struma de Hashimoto.
Síndrome Proteus-Like	Lhermitte-Duclos
Las principales características clínicas incluyen crecimiento esquelético excesivo, harmatomas de múltiples tejidos, nevus cerebriformes, malformaciones vasculares y nevus epidérmicos lineales.	Síndrome donde se produce el crecimiento de un tumor harmatomatoso localizado en cerebelo que se conoce como gangliocitoma displásico cerebeloso que produce hipertensión intracraneal y alteración de pares craneales.

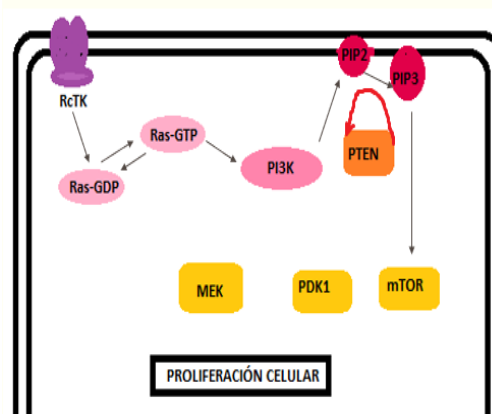
En estos síndromes son frecuentes los pólipos harmatomatosos (90% probabilidad de generar a lo largo de la vida), específicamente en síndrome de Cowden también, las neoplasias malignas de mama (25-85% con edad de aparición media de 38-50 años) y tiroides (de naturaleza papilar principalmente). ⁽²⁵⁾

• **Mecanismo molecular gen PTEN:**

Una de las vías de proliferación celular es la dependiente de receptores tirosin quinasa que tras su activación y activación de la vía Ras, un pequeño metabolito PIP2 (fosfatidilinositol-4,5-bis-P fosfato) se convierte en PIP3 (fosfatidilinositol-3,4,5-bis-P fosfato) por medio de la kinasa PI3K.

Este fenómeno activa a PDK1, quien a su vez activa a AKT-mTOR y rige los procesos celulares fundamentales de la síntesis de proteínas esenciales para soportar la replicación del ADN.

PTEN codifica una fosfatasa que convierte PIP3 a PIP2, evitando la proliferación celular.



Con el fallo de este mecanismo oncosupresor de PTEN se produce la proliferación celular descontrolada con posibles errores de ADN. ⁽²⁶⁾

- **Criterios de selección para estudio:** ^(24,25)

Criterios de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Criterios mayores	Criterios menores
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cáncer de mama 2. Cáncer de endometrio 3. Carcinoma folicular de la glándula tiroides 4. Hamartomas gastrointestinales (incluidos los ganglioneuromas, pero excluidos los pólipos hiperplásicos; ≥ 3) 5. Enfermedad de Lhermitte-Duclos de inicio en la edad adulta. 6. Macrocefalia (>percentil 97: 58 cm en y 60 cm en hombres) 7. Pigmentación macular del glande del pene 8. Lesiones mucocutáneas múltiples (cualquiera de las siguientes): <ul style="list-style-type: none"> - Tricolemmomas múltiples (≥ 3, al menos uno comprobado por biopsia) - Queratosis acral (≥ 3, foseas queratósicas palmoplantares y/o pápulas hiperqueratósicas acrales) - Neuroma mucocutáneo (≥ 3) - Papilomas no VPH orales (≥ 3, sobre todo en la encía la lengua) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trastorno del espectro autista 2. Cáncer colorrectal 3. Acantosis glucogénica 4. Lipoma (≥ 3) 5. Discapacidad intelectual (coeficiente intelectual ≤ 75) 6. Carcinoma de células renales 7. Lipomatosis testicular 8. Cáncer de tiroides (carcinoma papilar o variante folicular). 9. Lesiones estructurales tiroideas (adenoma, bocio adenomatoso, etc.) 10. Anomalías vasculares (por ejemplo, anomalías venosas múltiples)
<p>Se establece un diagnóstico de SC si el paciente cumple uno de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Tres o más criterios mayores, uno de los cuales es macrocefalia, enfermedad de Lhermitte-Duclos de inicio en la edad adulta o malrotación gastrointestinal. (2) Dos o más criterios mayores y tres o más criterios menores <p>Los familiares del paciente serían diagnosticados de CS/PHTS si cumplen uno de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Dos o más criterios mayores 2) Un criterio mayor y al menos dos criterios menores 3) Al menos tres criterios menores 	



Lesiones cutáneas en zonas acras (a), tricolemmomas (b1 y b2), papilomas orales (c) y pólipos colónica (d).

- **Características clínico-histológicas:**

- En **la mama** se describe mayor frecuencia de lesiones de tipo hiperplasia focal y quistes, pero no existe evidencia de que estos tengan más riesgo de progresión a malignidad respecto a la población general.
- Los miomas son la patología más frecuente (aunque parece relacionarse con la frecuencia elevada en la general), mientras que la lesión más importante es el **cáncer de endometrio**, la mayoría de los casos, antes de los 50 años.

- **Cribado y seguimiento:**⁽¹⁵⁾

En el campo de la ginecología y la senología se establece, la mamografía y RM anual desde los 30-35 años o a partir de 5-10 años antes del caso más joven de cáncer de mama, acompañado de ecografía TV desde los 30-35 años o 5-10 años antes del caso más joven de cáncer de endometrio (acompañado de biopsia si la evaluación del profesional lo requiere).

Otros cribados:

- La ecografía tiroidea desde el momento del diagnóstico.
- La colonoscopia rutinaria debe realizarse a partir de los 35 años una vez cada cinco años o con mayor frecuencia si el paciente presenta síntomas o se detectan pólipos. No obstante, el cribado debe iniciarse entre 5 y 10 años antes de la edad en la que se produzca el primer caso de cáncer colorrectal del primer caso de cáncer colorrectal en la familia.
- Anualmente o bienal (preferiblemente mediante TC o RM) a partir de los 40 años.
- La evaluación dermatológica anual podría ayudar a detectar un melanoma precoz.
- La RM cerebral si presenta síntomas o alteraciones neurológicas en la exploración.

- **Cirugía de reducción de riesgo y otras medidas profilácticas:**

Considerar la mastectomía profiláctica y ofrecer la histerectomía tras cumplir los deseos genésicos acompañado de doble salpingo-ooforectomía oportunista, sobre todo si casos de cáncer de ovario en línea germinal.

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS (STK11)

Trastorno de herencia autosómica dominante con base en el gen STK 11 localizado en cromosoma 19, caracterizado por desarrollo de neoplasias digestivas de colon, intestino delgado y estómago en forma de pólipos hamatomatosos, con debut frecuente en forma de obstrucción intestinal durante la infancia y lesiones cutáneas en forma de máculas pigmentadas de color azul oscuro-negro en labios, zona perioral, ojos, fosas nasales, yemas de los dedos, palmas de manos, plantas y zona perianal.

Predispone a cáncer de colon, mama, ovario, cérvix, páncreas.



- **Mecanismo molecular:** ⁽²⁶⁾
La proteína STK11 (también llamada LKB1) activa a AMPK que funciona como señal de control de daños de ADN y puede llevar a la apoptosis. Si se produce un fallo a este nivel, no ocurre el control de daño ni se llega a apoptosis por esta vía, lo que produce supervivencia tumoral.
- **Características clínico-histológicas:**
Desde el punto de vista ginecológico presenta predisposición a cáncer de mama con edad media de desarrollo de 37-38 años, cáncer de ovario (de origen no epitelial derivado de los cordones sexuales) y adenocarcinoma atípico de cérvix.
- **Criterios de selección para estudio:** ⁽²⁸⁾

Criterios de Beggs et al 2010
1) Dos o más pólipos de SPJ confirmados histológicamente o
2) Cualquier número de pólipos de SPJ en un individuo con antecedentes familiares de SPJ en parientes cercanos o
3) Pigmentación mucocutánea característica en un individuo con antecedentes familiares de SPJ en parientes cercanos o
4) Cualquier número de pólipos de SPJ en un individuo que también presenta pigmentación mucocutánea característica pigmentación mucocutánea característica.

- **Cribado y seguimiento:** ^(26,28)
Respecto a la mama se recomienda mamografía anual con inicio a los 25 años o RM a partir de los 30 años, eco TV a partir de los 18 años y citología cervical anual.

Otros cribados que se recomiendan son *Tabla 6*.

Cánceres gastrointestinales (gástrico, intestino delgado y cáncer colorrectal)	Endoscopia digestiva alta y la endoscopia con cápsula deben recomendarse una vez cada 2-3 años a partir del final de la adolescencia
Cáncer de páncreas	Colangiopancreatografía con contraste o ecografía endoscópica cada 1-2 años a partir de los 30 años.
Cáncer testicular	En los varones, examen testicular anual y, posteriormente, ecografía en caso de sintomatología o anomalía en el examen desde el nacimiento hasta la adolescencia.

- **Cirugía de reducción de riesgo y otras medidas profilácticas:** ⁽²⁶⁾
Considerar la mastectomía profiláctica y la histerectomía con doble salpingo-ooforectomía, no hay datos, pero se puede considerar en casos con antecedentes familiares de alto riesgo.
Puede considerarse la realización de PGT.

CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO Y CARCINOMA LOBULILLAR DE MAMA

El conocido como carcinoma gástrico difuso hereditario (CGDH) es una susceptibilidad familiar al cáncer gástrico difuso y para carcinoma lobulillar de mama, descrito por primera vez en 1998 en familias maoríes neozelandesas, debida al gen CHD1 de alta penetrancia, que codifica la E-cadherina, una proteína fundamental para la adhesión celular. ^(23,29)

- **Características clínico-histológicas:**
Se expresa en dos variantes de familias:
 - Las de presentación original con cáncer gástrico difuso y carcinoma lobulillar.
 - O las familias con predisposición al carcinoma de mama lobulillar, aunque sin expresión gástrica.

Presenta alta penetrancia para cáncer lobulillar de mama con un riesgo vital acumulado a los 80 años de 42% (rango de 23-68%).

El cáncer gástrico suele ser agresivo, extendido de forma difusa por la pared gástrica (linitis plástica) y presenta células en anillo de sello. ^(29,30)

- **Criterios de selección para estudio:**

Criterios actualizados en 2020 ⁽³⁰⁾

Criterios familiares (en 1º o 2º grado):

- 1) ≥ 2 casos de cáncer (al menos un caso de cáncer gástrico difuso) en la familia independientemente de la edad.
- 2) ≥ 1 caso de cáncer gástrico difuso a cualquier edad y ≥ 1 caso de carcinoma lobulillar de mama en < 70 años en diferentes miembros de la familia.
- 3) ≥ 2 casos de LBC en miembros de la familia < 50 años

Criterios individuales:

- 1) Cáncer gástrico difuso en < 50 años.
- 2) Cáncer gástrico difuso a cualquier edad en individuos de etnia maorí.
- 3) DGC a cualquier edad en individuos con antecedentes personales o familiares (1er grado) de labio leporino/paladar hendido.
- 4) Antecedentes de DGC y LBC, ambos diagnosticados < 70 años.
- 5) LBC bilateral, diagnosticado < 70 años
- 6) Células en anillo de sello in situ gástricas y/o diseminación pagetoide de células en anillo de sello en individuos < 50 años.

En nuestro país al ser un país de baja frecuencia, la sensibilidad de estos criterios es cercana al 99%.

- **Cribado y seguimiento:**

RM anual a partir de los 30 años (aunque es preferible la RM por la extensión que puede presentar el carcinoma lobulillar, también está aceptada si no se encuentra la opción, el uso de mamografía anual alterna con ecografía mamaria desde esta misma edad).

No es necesario cribado de cáncer de ovario ni endometrio.

Otros cribados recomendados:

Se aconseja cribado con endoscopias digestivas anuales en casos de familias con carcinoma lobulillar sin cáncer gástrico. Y en casos de familias con carcinoma gástrico si no se han realizado gastrectomía total.

- **Cirugía de reducción de riesgo y otras medidas profilácticas:**

La **mastectomía profiláctica** no presenta suficiente evidencia, pero puede plantearse en caso de alto riesgo, aunque en estos también se puede ofrecer la profilaxis con SERMS para mujeres premenopáusicas o inhibidores de la aromatasa para postmenopáusicas, aunque sus niveles terapéuticos pueden estar comprometidos tras la gastrectomía.

La gastrectomía presenta evidencia clara en las familias con historia de cáncer gástrico, sobre los 20-30 años, se recomienda cada 2-5 años realizar densitometría para cribado de osteopenia/osteoporosis, asegurar consumo de niveles adecuados de calcio y vitamina D y en caso de precisar de tratamiento priorizar el uso de fármacos intravenosos.

SÍNDROME DE LYNCH

El síndrome de Lynch es una enfermedad genética conocida por aportar una predisposición a cáncer de colon de origen no polipósico y otras neoplasias no colónicas como cáncer de endometrio, ovario, estómago, páncreas, vías urinarias, entre otros. Descrita por primera vez en 1913 por Aldred Warthin, aunque en 1966 Lynch le otorga su nombre.

Se produce por alteraciones de herencia autosómica dominante en el complejo MMR, encargado de reconocer y reparar los errores en la secuencia de ADN, para mantener la estabilidad genómica. ⁽³¹⁾

- **Patogenia molecular:**

El complejo MMR se ve formado por un heterodímero MutSα formado por MSH2-MSM6, que reconoce los errores de apareamiento de nucleótidos o zonas de inserción-delección, uniéndose a ellas para que junto al heterodímero MutCα (MLH1-PMS2) se raparen las alteraciones.

Si falla este mecanismo se produce una replicación errónea que genera secuencias repetidas de nucleótidos conocidos como microsatélites, que una vez presente múltiples copias generarán zonas de debilidad dando lugar a la inestabilidad de microsatélites⁽³¹⁻³⁴⁾.

- **Características clínico-histológicas:**

· La neoplasia más frecuente en este síndrome es el cáncer colorrectal con una edad media de 52 años (frente a 69 años en la enfermedad esporádica), suele

afectar al lado derecho (por lo que hace el diagnóstico más dificultoso) y a su vez hay mayor frecuencia de cáncer sincrónico o metacrónico.

- El cáncer de endometrio es otra de las neoplasias características, no está tan clara su influencia sobre el cáncer de ovario (se establece en torno al 1%).
- Algunos estudios relacionan las mutaciones en MLH1 y MSH2, y con menor frecuencia en PMS2 y MSH6, con un mayor riesgo de cáncer de mama.

Variante	Riesgo de cáncer de endometrio	Riesgo de cáncer de ovario
MLH1	34-54%	4-20%
MSH2/EPCAM	21-57%	8-38%
MSH6	16-49%	1-13%
PMS2	13-26%	1-3%

Tabla 7. Riesgo de cáncer ginecológico según la variante afecta

- **Criterios de selección para estudio:**

Criterios Amsterdam II:

≥ 3 familiares deben tener un cáncer asociado al Sd. Lynch (colorrectal, cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal) y cumplir todos los siguientes

criterios siguientes:

- Uno debe ser familiar directo de los otros dos
- Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas
- Al menos un familiar con un cáncer asociado al LS debe haber sido diagnosticado antes de los 50 años
- La PAF debe excluirse en los casos de CCR (si los hay)
- Los tumores deben verificarse siempre que sea posible.

Bethesda revisados

Los tumores de individuos con cáncer deben someterse a pruebas de inestabilidad de microsátélites en las siguientes situaciones:

- CCR diagnosticado en un paciente menor de 50 años de edad.
- Presencia de tumores colorrectales sincrónicos o metacrónicos u otros tumores relacionados con el síndrome de Lynch, independientemente de la edad
- CCR con histología MSI-altab diagnosticado en un paciente menor de 60 años
- CCR diagnosticado en un paciente con uno o más FDR con un cáncer relacionado con LS, con uno de los cánceres diagnosticado por debajo de los 50 años de edad
- CCR diagnosticado en un paciente con dos o más familiares de primer o segundo grado con cáncer relacionado con LS, independientemente de la edad

Como se observa, los criterios están muy orientados al diagnóstico de cáncer colorrectal, por lo que para los casos de cáncer de endometrio su sensibilidad es del 61% y el 49% para los criterios de criterios de Amsterdam II y las directrices revisadas de Bethesda, respectivamente, una sensibilidad muy baja, en especial para identificar a las portadoras de variantes patogénicas de MSH6 o PMS2.

Ha existido un intento de generar sistemas de predicción: MMRpredict,39 MMRpro40 y PREMM5 41 han aumentado precisión diagnóstica, aunque también difíciles de utilizar en la práctica clínica y dependen de la precisión de la anamnesis de antecedentes familiares.

- **Cribado y seguimiento:** ⁽³⁴⁾

- El cribado fundamental es el de cáncer de colon por medio de colonoscopias bianuales desde los 25 años (o 2-5 años antes del caso familiar más precoz) y anuales desde los 40 años.
- Para el **cáncer de endometrio** ofrecer calendario menstrual + Eco TV anual y biopsia endometrial bianual a partir de los 30-35 años, a lo que se puede añadir el marcador ca-125 con misma periodicidad.

Este cribado es muy controvertido debido a la dificultad de la vigilancia del grosor endometrial por sus cambios con el ciclo y el pronóstico favorable que suelen presentar la mayor parte de los cánceres de endometrio secundarios a Sd. Lynch y no ha demostrado aumentar supervivencia respecto a la no vigilancia, aun así, la guía de ESMO 2019 y Oncoguía de la SEGO 2022 recomienda ofrecerlo.

- **Cirugía de reducción de riesgo y otras medidas profilácticas:** ⁽³⁴⁾

- Durante la vida fértil, el uso de **anticonceptivos y dispositivos liberadores** de gestágenos son beneficiosos para reducir el riesgo de cáncer de endometrio sin aumentar sustancialmente el riesgo de cáncer de mama.
- Puede usarse **ácido acetil salicílico** que disminuye el riesgo de cáncer colorrectal, pero a la vez, puede que reduzca el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con obesidad.
- Se recomienda la **cirugía profiláctica** por medio de histerectomía con doble salpinguectomía una vez hayan cumplido sus deseos genésicos, preferentemente se aborda por vía laparoscópica, aunque no hay que olvidar el antecedente de radioterapia que puede presentar estas mujeres si ya han padecido un cáncer colorrectal y es importante la estrecha relación con los cirujanos colorrectales.
En las últimas guías de la NCCN y en el estudio de Wright et al. se están estableciendo edades más precisas según la mutación existente.
- Debe ofrecerse **consejo reproductivo** a estos pacientes.

- **Terapia hormonal sustitutiva en síndrome de Lynch:**

- De nuevo con la cirugía profiláctica genera menopausia quirúrgica, por lo que en casos de síndrome de Lynch sin antecedente personal de cáncer, la terapia hormonal sustitutiva con únicamente estrógenos está recomendada y además tienen un efecto protector contra el cáncer colorrectal y no aumenta de forma apreciable el riesgo de cáncer de mama de mama^(32,35).

• **¿Qué ocurre diagnosticado el cáncer?**

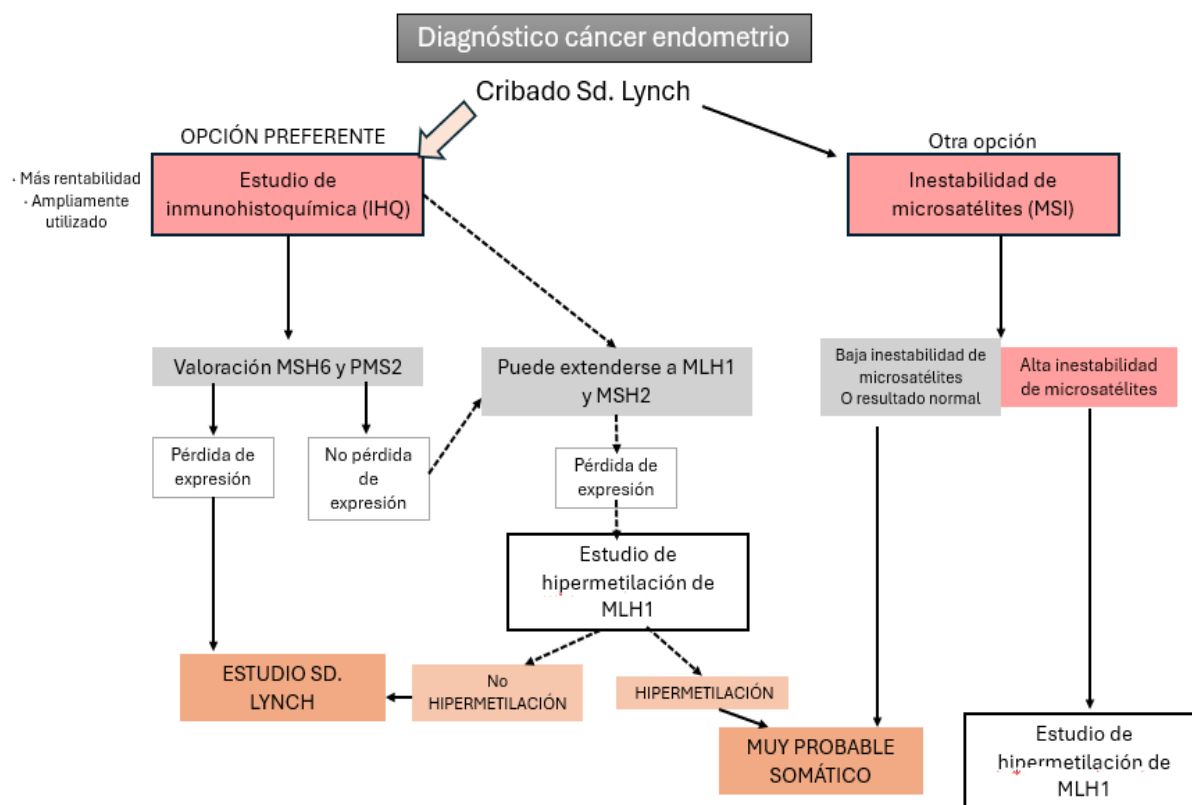
Debido a que los criterios clínicos expuestos anteriormente, únicamente un 10% de los cánceres de endometrio que presentan alteraciones en estos genes se debe al síndrome de Lynch (variante germinal) es importante conocer si el origen del fallo es este o es somático.

Por lo que se ha llegado a consenso de estudio de piezas quirúrgicas a la identificación de proteínas reparadoras de ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). El estudio inmunohistoquímica de la proteína MMR tiene una sensibilidad del 80-100% y una especificidad del 60-80%.

Por lo general el estudio más extendido es la inmunohistoquímica de MSH6 y PMS2 (puede añadirse MLH1 y MSH2), la opción del análisis de inestabilidad de microsatélites es más limitada (puede incluso no observar casos de alteración de MSH6).

Se puede resumir con⁽³¹⁻³⁵⁾:

- Si se detectan pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 se debería realizar un análisis de hipermetilación del promotor de MLH1, que será la causa más frecuente, y que indicará que la pérdida de expresión se debe a un proceso somático y no germinal.
- En ausencia de hipermetilación, se recomienda la derivación a consejo genético para evaluar la presencia de una mutación de la línea germinal.



Respecto al tratamiento quimioterápico: ⁽³²⁾

- El complejo MMR genera tumores con respuesta muy inmunógena, uno de los mecanismos más importantes es el PD1-PDL1. Puede utilizarse pembrolizumab es un anticuerpo IgG4 que unido al receptor PD-1, lo bloquea e impidiendo su activación por el cáncer.

PARTE III: OTROS SÍNDROMES RELACIONADOS CON CÁNCERES GINECOLÓGICOS.

NEUROFIBROMATOSIS

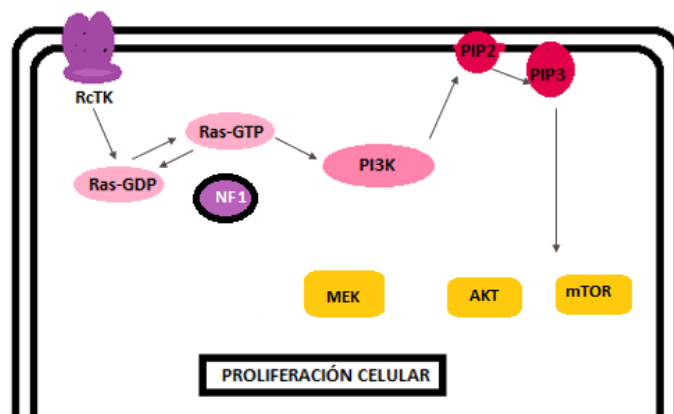
Desde la época de Virchow se describió un espectro de enfermedad con numerosos neurofibromas, pero no fue hasta el reconocimiento de un patrón familiar por parte de F. Von Recklinhausen en 1882, cuando comenzó a hablarse de la neurofibromatosis, que hasta finales del siglo XX no se dividió en los dos tipos existentes en la actualidad.

- **Tipos de neurofibromatosis:**

Existe una neurofibromatosis tipo 2 (caracterizada por schwannomas bilaterales del VII par craneal, meningiomas y cataratas durante la infancia que afecta al gen NF2 productor de merlina y localizado en el cromosoma 22), pero no va a tratarse en esta clase por no haberse descrito asociación con neoplasias ginecológicas.

Todo lo contrario ocurre con la neurofibromatosis tipo 1, enfermedad genética con prevalencia de 1/3000-3500 y herencia autosómica dominante. Se produce alteración del gen NF1, localizado en el cromosoma 17, que genera la neurofibromina, proteína con acción ATPasa, actúa sobre el ligando Ras, inactivándolo.

Si no se produce de forma correcta la neurofibromina, Ras se mantiene activado de forma continua y produce un estímulo de proliferación, aumento de supervivencia y diferenciación de las células con escape de control del crecimiento. ⁽³⁶⁾



- **Características clínico-histológicas:** ^(37,38)

- Desarrollo de neurofibromas cutáneos y subcutáneos en nervios periféricos justo antes o durante la adolescencia, aumentando en número y tamaño durante la gestación. Aunque pueden generar compresión o efectos negativos en estética-psicología, raramente malignizan.
- Al contrario que los neurofibromas plexiformes que sí tienen capacidad de malignizar.

- Manifestaciones cutáneas como manchas café con leche (suelen presentarse al menos 6), las efélides axilares e inguinales y el xantogranuloma xeroso.
- También a nivel oftalmológico aparecen nódulos de Lisch, hallazgo muy excepcional en la población general.
- Respecto a la mama se ha observado un predisposición mayor al cáncer de mama con aparición precoz respecto a la población general, con edad media de 47 años (tras los 50 años, se observa disminución de la frecuencia). Desde el punto de vista histológico, mayor frecuencia de receptores hormonales negativos y no sobreexpresión de Her 2 neu. ⁽³⁷⁾



Neurofibromas (a). Manchas café con leche (b) y Nódulos de Lysch (c)

- **Cribado y seguimiento:** ^(36, 39)
En el metanálisis más reciente se observa un incremento de riesgo con un RR de 3.07 (IC95% 2,16-4,38) a la vez que un aumento de mortalidad que según la bibliografía podría deberse a la dificultad de la exploración secundaria a las tumoraciones de este síndrome, interpretar las pruebas de imagen y la predisposición comunicada a tumores triples negativos.
Por estos motivos, la NCCN recomienda un cribado de RM anual desde los 30-50 años, que finalizado este periodo pasará a realizarse cribado habitual.
No está justificado el cribado de cáncer de ovario ni endometrio por no estar descrita su relación.
- **Cirugía de reducción de riesgo y otras medidas profilácticas:** No está justificada la mastectomía bilateral ni la salpingo-ooforectomía bilateral. ⁽³⁶⁾

SÍNDROME DE DICER

Afección autosómica dominante descrita en 1996, causada por la alteración del alelo DICER, un gen localizado en el cromosoma 14, encargado de codificar una endonucleasa esencial para el procesamiento de microARN y los ARN de interferencia. ⁽⁴⁰⁾

- **Características clínico-histológicas:**
 - Se relaciona con tumoraciones poco frecuentes, entre ellas las más prevalentes son los blastomas pleuropulmonares (el 75% de estos tumores se relacionan con DICER), tumores renales como el nefrona quístico, tumor de Wilms y sarcoma renal, además de blastomas hipofisarios y tumoraciones de senos paranasales. ^(15,41)

- Desde el interés ginecológico, este síndrome se relaciona con tumores de ovario de origen de Sertoli-leydig (se expresan como masa pélvica con clínica androgénica, en edades entre los 12-16 años) y el rabdosarcoma embrionario de cérvix.
- **Criterios de selección para estudio:**
Debido a la rareza de estos tumores, se puede ofrecer el estudio tras su aparición en edad infantil.
- **Cribado y seguimiento:** ^(40,41)
Al ser un síndrome de poca frecuencia, no se encuentran grandes estudios que permitan establecer su seguimiento y reducción de riesgo, pero Shutz el al. propone ecografía transvaginal semestral-anual hasta al menos los 40 años.

SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN A TUMORES RABDOIDES ⁽¹⁵⁾

Patología genética con predisposición a generar tumores originarios del rabdomiocito, principalmente a nivel renal en el caso de la mutación de SMARC B1 y a nivel ginecológico en el caso de SMARC 4.

Este último, se ha observado en escasos grupos familiares y se describen dos neoplasias ginecológicas, el carcinoma de ovario de células pequeñas tipo hiperandrogénico (SCCOHT) y el sarcoma uterino indiferenciado (UUS), ambos tumores de estadiaje avanzado en el momento de diagnóstico y evolución agresiva.

- **Manejo:**
Como en el síndrome anterior, al presentar escasa prevalencia no hay evidencia para recomendar cribado ni cirugía profiláctica.

SÍNDROMES SIN RELACIÓN CLARA

- **Síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN):** ⁽⁴²⁾
 - El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 se caracteriza por aparición de hiperparatiroidismo primario, tumores neuroendocrinos (generalmente pancreáticos e intestinales) y adenomas hipofisarios, generado por la pérdida de función del gen de la menina. Se ha observado en modelos murinos y en estudios observacionales en humanos (en Holanda, Australia, Francia y Estados Unidos) la asociación de cáncer de mama con esta condición, sin estar presente BRCA1 o 2 mutados. Aunque se ha descrito esta asociación y el trabajo holandés propone la vigilancia bianual con resonancia magnética, no está clara la relación y no existe en el momento anual un protocolo de seguimiento propuesto.
 - El tipo 2 (MEN 2A y MEN2B): No han sido relacionados con tumores ginecológicos.
- **Von Hippel Lindau:** ⁽⁴³⁾
Conjunto de síndromes de penetrancia elevada que presnetan un espectro de tumores del sistema nervioso (angiomas retinianos, hemangioblastomas del

sistema nervioso central, paragangliomas, quistes pancreáticos, tumores del epidídimo y saco endolinfático).

En el ámbito ginecológico se han observado cistoadenomas del ligamento ancho, de carácter bilateral sin otra relación con tumores ginecológicos.

CONCLUSIÓN

Los síndromes de cáncer hereditarios están presentes en la mayor parte de las especialidades de la Medicina, entre ellos la Ginecología.

A la consulta, pueden acudir mujeres con diagnóstico de mutaciones patológicas o diagnosticarse en el curso de un evento oncológico, por esto es fundamental su manejo basado en un equipo multidisciplinar, consulta de guías y consensos que permitan una actuación diagnóstica, preventiva y terapéutica.

Como complemento, queremos aportar fuentes de información para las pacientes:

- AMOH (Asociación Mama Ovario Hereditario):
<https://amohasociacion.org/>
- AFALYNCH (Asociación de Familias Afectadas por el Síndrome de Lynch): <https://afalynch.org/>
- ASACO (Asociación de Afectados por Cáncer de Ovario):
<https://www.asociacionasaco.es/>
- FECMA (Federación Española de Cáncer de Mama):
<https://www.fecma.org/>
- INVI (Asociación Cáncer de Mama Masculino):
<https://www.invicancer.org>

RESUMEN GENES Y CRIBADOS-REDUCCIÓN DE RIESGO (ámbito ginecológico)

ALELO	Cáncer mama	Cáncer ovario	Cáncer endometrio	Cribados ginecológicos	Reducción riesgo
BRCA 1	SI (alta penetrancia)	SI (alta penetrancia)	NO	Cribado mama: RM anual desde 25-30 años junto a eco/mamografía (imagen semestralmente)	Mastectomía profiláctica
				Cribado ovario: Eco TV + Ca125 semestral desde 35 años	SOB a los 35-40 años o antes si deseos genésicos cumplidos
BRCA2	SI (alta penetrancia)	SI (alta penetrancia)	NO	Cribado mama: RM anual desde 25-30 años	Mastectomía profiláctica
				Cribado ovario: Eco TV + Ca125 semestral desde 35 años	SOB a los 40-45 años o antes si deseos genésicos cumplidos
PALB2	SÍ (alta-moderada penetrancia)	SI (baja penetrancia)	NO	Cribado mama: RM anual desde 30 años	Mastectomía Considerar si alto riesgo por AF
				Cribado ovario: no recomendado	SOB evidencia insuficiente, salvo alto riesgo por AF.
ATM	SI (moderada penetrancia)	SI	NO	Cribado mama: RM/Mx alternas cada 6 meses desde los 40 años	Mastectomía: Insuficiente evidencia. Considerar si alto riesgo por AF
				Cribado ovario: no recomendado	SOB evidencia insuficiente, Considerar sobre los 45-50 años si familiares de 1°-2° grado con CO.
CHEK2	SI (moderada penetrancia)	No evidencia	NO	Cribado mama: RM/Mx alternas cada 6 meses desde los 40 años	Mastectomía: Insuficiente evidencia. Considerar si alto riesgo por AF o mut 1100C

ALELO	Cáncer mama	Cáncer ovario	Cáncer endometrio	Cribados ginecológicos	Reducción riesgo
RAD 51 C/D	SI (moderada penetrancia)	SI	NO	Cribado mama: Considerar según historia familiar. RM/Mx alternas cada 6 meses desde los 40 años	Mastectomía: No recomendada
				Cribado de cáncer de ovario: No se recomienda	SOB a los 45-50 años
BIRP	NO	Si (moderada-alta penetrancia)	No	Considerar	SOB a los 45-50 años
BARD1	SI	NO	NO	RM anual desde los 40 años	No evidencia
TP53	Sí	Descritos casos	No	Cribado mama: RM desde 20 años. MX desde los 30 años.	Ofrecer mastectomía profiláctica
				No recomendado	SOB no recomendada

ALELO	Cáncer mama	Cáncer ovario	Cáncer endometrio	Cribados ginecológicos	Reducción riesgo
PTEN	SI	NO	SI	Cribado mamario: RM/mx anual desde los 30-35 años.	Considerar la mastectomía profiláctica
				Cribado endometrio: Eco TV desde los 30-35 años	Ofrecer hysterectomía con SOB tras cumplir deseo genésico
STK 11	SI	SI	SI	RM o MX desde los 25-30 años	No hay datos. Pero según los riesgos se pueden considerar tanto mastectomía como la hysterectomía con SOB
				Eco TV a partir de los 18 años Citología cervical anual	
CHD1	SI	NO	NO	RM o MX desde los 25-30 años	Puede considerarse la mastectomía en alto riesgo
Lynch	NO	SI	SI	Eco TV anual y biopsia endometrial bianual a partir de 30-35 años (puede añadirse ca 125).	Hysterectomía + doble anexectomía una vez cumplidos los deseos genésicos
NF 1	SI	NO	NO	RM mamaria anual desde los 30-50 años.	No justificada la mastectomía
DICER	NO	SI	NO	No evidencia	No evidencia

BIBLIOGRAFÍA

1. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, Domchek SM, Evans DG, Fischerova D, Harbeck N, Kuhl C, Lemley B, Levy-Lahad E, Lambertini M, Ledermann JA, Loibl S, Phillips KA, Paluch-Shimon S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 2023 Jan;34(1):33-47. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.004. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36307055.
2. Balmaña et al. Hereditary breast and/or ovarian cancer síndrome [june, 2023].: www.orphanet/en/disease/detail/145#.
3. Hereditary Cancer Syndromes and Risk Assessment: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 793. *Obstet Gynecol*. 2019 Dec;134(6):e143-e149. doi: 10.1097/AOG.0000000000003562. PMID: 31764758.
4. Diez Gibert, Orland. Aspectos moleculares de predisposición hereditaria al cáncer de mama y al cáncer de ovario. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 3ª Edición. GoNext Producciones S.L. Año 2019. 135-154. Disponible en: seom.org/images/Libro_Cancer_hereditario_2019.pdf.
5. Beth N Peshkin, MS. Overview of hereditary breast and ovarian cancer syndromes. In: UpToDate, Chagpar, AB (Ed), UpToDate, Yale, CT. (Accessed on Jan, 2024.)
6. Graffeo R, Rana HQ, Conforti F, Bonanni B, Cardoso MJ, Paluch-Shimon S, Pagani O, Goldhirsch A, Partridge AH, Lambertini M, Garber JE. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. *Breast*. 2022 Oct;65:32-40. doi: 10.1016/j.breast.2022.06.003. Epub 2022 Jun 18. PMID: 35772246; PMCID: PMC9253488.
7. Anduro-Corona et al: RNF8: Potencial therapeutic target for breast cancer treatment? *Biotechnia / XX (1): 47-52 (2018)*.
8. "Oncoguía SEGO: Cáncer de ovario 2022". ISBN: 978-84-09-37928-6. Depósito Legal: M-4235-2022.
9. González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J, Graña B, Herrero A, Lloret G, González-Del-Alba A; SEOM Hereditary Cancer Working Group. SEOM clinical guidelines in hereditary

- breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020 Feb;22(2):193-200. doi: 10.1007/s12094-019-02262-0. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31889241.
10. Claudine Isaac. Beth N Peshkin, MS. Cancer Risk and management of BRCA1/2 carriers without cancer. In: UpToDate, Chagpar, AB (Ed), UpToDate, Yale, CT. (Accessed on Jan, 2024.).
 11. Valentini V, Bucalo A, Conti G, Celli L, Porzio V, Capalbo C, Silvestri V, Ottini L. Gender-Specific Genetic Predisposition to Breast Cancer: *BRCA* Genes and Beyond. *Cancers (Basel)*. 2024 Jan 30;16(3):579. doi: 10.3390/cancers16030579. PMID: 38339330; PMCID: PMC10854694
 12. Schwartz CJ, Khorsandi N, Blanco A, Mukhtar RA, Chen YY, Krings G. Clinicopathologic and genetic analysis of invasive breast carcinomas in women with germline CHEK2 variants. *Breast Cancer Res Treat*. 2024 Feb;204(1):171-179. doi: 10.1007/s10549-023-07176-8. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38091153; PMCID: PMC10806021.
 13. Tischkowitz M, Balmaña J, Foulkes WD, James P, Ngeow J, Schmutzler R, Voian N, Wick MJ, Stewart DR, Pal T; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Management of individuals with germline variants in PALB2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2021 Aug;23(8):1416-1423. doi: 10.1038/s41436-021-01151-8. Epub 2021 May 11. PMID: 33976419.
 14. Van Os NJ, Roeleveld N, Weemaes CM, Jongmans MC, Janssens GO, Taylor AM, Hoogerbrugge N, Willemsen MA. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clin Genet*. 2016 Aug;90(2):105-17. doi: 10.1111/cge.12710. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26662178.
 15. Kostov S, Watrowski R, Kornovski Y, Dzhenkov D, Slavchev S, Ivanova Y, Yordanov A. Hereditary Gynecologic Cancer Syndromes - A Narrative Review. *Onco Targets Ther*. 2022 Apr 8;15:381-405. doi: 10.2147/OTT.S353054. PMID: 35422633; PMCID: PMC9005127.
 16. Nitschke AS, do Valle HA, Dawson L, Kwon JS, Hanley GE. Long-Term Non-Cancer Risks in People with *BRCA* Mutations following Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy and the Role of Hormone Replacement Therapy: A Review. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 24;15(3):711. doi: 10.3390/cancers15030711. PMID: 36765666; PMCID: PMC9913268.
 17. Hall E, Finch A, Jacobson M, Rosen B, Metcalfe K, Sun P, Narod SA, Kotsopoulos J. Effects of bilateral salpingo-oophorectomy on menopausal

- symptoms and sexual functioning among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol.* 2019 Jan;152(1):145-150. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.040. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30414741.
18. McCarthy-Leo C, Darwiche F, Tainsky MA. DNA Repair Mechanisms, Protein Interactions and Therapeutic Targeting of the MRN Complex. *Cancers (Basel).* 2022 Oct 27;14(21):5278. doi: 10.3390/cancers14215278. PMID: 36358700; PMCID: PMC9656488.
19. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG; European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet.* 2020 Oct;28(10):1379-1386. doi: 10.1038/s41431-020-0638-4. Epub 2020 May 26. PMID: 32457520; PMCID: PMC7609280.
20. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, et al. Li-Fraumeni Syndrome. 1999 Jan 19 [Updated 2019 Nov 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>
21. Sánchez-Heras AB, Ramon Y Cajal T, Pineda M, Aguirre E, Graña B, Chirivella I, Balmaña J, Brunet J; SEOM Hereditary Cancer Working Group and AEGH Hereditary Cancer Committee. SEOM clinical guideline on heritable TP53-related cancer syndrome (2022). *Clin Transl Oncol.* 2023 Sep;25(9):2627-2633. doi: 10.1007/s12094-023-03202-9. Epub 2023 May 3. PMID: 37133731; PMCID: PMC10425559.
22. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, Dragun A, Gelpi JB, Hofstatter EW, Isaacs CJ, Jatoi I, Kennedy E, Litton JK, Mayr NA, Qamar RD, Trombetta MG, Harvey BE, Somerfield MR, Zakalik D. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2020 Jun 20;38(18):2080-2106. doi: 10.1200/JCO.20.00299. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32243226.
23. Chirivella Gonzalez I, Garces Honrubia, V. Cáncer de mama hereditario más allá de BRCA1/BRCA2. *Genética Médica y Genómica.* 2018; 2 (02):67-77.
24. Urioste Azcorra, M. (2019). Aspectos moleculares de los síndromes polipósicos. *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Cáncer hereditario (3ª ed., pp. 226-242).*

25. Takayama T, Muguruma N, Igarashi M, Ohsumi S, Oka S, Kakuta F, Kubo Y, Kumagai H, Sasaki M, Sugai T, Sugano K, Takeda Y, Doyama H, Banno K, Fukahori S, Furukawa Y, Horimatsu T, Ishikawa H, Iwama T, Okazaki Y, Saito Y, Matsuura N, Mutoh M, Tomita N, Akiyama T, Yamamoto T, Ishida H, Nakayama Y. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Cowden Syndrome/PTEN Hamartoma Tumor Syndrome in Children and Adults-Secondary Publication. *J Anus Rectum Colon*. 2023 Oct 25;7(4):284-300. doi: 10.23922/jarc.2023-028. PMID: 37900693; PMCID: PMC10600266.
26. Lee Y. R. et al (2019) Reactivation of PTEN tumor suppressor for cancer treatment through inhibition of a MYC-WWP1 inhibitory pathway. *Science*, 364, 651.
27. Serrano Blanch, M. (2019). Aspectos clínicos de los síndromes polipósicos hamatomatosos. *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Cáncer hereditario (3ª ed., pp. 256-266).*
28. Wagner A, Aretz S, Auranen A, Bruno MJ, Cavestro GM, Crosbie EJ, Goverde A, Jelsig AM, Latchford A, Leerdam MEV, Lepisto A, Puzzono M, Winship I, Zuber V, Möslein G. The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med*. 2021 Jan 27;10(3):473. doi: 10.3390/jcm10030473. PMID: 33513864; PMCID: PMC7865862.
29. Sanchez Heras, AB; Martin Gomez, T (2019). Predisposición hereditaria a otros tumores del tracto digestivo. *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Cáncer hereditario (3ª ed., pp. 268-282)*
30. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, Harris KL, Hoogerbrugge N, Oliveira C, van der Post RS, Arnold J, Benusiglio PR, Bisseling TM, Boussioutas A, Cats A, Charlton A, Schreiber KEC, Davis JL, Pietro MD, Fitzgerald RC, Ford JM, Gamet K, Gullo I, Hardwick RH, Huntsman DG, Kaurah P, Kupfer SS, Latchford A, Mansfield PF, Nakajima T, Parry S, Rossaak J, Sugimura H, Svrcek M, Tischkowitz M, Ushijima T, Yamada H, Yang HK, Claydon A, Figueiredo J, Paringatai K, Seruca R, Bougen-Zhukov N, Brew T, Busija S, Carneiro P, DeGregorio L, Fisher H, Gardner E, Godwin TD, Holm KN, Humar B, Lintott CJ, Monroe EC, Muller MD, Norero E, Nouri Y, Paredes J, Sanches JM, Schulpen E, Ribeiro AS, Sporle A, Whitworth J, Zhang L, Reeve AE, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020 Aug;21(8):e386-e397. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9. PMID: 32758476; PMCID: PMC7116190.

31. Guillen Ponce, C. (2019). Aspectos clínicos del síndrome de Lynch y de otros síndromes de predisposición al cáncer colorrectal no polipósico. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), *Cáncer hereditario* (3ª ed., pp. 208-224).
32. Capasso I, Santoro A, Lucci Cordisco E, Perrone E, Tronconi F, Catena U, Zannoni GF, Scambia G, Fanfani F, Lorusso D, Duranti S. Lynch Syndrome and Gynecologic Tumors: Incidence, Prophylaxis, and Management of Patients with Cancer. *Cancers* (Basel). 2023 Feb 22;15(5):1400. doi: 10.3390/cancers15051400. PMID: 36900193; PMCID: PMC10000861.
33. Ryan NAJ, McMahon RFT, Ramchander NC, Seif MW, Evans DG, Crosbie EJ. Lynch syndrome for the gynaecologist. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2021; 23: 9–20. <https://doi.org/10.1111/tog.12706>
34. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1558-1571. doi: 10.1093/annonc/mdz233. PMID: 31378807.
35. Underkofler KA and Ring KL (2023) Updates in gynecologic care for individuals with lynch syndrome. *Front. Oncol.* 13:1127683. doi: 10.3389/fonc.2023.1127683
36. Hernandez Chico, Concepción. (2019). Neurofibromatosis hereditaria. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), *Cáncer hereditario* (3ª ed., pp. 334-353).
37. A Sokolova, K J Johnstone, A E McCart Reed, P T Simpson & S R Lakhani. (2022) Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing. *Histopathology* 82:1, pages 70-82.
38. Suarez-Kelly LP, Yu L, Kline D, Schneider EB, Agnese DM, Carson WE. Increased breast cancer risk in women with neurofibromatosis type 1: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019 Mar 25;17:12. doi: 10.1186/s13053-019-0110-z. PMID: 30962859; PMCID: PMC6434896.
39. Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, Salvador H, Azizi AA, Mautner V, Röhl C, Peltonen S, Stivaros S, Legius E, Oostenbrink R; ERN GENTURIS NF1 Tumour Management Guideline Group. ERN

- GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine*. 2023 Jan 13;56:101818. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101818. PMID: 36684394; PMCID: PMC9845795.
40. Stewart CJ, Charles A, Foulkes WD. Gynecologic Manifestations of the DICER1 Syndrome. *Surg Pathol Clin*. 2016 Jun;9(2):227-41. doi: 10.1016/j.path.2016.01.002. Epub 2016 Apr 9. PMID: 27241106.
41. Balaguer Guill, J; Ramos Fuentes, F (2019). Síndromes hereditarios en oncología pediátrica. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Cáncer hereditario (3ª ed., pp. 377-385).
42. Shirali AS, Pieterman CRC, Lewis MA, Hyde SM, Makawita S, Dasari A, Thosani N, Ikoma N, McCutcheon IE, Waguespack SG, Perrier ND. It's not a mystery, it's in the history: Multidisciplinary management of multiple endocrine neoplasia type 1. *CA Cancer J Clin*. 2021 Sep;71(5):369-380. doi: 10.3322/caac.21673. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34061974.
43. Larcher A, Belladelli F, Fallara G, Rowe I, Capitanio U, Marandino L, Raggi D, Capitanio JF, Bailo M, Lattanzio R, Barresi C, Calloni SF, Barbera M, Andreasi V, Guazzarotti G, Pipitone G, Carrera P, Necchi A, Mortini P, Bandello F, Falini A, Partelli S, Falconi M, De Cobelli F, Salonia A. Multidisciplinary management of patients diagnosed with von Hippel-Lindau disease: A practical review of the literature for clinicians. *Asian J Urol*. 2022 Oct;9(4):430-442. doi: 10.1016/j.ajur.2022.08.002. Epub 2022 Sep 10. PMID: 36381595; PMCID: PMC9643295.