

guía

DE REFERENCIA RÁPIDA

OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario

Las versiones
completa y
breve de esta
OncoGuía están
disponibles en el
web de la AATRM
(www.aatrm.net)

Montserrat Andreu García
Anna Balil Giral
Judith Balmaña Gelpi
Beatriz Bellosillo Paricio
Ignacio Blanco Guillermo
Joan Brunet Vidal
Antoni Castells Garangou
Sergi Castellvi Bel
Maite Cusidó Gimfarrer
Orland Diez Gibert
Francisco Luis Gil Moncayo
Sara González Romero
Gemma Llord Pursals
Montserrat Milà i Recasens
Josep Oriola Ambrós
Mercé Peris Tuser
Joan MV Pons Rafols
Teresa Ramón y Cajal Asensio
Judith Sanz i Buxó
Agustí Serès Santamaría
Asunción Torres Moragues
Ignacio Tusquets Trias de Bes



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**



Concepto

El consejo genético en predisposición hereditaria al cáncer es el proceso de información y comunicación no directiva a las personas o familias en situación de riesgo de cáncer, en lo que se refiere a la probabilidad de presentar o transmitir a su descendencia una determinada susceptibilidad genética a desarrollar una neoplasia, sobre sus implicaciones, sobre la posibilidad de realizar un diagnóstico molecular y sobre cuáles son las medidas disponibles para la prevención y el diagnóstico precoz.

Un individuo, después de recibir un consejo genético, debería de:

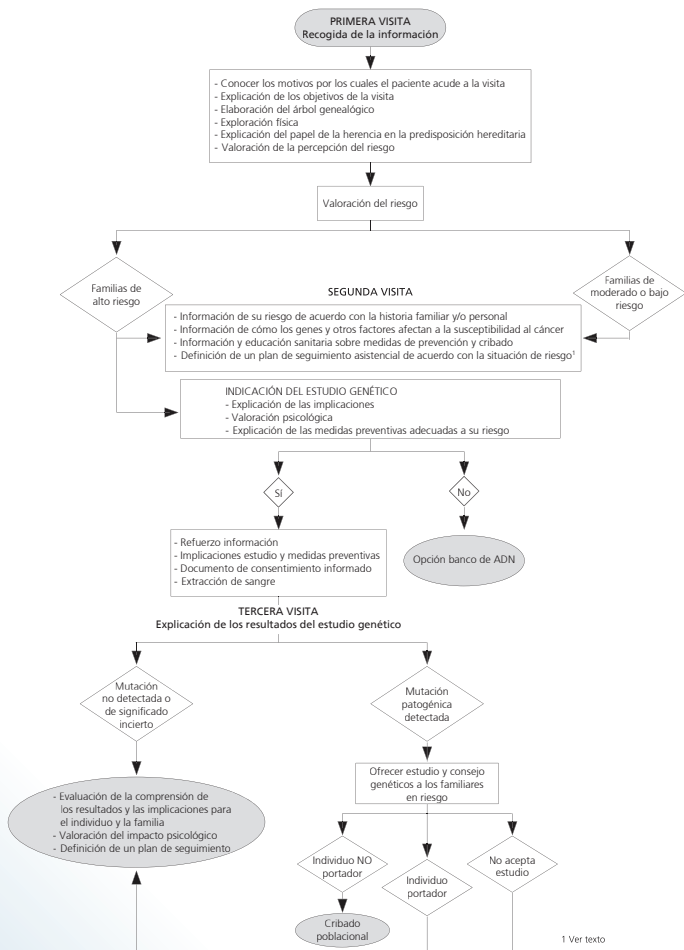
- Entender qué es la predisposición hereditaria al cáncer y comprender las posibilidades de transmitir esta predisposición.
- Saber cuál es su riesgo personal y cuál es la probabilidad de desarrollar la enfermedad, junto con las implicaciones para la familia.
- Adecuar la percepción de riesgo de cáncer en función del riesgo real estimado.
- Disponer de información para decidir realizar o no un diagnóstico molecular de la predisposición hereditaria y conocer cuáles son las potenciales implicaciones para la persona y sus familiares.
- Conocer las diferentes opciones y la efectividad de las medidas de detección precoz y de prevención disponibles para disminuir el riesgo.
- Disponer de información para decidir las medidas de prevención y detección precoz más apropiadas de acuerdo con su riesgo de cáncer.
- Recibir el apoyo psicosocial para la persona y su familia necesario para afrontar mejor la situación de riesgo y las implicaciones que para ellos se puedan derivar.

Criterios generales para la indicación de estudios genéticos

Los criterios para la indicación de estos estudios han sido sugeridos por diversas organizaciones científicas como la *American Society of Clinical Oncology*. Un estudio genético en cáncer sólo debería ofrecerse cuando:

- El individuo tiene una alta probabilidad de ser portador de una mutación, es decir, el individuo tiene una agregación familiar de cáncer significativa o un diagnóstico de cáncer a una edad más precoz de la habitual.
- Se puede garantizar con fiabilidad la interpretación del resultado de la determinación genética.
- Los resultados pueden influir en el diagnóstico y manejo asistencial de la persona o de sus familiares.

Consejo genético en cáncer



Poliposi adenomatosa familiar clàssica (PAF)

Concepto: enfermedad hereditaria autosómica que se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (más de 100) distribuidos a lo largo de todo el intestino grueso. El desarrollo de pólipos suele iniciarse a partir de la pubertad, aunque habitualmente no ocasiona sintomatología hasta los 30-35 años de edad. Su incidencia es de 1 caso por 10.000-20.000 habitantes. La penetrancia de la enfermedad es cercana al 100% y se estima que es responsable del 1% de los cánceres colorrectales.

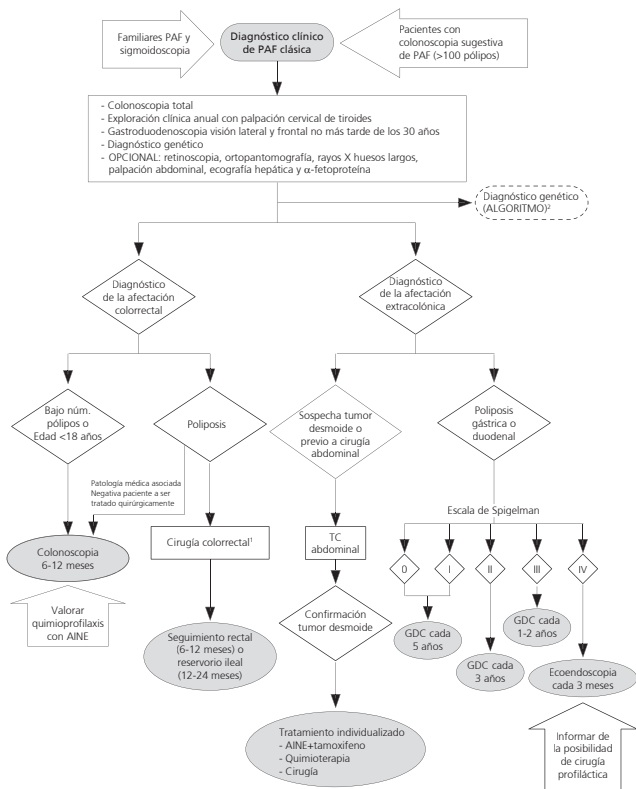
Principales recomendaciones	Grado
Cribado	
• Ofrecer a los familiares de riesgo un cribado de las manifestaciones colónicas y extracolónicas	B
• El control endoscópico colónico debería ser regular e iniciarse a los 10-12 años	B
• El control endoscópico de la afectación dudodenal debería iniciarse no más tarde de los 30 años	B
Tratamiento	
<i>Afectación colónica</i>	
• Los pacientes con PAF deben ser tratados quirúrgicamente para evitar el desarrollo de cáncer colorrectal	C
• Hay que realizar un seguimiento endoscópico tras la colectomía mediante rectoscopia o reservorioscopia	B
<i>Afectaciones extracolónicas</i>	
• Cuando la afectación duodenal es grave se recomienda duodoneopancreatectomía cefálica con preservación de píloro y anastomosis pancreatogástrica	C
• El tratamiento quirúrgico de los tumores desmoides debería limitarse a aquellos casos de complicaciones graves para el paciente	C
Quimioprevención	
• La administración de AINE no está justificada en la prevención primaria de la PAF	A

Niveles de recomendación

Grado	Recomendación
A (niveles EC: Ia, Ib)	Requiere como mínimo de un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de EC globalmente de buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica
B (niveles EC: IIa, IIb, III)	Requiere disponer de estudios clínicos metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación. Incluye estudios que no cumplan los criterios ni de A ni de C
C (niveles EC: IV)	Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad

EC: evidencia científica

ALGORITMO 1. Diagnóstico y tratamiento de la poliposis adenomatosa familiar (PAF)



1 Colectomía total+anastomosis ileorrectal; Proctocolectomía+reservorio ileal+anastomosis ileoanal; Proctocolectomía+ileostomía definitiva
 2 Ver Algoritmo de diagnóstico genético y seguimiento de la PAF en las versiones breu y completa de la OncoGula
 AINE: antiinflamatorios no esteroidicos; GDC: gastroduodenoscopia; TC: tomografía computarizada

Poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAF atenuada)

Concepto: constituye una variante de la PAF clásica, que se caracteriza en la mayoría de los casos por la presencia de numerosos pólipos, generalmente más de 20 y menos de 100, localizados preferentemente en el colon derecho, y con una edad de presentación del cáncer colorrectal aproximadamente 10 años más tardía que en la PAF clásica.

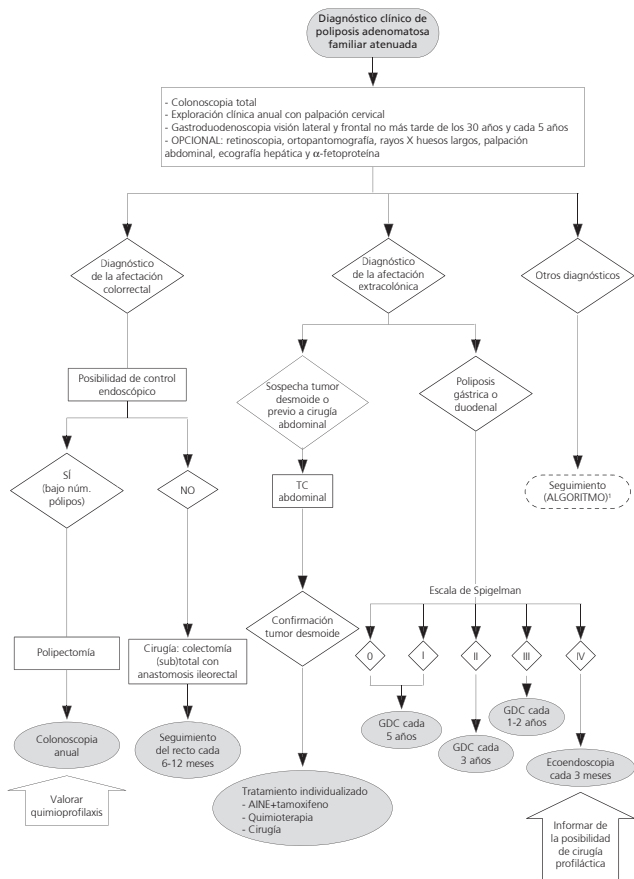
Principales recomendaciones	Grado
Cribatge	
• Ofrecer a los familiares de riesgo un cribado de las manifestaciones colónicas y extracolónicas	C
• El control endoscópico colónico debería ser regular e iniciarse a los 15-25 años y realizarse cada 5 años hasta los 30 años y posteriormente cada 2 años hasta los 74 años	C
• El control endoscópico de la afectación dudodenal debería iniciarse no más tarde de los 30 años	C
Tratamiento	
<i>Afectación colónica</i>	
• Los pacientes con PAF atenuada deberían ser tratados con colectomía profiláctica cuando no pueda asegurarse un control total mediante colonoscopia	C
• La técnica quirúrgica recomendada sería la colectomía subtotal con anastomosis ileorectal, siempre que pueda realizarse un seguimiento posterior con rectoscopias	C
<i>Afectaciones extracolónicas</i>	
• Cuando la afectación duodenal es grave se recomienda duodoneopancreatectomía cefálica con preservación de píloro y anastomosis pancreatogástrica	C
• El tratamiento quirúrgico de los tumores desmoides debería limitarse a aquellos casos de complicaciones graves para el paciente	C

Niveles de recomendación

Grado	Recomendación
A (niveles EC: Ia, Ib)	Requiere como mínimo de un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de EC globalmente de buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica
B (niveles EC: IIa, IIb, III)	Requiere disponer de estudios clínicos metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación. Incluye estudios que no cumplan los criterios ni de A ni de C
C (niveles EC: IV)	Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad

EC: evidencia científica

ALGORITMO 2. Diagnóstico y tratamiento de la poliposis adenomatosa familiar atenuada



1 Ver Algoritmo de diagnóstico genético y seguimiento de la PAF atenuada en las versiones breu y completa de la OncoGula

AINE: antiinflamatorios no esteroidicos

GDC: gastroduodenoscopia

TC: tomografía computarizada

Síndrome de Lynch

Concepto: enfermedad hereditaria con herencia autosómica dominante, también conocido como cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), que corresponde a la predisposición genética a sufrir cáncer colorrectal más frecuente, así como otras manifestaciones extra-colónicas como neoplasias de endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, tracto hepatobiliar, tracto urinario superior, cerebro y piel. Representa entre el 1-3% de los casos de cáncer colorrectal dependiendo de la población estudiada. En la población española se estima que representa el 2,5%.

Criterios clínicos de sospecha diagnóstica del CCHNP

Criterios de Ámsterdam I/II (tienen que cumplirse todos los criterios)

1. Mínimo tres individuos con cáncer colorrectal o tumor asociado al CCHNP (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal)
2. Uno de los familiares es de primer grado de los otros dos
3. Mínimo dos generaciones consecutivas afectas
4. Mínimo un caso diagnosticado antes de los 50 años
5. Exclusión del diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar
6. Confirmación de los diagnósticos con informes anatomopatológicos

Criterios de estudio de inestabilidad de microsátelites (IMS) en el cáncer colorrectal

Criterios de Bethesda revisados (tiene que cumplirse alguno de los criterios)

Serán analizados por IMS los tumores de los individuos en las siguientes situaciones:

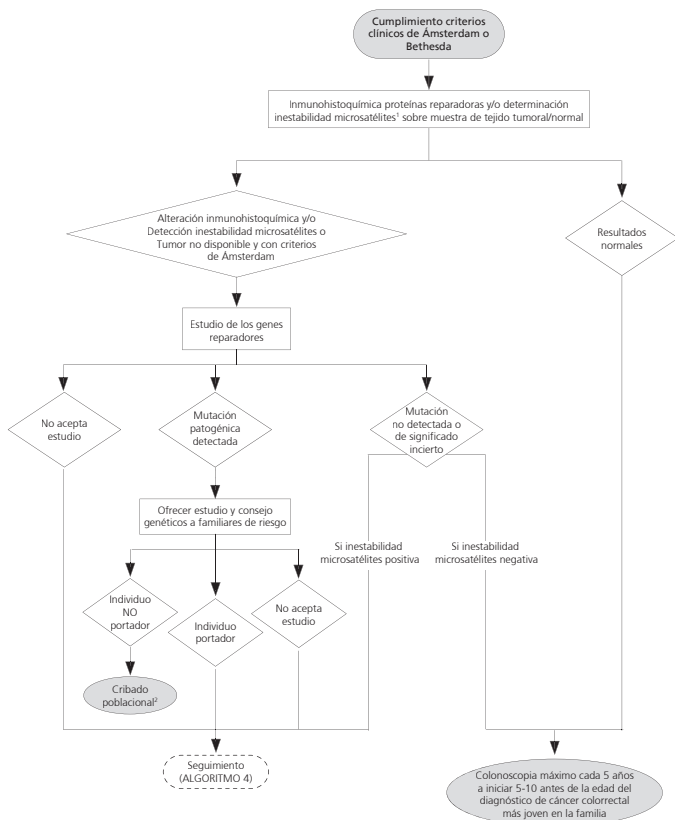
1. Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años
2. Presencia de cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico, o de cáncer colorrectal y un tumor asociado a CCHNP^a, independientemente de la edad
3. Cáncer colorrectal con histología^b de tumor de IMS-alta diagnosticado antes de los 60 años^c
4. Cáncer colorrectal y uno o más familiares de primer grado con un tumor asociado a CCHNP diagnosticado antes de los 50 años
5. Cáncer colorrectal y dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor asociado a CCHNP independientemente de la edad de diagnóstico

a Tumores asociados a CCHNP: colorrectal, endometrial, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, tracto biliar, cerebral (normalmente glioblastoma, síndrome de Turcut), adenomas sebáceos y queratoacantomas (síndrome de Muir-Torre), y tumores del intestino delgado

b Presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, reacción Crohn-like, diferenciación mucinosa/anillo de sello, o medular

c No consenso sobre la inclusión de límite de edad en el criterio 3; los participantes votaron mantener edad inferior a 60 años en las guías

ALGORITMO 3. Diagnóstico genético del síndrome de Lynch

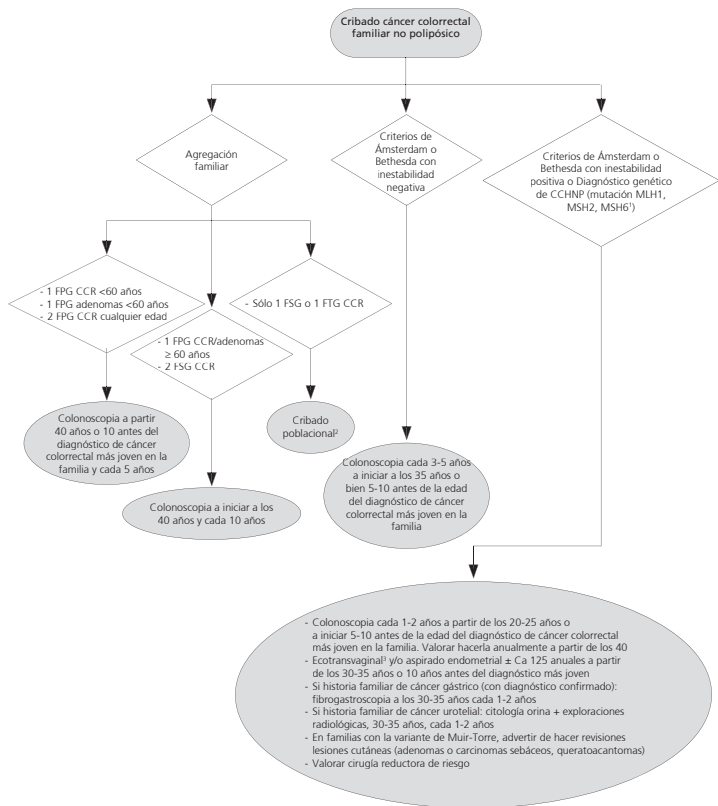


1 Realizar ambas pruebas en los casos siguientes:

- Familia con criterios de Ámsterdam e inestabilidad de microsátélites negativa
- Cuando se ha realizado en primer lugar inmunohistoquímica y el resultado es normal, entonces hacer la detección de inestabilidad de microsátélites
- Cuando el resultado de la detección de inestabilidad de microsátélites o de la inmunohistoquímica no es concluyente

2 Inicio a los 50 años, con test sangre oculta heces cada 1 o 2 años y/o sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años

ALGORITMO 4. Seguimiento del cáncer colorrectal familiar no polipósico



CCR: cáncer colorrectal; CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico; FPG: familiar de primer grado; FSG: familiar de segundo grado; FTG: familiar de tercer grado

1 Actualmente no hay datos en nuestro país sobre la penetrancia de mutaciones en MSH6 para modificar el cribado en portadores de mutaciones a este gen

2 Inicio a los 50 años, con test sangre oculta heces cada 1 o 2 años y/o sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años

3 Recomendar ecografía transvaginal en la 1ª fase del ciclo menstrual

Principales recomendaciones	Grado
Diagnóstico genético	
<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda realizar un precribado de los familiares de pacientes con cáncer colorrectal sobre la base de criterios de sospecha clínica (Ámsterdam, Bethesda) 	B
<ul style="list-style-type: none"> Si no hay IMS ni pérdida de expresión de ninguna proteína reparadora, no debería continuarse el estudio genético dada la baja probabilidad de identificar una mutación patogénica en los genes reparadores 	B
Cribado	
<i>Neoplasias colónicas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> En portadores de mutaciones o en individuos con criterios clínicos de síndrome de Lynch sin mutación identificada, pero con IMS, el cribado debería iniciarse a los 20-25 años (o 10 años antes del caso más joven en la familia) y con una periodicidad entre 1-2 años 	C
<i>Neoplasias extracolónicas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Sin estar definido el método óptimo de cribado, en las mujeres se recomienda iniciar a partir de los 30-35 años ecografía transvaginal anual con o sin legrado uterino 	C
<ul style="list-style-type: none"> Se ha sugerido gastroscopia y citologías urinarias a partir de los 30-35 años (cada 1-2 años) si hay historia familiar de cáncer gástrico o de vías urinarias 	C
Tratamiento	
<ul style="list-style-type: none"> Si se diagnostica un adenoma irreseccable, múltiples adenomas avanzados o un adenocarcinoma colorrectal, se puede plantear la colectomía (sub)total como alternativa a la colectomía parcial con colonoscopia anual 	C
<ul style="list-style-type: none"> En los pacientes diagnosticados y tratados quirúrgicamente de neoplasia colorrectal, se recomienda un seguimiento anual con endoscopia de colon y/o recto remanentes 	C

Niveles de recomendación

Grado	Recomendación
A (niveles EC: Ia, Ib)	Requiere como mínimo de un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de EC globalmente de buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica
B (niveles EC: IIa, IIb, III)	Requiere disponer de estudios clínicos metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación. Incluye estudios que no cumplan los criterios ni de A ni de C
C (niveles EC: IV)	Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad

EC: evidencia científica

Cáncer de mama y ovario hereditarios

Concepto: el cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer en Cataluña, representando el 28% de todos los tumores. Las cifras de mayor prevalencia se encuentran en el grupo de edad de los 65 a los 79 años y, si se estratifica por edad, se encuentra 1 caso de cáncer de mama por cada 70 mujeres menores de 30 años, 1 caso por cada 15 mujeres de 60 años y 1 caso por cada 8 mujeres de 70 años.

Criterios de derivación (desde atención primaria) a una consulta de evaluación de riesgo de cáncer de mama/ovario en una unidad hospitalaria de cáncer familiar

Dos o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la misma línea familiar

Edad joven de diagnóstico de cáncer de mama (<50 años)

Cáncer de mama y ovario en el mismo individuo

Cáncer de mama en el varón

Cáncer de mama bilateral (uno de los tumores diagnosticado <50 años)

Clasificación de familias según criterios clínicos

Familias de alto riesgo de cáncer de mama y ovario hereditarios

- Tres o más familiares de primer grado* afectados de cáncer de mama y/u ovario
- Dos casos entre familiares de primer/segundo grado*:
 - Dos casos de cáncer de ovario
 - Un caso de cáncer de mama y otro de cáncer de ovario
 - Un caso de cáncer de mama en varón y otro de cáncer de mama/ovario
 - Dos casos de cáncer de mama en menores de 50 años
 - Un caso de cáncer de mama bilateral y otro de cáncer de mama (uno menor de 50 años)
- Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años
- Cáncer de mama y ovario en una misma paciente
- Cáncer de mama bilateral diagnosticado antes de los 40 años

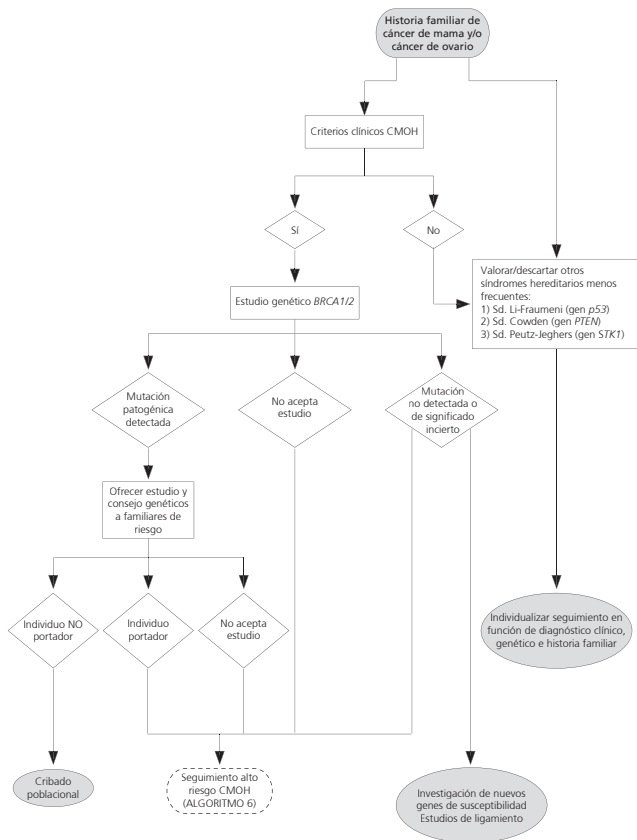
Individuos de riesgo moderado de cáncer hereditario

Familiares de primer grado de personas afectas de cáncer en familias con:

- Un caso de cáncer de mama entre 31 y 50 años
- Dos familiares de primer grado diagnosticadas de cáncer de mama a una edad entre los 51 y 59 años
- Un caso de cáncer de mama bilateral mayor de 40 años

* No considerar a los hombres al contabilizar el grado de parentesco

ALGORITMO 5. Diagnóstico genético del cáncer de mama y ovario hereditarios (CMOH)



ALGORITMO 6. Seguimiento del cáncer de mama y ovario familiar y hereditario

