Documentos de Consenso en Cáncer Hereditario

Comité Editorial:
Sección de Cáncer Hereditario
de la SEOM

Sociedad Española
de Oncología Médica

Documentos de Consenso en Cáncer Hereditario

LISTADO DE AUTORES DE LOS DOCUMENTOS DE CONSENSO

© 2004. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

Reservados todos los derechos.
Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

ISBN: 84-609-2494-7
Depósito legal: M-00000-2004

Maquetación e impresión: Dispublic, S.L.

Edita: Dispublic, S.L.

AUTORES

Coordinadores de los capítulos:

- **Unidades de Consejo Genético:**
  Dr. Joan Brunet Vidal (ICO Girona),
  Francisco Gil Moncayo (ICO. Barcelona)

- **Cáncer de mama/ovario hereditario:**
  Miguel de la Hoya Mantecón
  (Hospital Clínico san Carlos. Madrid).
  Dr. Pedro Pérez Segura
  (Hospital Clínico San Carlos de Madrid)

- **Cáncer de colon hereditario no polipósico:**
  Dr Pedro Pérez Segura
  (Hospital Clínico San Carlos de Madrid)

- **Poliposis adenomatosa familiar.**
  Dr Ignacio Blanco Guillermo (ICO. Barcelona).

Listado de autores:

Amaia Ramírez de Olano.
Hospital de la Santa Creu y San Pau. Barcelona.

Amparo Oltra Ferrando.
Hospital Virgen de los Lirios (Alcoy)

Ana Herrero Ibáñez.
Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

Asunción Torres Moragues.
Hospital de la Santa Creu y San Pau. Barcelona.

Beatriz Alonso Alvarez.
Hospital Universitario de La Laguna. Tenerife.

Carmen Cordero Sevilla.
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Francisco Gil Moncayo. ICO. Barcelona.

Gemma Llort Pursals. ICO. Barcelona.

Joan Brunet Vidal. ICO. Girona.

Jose Ignacio Mayordomo Cámara.
Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza.

Judith Balmaña Gelpí.
Hospital de la Santa Creu y San Pau. Barcelona.

Laura Valle Velasco. CNIO. Madrid.

Luis Robles Díaz.
Hospital 12 de octubre. Madrid.

Miguel de la Hoya Mantecón.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Miguel Urioste Azcorra. CNIO. Madrid.

Orland Díez Gibert.
Hospital de la Santa Creu y San Pau. Barcelona.

Pedro Pérez Segura.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Raquel Andrés Conejero.
Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza.

Teresa Ramón y Cajal Asensio.
Hospital de la Santa Creu y San Pau. Barcelona.

ÍNDICE

ÍNDICE

RECOMENDACIONES PARA LA ASISTENCIA EN CÁNCER FAMILIAR Y HEREDITARIOS 8

1.- PERSONAL 8
2.- FORMACIÓN 8
3.- AMBITO ASISTENCIAL 8
4.- DEFINICIÓN DEL TIPO DE ACTIVIDAD ASISTENCIAL . . 9
5.- GENERALES 9
6.- BIBLIOGRAFÍA 9

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO 11

1.- CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO (CMH) FRENTE A CÁNCER DE MAMA FAMILIAR (CMF) 12

2.- CRITERIOS CLÍNICOS DE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO/FAMILIAR 13

CRITERIOS DE ALTO RIESGO 13
CRITERIOS DE MODERADO RIESGO 13
ASOCIADAS A OTROS TUMORES 14

3.- CRITERIOS CLÍNICOS DE SELECCIÓN DE FAMILIAS PARA REALIZACIÓN DE TEST GENÉTICO 15

4.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL PROBANDO IDÓNEO EN FAMILIAS CON CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO PARA LA REALIZACIÓN DE TEST GENÉTICOS 15

5.- TÉCNICAS PARA LA DETECCIÓN DE MUTACIONES EN BRCA1 Y BRCA2 18

6.- ALGORITMO DE ESTUDIO DE MUTACIONES EN *BRCA1* Y *BRCA2* EN FAMILIAS ESPAÑOLAS 19

7.- INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO DE UN ESTUDIO GENÉTICO 21

a) Resultado Indeterminado o No Informativo **21**
b) Resultado Positivo **22**
c) Variante Genética de Significado Incierto **22**
d) Polimorfismo **22**

2) Estudio Genético Directo o Predictivo (siempre es Informativo) . . **23**

a) Verdadero Negativo: **23**
b) Verdadero Positivo: **23**

8.- ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER PARA PORTADORES DE MUTACIONES EN BRCA1 Y BRCA2 25

9.- RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE PORTADORES BRCA 1-2 26

1) Vigilancia **27**
2) Quimioprevención **27**
3) Cirugía Profiláctica **27**

10.- BIBLIOGRAFÍA 28

DOCUMENTO DE CONSENSO EN CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP) . 31

1.- ¿QUÉ ES EL CÁNCER DE COLON FAMILIAR? 32

2.- ¿QUÉ ES EL CÁNCER DE COLON HEREDITARIO? . . 33

3.- ¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS CLÍNICOS PARA IDENTIFICAR LOS SUJETOS A RIESGO DE CCHNP? 34

Criterios de Ámsterdam I **34**
Criterios de Ámsterdam II **34**

4.- ¿EN QUÉ CRITERIOS ES RECOMENDABLE INICIAR EL ESTUDIO A TRAVÉS DEL ANÁLISIS DE LA INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES (RER)? 35

Criterios de Bethesda **35**

5.- ¿CUÁLES SON LAS TÉCNICAS DE SCREENING MOLECULAR EN EL SÍNDROME DE CCHNP? ¿QUÉ GENES ESTÁ INDICADO ESTUDIAR Y MEDIANTE QUÉ TÉCNICAS? 36

Inestabilidad de Microsatélites 36

Inmunohistoquímica 36

6.- ¿CUÁLES SON LAS POSIBLES INTERPRETACIONES DEL RESULTADO DEL ESTUDIO GENÉTICO? 38

1-Positivos 38

2-Negativos 38

3-No Informativos 38

- **Mutación no Identificada 39**
- **Mutación de significado incierto 39**

7.- ¿CUÁL ES EL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER EN UN INDIVIDUO PORTADOR DE MUTACIÓN EN UNO DE LOS GENES REPARADORES? 40

8.- ¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO EN LOS PORTADORES DE MUTACIÓN EN UNO DE LOS GENES REPARADORES? 42

¿Existen posibilidades de quimioprevención? 42

¿Cuál es el papel de la cirugía profiláctica? 43

9.- ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE MUIR-TORRE? 44

10.- BIBLIOGRAFÍA 46

DOCUMENTO DE CONSENSO EN POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR.

1.- ¿QUÉ ES LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR? . 50

2.- ¿EXISTE UNA ÚNICA FORMA DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR? 51

3.- ¿EXISTE AFECTACIÓN EXTRACOLÓNICA EN LA . . . . . POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR? 52

4.- ¿ES POSIBLE REALIZAR UN DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR? 53

5.- TRATAMIENTO DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR 54

6.- ¿QUÉ SEGUIMIENTO DEBEN LLEVAR A CABO LOS INDIVIDUOS EN SITUACIÓN DE RIESGO DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR? 55

Individuos en situación de riesgo en los que no ha sido posible conocer si son portadores o no de mutación en el gen APC 55

Individuos asintomáticos con un resultado del test genético positivo, es decir, portador de una alteración patogénica en el gen APC 55

Pacientes afectos de PAF sometidos ya a colectomía con anastomosis ileo-rectal o reservorio 55

7.- ¿CÓMO DEBEMOS MANEJAR LAS MANIFESTACIONES EXTRACOLÓNICAS? 56

8.- BIBLIOGRAFÍA 57

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE RECOMENDACIONES PARA LA ASISTENCIA EN CÁNCER FAMILIAR Y HEREDITARIO

RECOMENDACIONES PARA LA ASISTENCIA EN CÁNCER FAMILIAR Y HEREDITARIOS

1.- PERSONAL

• Oncólogo Médico, genetista o médico especialista en alguna de las áreas que abarca el manejo de los pacientes con cáncer hereditario, con formación específica en cáncer y genética.

• Psicooncólogo con formación específica en cáncer y genética.

• DUE con formación específica en cáncer y genética.

2.- FORMACIÓN

• Deberá acreditarse una rotación mínima por una Unidad de Consejo Genético (UCG) en cáncer familiar y hereditario para el personal facultativo (médico, psicooncólogo y DUE).

• En estos momentos no existe una formación reglada en consejo genético en predisposición hereditaria al cáncer. Las diferentes Unidades de Consejo Genético deberían asegurar la formación específica de los profesionales que en ella vayan a trabajar en, al menos, estas cuatro áreas:

1. Formación específica en Genética Humana
2. Formación específica en Genética del Cáncer
3. Formación específica en Habilidades de Comunicación, Manejo de Reacciones Emocionales y Detección de Patología Psiquiátrica necesaria de ser derivada a un especialista en Salud Mental.
4. Formación específica en Consejo Genético en predisposición hereditaria al cáncer.

3.- AMBITO ASISTENCIAL

• Integración en un hospital de referencia oncológica

• Para la Unidad de Consejo Genético deberá de disponerse de un área de laboratorio para el procesamiento y almacenamiento de la muestras de ADN. No es imprescindible la realización de estudios genéticos para diagnóstico.

• Area de trabajo que permita un correcto archivo de las historias familiares, con el fin de garantizar al máximo la confidencialidad: archivos papel con acceso limitado, archivos informáticos con contraseña. Es obligatorio cumplir las normas oficiales de protección de datos.

4.- DEFINICIÓN DEL TIPO DE ACTIVIDAD ASISTENCIAL

• Se delimitan dos tipos de actividad asistencial en relación al cáncer familiar y hereditario:

1. Consulta o Clínica de Cáncer Familiar sin consejo genético. En este tipo de consulta se realizará la evaluación de un riesgo familiar de cáncer en función de los antecedentes, se coordinarán las medidas de prevención. En el caso de indicar un estudio genético, la familia deberá ser remitida a una Unidad de Consejo Genético.
2. Consulta o Clínica de Cáncer Familiar con consejo genético. Incluye la actividad propia del consejo genético.

5.- GENERALES

• Establecer circuitos asistenciales, criterios de derivación a una UCG, criterios de estudio genético, establecer protocolos de diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los principales síndromes hereditarios.

• Deben consensuarse las indicaciones de estudio genético, elementos básicos del consejo genético y protocolos para el manejo clínico con los documentos de consenso de la ASCO, SAGH, SEOM e IPOS *(International Psycho-Oncology Society)*.

6.- BIBLIOGRAFÍA

Botkin JR, Croyle RT, Smith KR, et al. A model protocol for evaluating the behavioural and psychosocial effects of BRCA1 testing. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 872-81.

Gil F, Méndez I, Sirgo A, et al. Perception of breast cancer risk and surveillance behaviours of women with family history of breast cancer: a brief report on a spanish cohort. Psychooncology 2003; 12: 821-27.

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

1. CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO (CMH) FRENTE A CÁNCER DE MAMA FAMILIAR (CMF)

La mayoría de los cánceres de mama se desarrollan en mujeres sin antecedentes familiares y se consideran por ello esporádicos. Sin embargo, de un 15 a un 20% de los cánceres de mama se asocian a antecedentes familiares, aunque desconocemos en que medida esta agregación familiar es fruto del azar, de una susceptibilidad genética, de determinados factores ambientales o de alguna combinación de todos estos factores . En estos casos hablamos de **Cáncer de Mama Familiar (CMF).**

Por otro lado, alrededor de un 5-10% de los cánceres de mama se atribuyen a mutaciones por línea germinal en genes de herencia autosómica dominante con penetrancia elevada, como son BRCA1 y BRCA2. En estos casos hablamos de **Cáncer de Mama Hereditario (CMH).** Generalmente, estos casos de cáncer de mama se reconocen por aparecer a edades muy tempranas y/o estar asociados a antecedentes familiares muy importantes.

2. CRITERIOS CLÍNICOS DE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO/FAMILIAR

CRITERIOS DE ALTO RIESGO

- Un caso de cáncer menor o igual a 40 años.
- Diagnóstico de cáncer de mama y ovario mismo individuo.
- Dos o más casos de cáncer de mama, uno de los cuales es menor de 50 años o bilateral.
- Un caso de cáncer de mama menor o igual a 50 años o bilateral y un caso de cáncer de ovario en familiar 1º o 2º grado.
- Tres casos de cáncer de mama y ovario (al menos un caso de ovario) en familiares de 1º o 2º grado.
- Dos casos de cáncer de ovario en familiares de 1º y 2º grado.
- Un caso de cáncer de mama en el varón y familiar de 1º o 2º grado con cáncer de mama u ovario.

Nota: estos criterios también podrían ser aplicables a la hora de indicar la realización de tests genéticos.

CRITERIOS DE MODERADO RIESGO

- 2 familiares en 1º grado si ambos se han diagnosticado entre los 51 y 60 años
- 1 familiar en 1º y 2º grado (madre o hermana y tía materna o abuela materna), si la suma de sus edades es menor o igual a 118 años.

Nota: el caso índice se entiende como familiar en 1º grado si es afecto.

ASOCIADAS A OTROS TUMORES:

Síndrome de Li-Fraumeni (p53): carcinoma de mama diagnosticado a una edad temprana (≤ 25 años), en una familia con miembros afectos de sarcomas, tumores cerebrales, leucemias, linfomas, carcinomas laríngeos y carcinomas de la corteza suprarrenal.

Síndrome de Cowden (PTEN): carcinoma de mama diagnosticado a una edad temprana (≤ 25 años), en una familia con miembros afectos de enfermedades benignas y malignas de tiroides, meningiomas, leiomiomas y lesiones características en la piel (queratosis palmoplantar, triquilemomas faciales). Hamartomas del colon y enfermedades benignas de la mama.

Síndrome de Peutz-Jeghers caracterizado por pigmentación macular de labios, mucosa bucal, conjuntiva, area periorbitaria y dedos. Presenta también pólipos hamartomatosos en mucosa intestinal. Riesgo de cáncer de intestino delgado, especialmente duodeno, cáncer de mama, melanoma, páncreas, gástrico y tumores de los cordones sexuales.

3. CRITERIOS CLíNICOS DE SELECCIÓN DE FAMILIAS PARA REALIZACIÓN DE TEST GENÉTICO

La selección clínica de familias de riesgo se basa en guías de Consenso (National Comprehensive Cancer Network, American College of Medical Genetics and New York State y Kaiser Permanente) desarrolladas por paneles de expertos. Recientemente se ha publicado un trabajo que revisa los criterios publicados y que nos propone una recopilación, que se comenta en el apartado anterior, en el grupo de alto riesgo.

Otro tipo de herramienta práctica son los modelos mendelianos que estiman la probabilidad de ser portador de mutación entre los que destacan el programa BRCAPRO que incorpora los cambios en las frecuencias de mutaciones y la penetrancia y el desarrollado por un grupo español y aplicado sobre una serie de 102 familias españolas , que presentan al menos tres familiares afectos, encontrando una mayor prevalencia de mutaciones en el gen BRCA1 y la existencia de tres mutaciones más frecuentes (185delAG, 589delCT y A1708E)

4. CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL PROBANDO IDÓNEO EN FAMILIAS CON CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO PARA LA REALIZACIÓN DE TESTS GENÉTICOS.

Varios modelos han sido propuestos para predecir la probabilidad de detectar mutaciones de BRCA a partir de la historia familiar. Basándonos en estos modelos podemos deducir los criterios para seleccionar probandos de las familias con cáncer de mama hereditario en los que las probabilidades

de detectar mutaciones sean más altas. Es importante seleccionar adecuadamente el probando ya que algunos miembros de la familia pueden no ser portadores de la mutación y un resultado negativo en esos sujetos nos podría llevar a conclusiones erróneas.

El primer criterio de selección a tener en cuenta es que el probando sea un miembro afectado de la familia, sin olvidar, que dentro de una familia con un síndrome de cáncer hereditario pueden presentarse casos esporádicos de cáncer (fenocopias) y más, si tenemos en cuenta que el cáncer de mama es el más frecuente en mujeres. Si no es posible realizar el estudio genético a un paciente, para un miembro sano de la familia la probabilidad de detectar una mutación dependerá de su grado de parentesco con los miembros afectados. Por ejemplo, si el probando es hijo de una paciente la probabilidad de detectar una mutación sería un 50% de las probabilidades de detectarla en la paciente.

Con estas bases, hay que tomar decisiones claras en la consulta. La primera es evitar en lo posible realizar tests genéticos a individuos de la familia no diagnosticados de neoplasia (aun si el resultado fuera negativo, existe un 50% de posibilidades, caso de existir mutación en la familia, de que el individuo no la haya heredado, pero sí otros familiares). La segunda es seleccionar al primer individuo de la familia a testar basados en criterios clínicos, no solo en qué miembro de la familia solicite primero el asesoramiento.

Basándonos en los modelos de Shattuck-Eidens y Couch los criterios que se deben tener en cuenta para la selección de probandos son:

1- Elegir siempre una persona afecta de cáncer (mama u ovario) con preferencia absoluta sobre miembros de la familia no diagnosticados de cáncer.

2- De existir varios afectados dispuestos a realizarse el test genético, dar preferencia a una mujer afectada de cáncer de ovario sobre una diagnosticada de cáncer de mama (menor riesgo de fenocopias).

3- De entre las candidatas, elegir a la mujer diagnosticada de cáncer de mama a edad más precoz y/o a la diagnosticada de cáncer de mama bilateral.

4- De existir algún varón diagnosticado de cáncer de mama (que hace sospechar la existencia de una mutación en BRCA2), darle preferencia sobre las mujeres (menor riesgo de fenocopia).

5. TÉCNICAS PARA LA DETECCIÓN DE MUTACIONES EN BRCA1 y BRCA2

En general, el test genético en casos de cáncer de mama-ovario hereditario debe incluir toda la región codificante de los dos genes y del orden de 15-50 bases intrónicas adyacentes a cada exón: en total unos 15700 nucleótidos distribuidos en 48 exones.

Los métodos de detección de mutaciones más comúnmente utilizados en el laboratorio son las técnicas SSCP *(single strand conformation polymorphism)*, CSGE *(conformation sensitive gel electrophoresis)*, DGGE *(denaturing gradient gel electrophoresis)* y DHPLC *(denaturing high performance liquid cromatography)*. Los patrones anormales detectados por estas técnicas deben ser confirmados y caracterizados mediante secuenciación directa de una segunda muestra obtenida de forma independiente. Las distintas técnicas presentan notables diferencias tanto en inversión inicial en equipamiento como en coste por muestra analizada, capacidad de procesamiento (muestras/día) y sensibilidad. En nuestra opinión, el SSCP, a pesar de ser el método que requiere una menor inversión inicial, no es un método de análisis adecuado en el contexto de una consulta de consejo genético, debido a su baja sensibilidad (60-70%). En cambio, DGGE, CSGE y DHPLC tiene sensibilidades semejantes y cercanas al 100%, por lo que son igualmente recomendables. El DGGE es el método que requiere de menor inversión inicial, sin embargo CSGE y DHPLC permiten procesar un mayor número de muestras al día. Por tanto, las infraestructuras disponibles en cada laboratorio y el volumen previsible de muestras a procesar serán fundamentales a la hora de decidirse por una de estas tres técnicas.

Los métodos hasta ahora comentados son incapaces de detectar grandes reordenamientos génicos. Se estima que alrededor de un 10% de las mutaciones en BRCA1 son de este tipo y por ello su análisis debería ser incluido como parte del test genético. Tradicionalmente, este análisis se ha realizado mediante Southern-Blot.

Recientemente se ha desarrollado la técnica MLPA (multiplex ligation and PCR amplification) que simplifica notablemente el proceso, sin embargo no se dispone en la actualidad de datos que comparen la sensibilidad de ambos métodos.

6. ALGORITMO DE ESTUDIO DE MUTACIONES EN BRCA1 Y BRCA2 EN FAMILIAS ESPAÑOLAS

Hasta la fecha, las mutaciones más comunes en *BRCA1* en población española son: 187_188delAG (más conocida como 185delAG) en el exón 2, 243delA en el exón 3, la substitución 330A>G en el exón 5 (causante de un *splicing* anormal, con la pérdida de 22 pb en el RNA y la aparición prematura de un codón de terminación) y 589delCT en el exón 8. En el exón 18 se han detectado con frecuencia alteraciones: 5236G>C, 5236G>A, 5242C>A y 5242G>A (causantes de cambios de aminoácidos en la proteína, en algunos casos asociados a pérdida de actividad funcional), 5197_5199del3 y IVS18+5G>A (ambas causantes de la pérdida en el RNA de las bases correspondientes al exón 18). El exón 19 presenta alteraciones de *splicing* (IVS18-1G>C, IVS18-1G>A) u otras. Por lo tanto, el estudio del gen *BRCA1* debería iniciarse en los exones 2, 3, 5, 8, 18 y 19 y las zonas intrónicas flanqueantes. Las mutaciones halladas en estos fragmentos constituyen aproximadamente la mitad de las descritas en nuestra población. Cabe destacar que los portadores de 185delAG comparten un mismo haplotipo, presente en etnia judía, y los portadores de 330A>G son de procedencia gallega, con un haplotipo común.

En el gen *BRCA2* la mutación más frecuente es 3036_3039del4, situada hacia 5' en el exón 11. En posición más 3' aparecen repetidamente 6503delTT y 6857_6858delAA

(ésta última en familias de origen catalán, con un haplotipo común). La segunda mutación más recurrente es 9254_9258del5, en el exón 23. Las familias estudiadas comparten un mismo haplotipo y suelen proceder del área mediterránea (Cataluña-Levante). Otros fragmentos del gen con mayor frecuencia de mutaciones son las zonas 3' del exón 10 (1538_1541del4 y 1825delA), el exón 18 (diversas mutaciones) y el exón 25 (9538delAA u otras). Las mutaciones en estos fragmentos constituyen aproximadamente el 60% de las detecciones. Por lo tanto, el estudio del gen *BRCA2* debería iniciarse en el fragmento del exón 11 correspondiente a 3036_3039del4 y el exón 23, y proseguir en los fragmentos del exón 11 correspondientes a 6503delTT y 6857_6858delAA y los exones 10, 18 y 25.

7. INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO DE UN ESTUDIO GENÉTICO

a) Resultado Indeterminado o No Informativo:

Cuando no se consigue detectar una mutación genética en una familia decimos que el resultado es Indeterminado o No Informativo. Este resultado no permite confirmar ni descartar que pueda existir una predisposición hereditaria en la familia, por lo que no nos permite especificar mejor el riesgo personal de desarrollar cáncer de mama y/o ovario. El riesgo individual se determinará por la historia familiar y personal.

Las posibles interpretaciones de éste resultado son:

- El método de estudio utilizado no ha permitido detectar la mutación existente en los genes BRCA1/2 (con los métodos actuales no se logra detectar el 100% de las mutaciones en el gen)
- Puede ser que en aquella familia exista otro gen responsable (o todavía desconocido).
- La agregación familiar puede ser debido a casualidad o a que se comparten factores ambientales.
- El caso estudiado puede deberse a una fenocopia (esporádico dentro de una familia con cáncer hereditario).

En estos casos en que no es posible descartar una predisposición hereditaria en la familia, los familiares sanos directos seguir considerándose como de alto riesgo, por lo que se les ofrecerán las mismas recomendaciones para el seguimiento que a los de alto riesgo.

b) Resultado Positivo

Se ha logrado identificar una alteración o mutación genética con carácter patogénico, es decir, responsable de la susceptibilidad al cáncer en la familia.

En general, cualquier mutaciones que altere el marco de lectura se considera patogénica. Unas pocas mutaciones que implican cambio de aminoácido también se consideran patogénicas, aunque la mayoría se consideran variantes de significado incierto. Datos relevantes en relación a la posible naturaleza patogénica de los cambios encontrados en estos genes están disponibles en http://research.nhgri.nih.gov/bic/

c) Variante Genética de Significado Incierto
Se ha identificado un cambio en la secuencia del gen pero no es posible determinar si tiene o no un carácter patogénico. Para poder determinar su carácter patogénico deberían realizarse estudios funcionales(no disponibles actualmente) o estudiar si lavariante cosegrega con la enfermedad en una misma familia (los estudios de co-segregación requieren el estudio de un gran número de familiares afectos y no afectos).

d) Polimorfismo
Identificación de una variante genética presente en la población general. Su posible implicación en un aumento de la susceptibilidad a cáncer no está claramente definido, pero en general, no suelen tener un valor patogénico como gen único. Sin embargo, no puede descartarse un efecto modificador del riesgo.

2) Estudio genético Directo o Predictivo (siempre es Informativo)

- Cuando se ha logrado detectar una mutación en la familia,entonces es posible ofrecer el estudio genético directoen los familiares sanos de riesgo. Cada uno de los familiares de primer grado de un portador tiene un 50% de posibilidades de haber heredado la misma mutación.

- Este estudio tiene una sensibilidad muy alta, técnicamente es más sencillo y por lo tanto podemos disponer del resultado en un periodo de tiempo más corto.

** Dos Resultados posibles:*

a) Verdadero Negativo:
Cuando el individuo estudiado no es portador de la mutación que se había detectado en su familia. Esto significa que su riesgo de desarrollar un cáncer de mama y/o ovario es equivalente al riesgo poblacional. Las recomendaciones para el cribado y seguimiento de estos individuos serán las mismas que las de la población general.

b) Verdadero Positivo:
Cuando el individuo estudiado es portador de la misma mutación identificada en otros miembros de su familia. Tiene un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama y/o ovario, si bien no es posible determinar con exactitud si lo presentará ni cuándo (penetrancia asociada a la edad). Se les informará de las recomendaciones para el seguimiento y prevención para individuos de alto riesgo.

Recordar:

- ✓ *Siempre hay que seleccionar qué individuo afecto de la familia tiene una* ***mayor probabilidad de ser portador de la mutación.***
- ✓ *La ausencia de una mutación patogénica en los genes BRCA1/2 no nos permite descartar una predisposición hereditaria al cáncer de mama.*
- ✓ *Se debe ser muy cauteloso a la hora de interpretar variantes de significado incierto, y sólo en aquellas situaciones en las que la variante cosegrega con la enfermedad en diversas familias, y no está presente en la población general, y el cambio genético es probable que tenga un significado funcional, puede intuirse que se trate de una variante con significado patológico.*

8. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER PARA PORTADORES DE MUTACIONES EN BRCA1 Y BRCA2

Los primeros estudios de penetrancia realizados en familias con múltiples casos de cáncer de mama y ovario llevados a cabo por el Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC) estimaron un riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama a los 70 años del 87% (IC95: 72-95%) para portadoras de mutación en BRCA1 y del 84% (IC95: 43-95%) para portadoras de mutación en BRCA2, mientras que el de cáncer de ovario se situaba en 44% (IC95: 28-56%) para portadores de BRCA1 y en 27% (IC95: 0-47%) para portadores de BRCA2.

La estimación de la penetrancia de mutaciones de BRCA detectadas en series de casos de cáncer de mama y ovario no seleccionados por la historia familiar ofrece resultados menos dramáticos. Se estima un riesgo acumulado en mujeres a la edad de 70 años del 65% (IC95: 51-75%) para ca de mama y del 39% (IC95: 22-51%) para ca. de ovario en caso de BRCA1. En portadoras de mutación de BRCA2 el riesgo estimado es de un 45% (95IC: 33-54%) para ca. de mama y de un 11% (IC95: 4-18%) para ca. de ovario. En este contexto sin numerosos antecedentes familiares, se sabe que la presencia de probandos portadores de un mutación y diagnosticados de cáncer de mama a edades tempranas (menores de 35 años) supone un incremento en el riesgo acumulado para cáncer de mama y ovario en portadores de BRCA1 y para cáncer de ovario en portadores de BRCA2 que se sitúa en el rango de las cifras publicadas por el BCLC en familias de alto riesgo.

Los portadores de mutaciones de BRCA1 tienen un discreto aumento del riesgo con respecto de la población general para el desarrollo de otros tumores como ca. de páncreas (RR 2.2), ca. de cérvix (RR 2.6) y ca. de útero (RR 3.7). Los portadores de mutaciones de BRCA2 tienen un riesgo significativamente aumentado con respecto a la población general de ca de próstata (RR 4.6; IC95: 3.4-6.2).

Tanto los varones como mujeres portadoras de mutaciones en BRCA2 tienen riesgo aumentado de ca. de páncreas (RR 3.5; IC95: 1.8-6.5), ca. vías biliares (RR 4.9; IC95: 1.5-16.5), ca. gástrico (RR 2.5; IC95: 1.4-4.6) y de melanoma maligno (RR 2.5; IC95: 1.2-5.17).

9. RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE PORTADORES BRCA 1-2.

Teniendo en cuenta que hoy en día no disponemos de ninguna estrategia que nos permita equiparar la expectativa de vida de los portadores con la de la población en general, tres son las opciones de actuación en estas pacientes.

1) Vigilancia.

2) Quimioprevención.

3) Cirugía profiláctica.

1) Vigilancia.

En varones portadores de BRCA2 mutación, el riesgo de cáncer de mama se sitúa en un 6% y aun menor en BRCA1, por ello solo se recomienda advertir al paciente y a su médico mantener alto índice de sospecha ante cualquier síntoma.

En mujeres portadoras recomendamos autoexploración mensual desde los 18 años y exploración clínica por un profesional cada 6 meses desde los 25-35 años. Las pruebas de imagen deberían iniciarse a los 25-35 años y, en todo caso 5-10 años antes del caso más joven visto en la familia. Estas pruebas incluirán mamografía anual y/o RMN.

En cuanto a la vigilancia ginecológica debe iniciarse entre los 30-35 años e incluirá ecografía transvaginal y determinación de CA 12.5 semestral (esta medida no ha demostrado disminuir la mortalidad en pacientes no seleccionas pero no existen resultados definitivos sobre su impacto en pacientes portadoras de mutación).

2) Quimioprevención.

El uso del tamoxifeno como quimioprevención está autorizado por la FDA en función de los resultados del estudio NSABP-P1. Sin embargo, no es posible extrapolar hipótesis procedentes de ensayos de quimioprevención para pacientes portadoras BRCA1-2. De lo anterior se deduce el interés de incluir a estas pacientes en ensayos clínicos.

3) Cirugía profiláctica.

La mastectomía bilateral profiláctica en mujeres con riesgo genético es capaz de reducir entre un 90-95% el riesgo de cáncer de mama. En cuanto a las técnicas existen dudas sobre la ideal pero la experiencia actual permite no recomendar la mastectomía subcutánea hasta que no se tengan más datos dada la incidencia de cáncer en las mujeres que se han sometido a esta técnica.

Lógicamente no se debe hacer linfadenectomía axilar y es conveniente plantear la reconstrucción inmediata por motivos psicológicos.

En relación al cáncer de ovario la salpingo-ooforectomía bilateral supone una alternativa valida aunque permanece un 4% de riesgo de carcinoma peritoneal primario. Puede llevarse a cabo vía laparoscópica con la precaución de extirpar la trompas y examinar la cavidad pélvica y abdominal ya que el cáncer ovárico oculto puede aparecer hasta en un 17% de casos. Esta técnica podría plantearse a partir de los 35-40 años cuando la mujer haya completado sus deseos de tener descendencia.

Hay que considerar que la salpingo-ooforectomía profiláctica también parece disminuir el riesgo de cáncer de mama hasta en un 50 % en mujeres portadoras .

Como consideración final a estas recomendaciones hay que indicar que no existen grandes estudios randomizados que validen la eficacia de las mismas sino que se trata de recomendaciones de expertos. Si parece confirmado el papel protector de la mastectomía bilateral a raíz del trabajo recientemente publicado en J Clin Oncol.

Es imperativo discutir en cada caso con la paciente todas las alternativas y sus beneficios e inconvenientes. La medidas más agresivas como la cirugía profiláctica deben ser objeto de profunda reflexión, nunca consideradas como urgentes y debe valorarse la necesidad de apoyo psicológico.

BIBLIOGRAFÍA

- *Antoniou A, Pharoah PDP, Narod et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for familiy history: a combined analysis of 22 studies. Am. J. Hum. Genet. 2003; 72: 1117-30.*
- *Berry DA, Iversen ES Jr, Parmigiani G. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. J Clin Oncol. 2002 Jun 1;20(11):2701-12.*
- *Campos B, Díez O, Odefrey F, Domènech M, Moncoutier V, Martínez-Ferrandis JI et al. Haplotype analysis of the BRCA2 9254delATCAT recurrent mutation in breast/ovarian cancer families originated from Spain. Hum Mut 2003; 21:452.*
- *Chlebowski RT et al. American Society of Clinical Oncology. Technology assessement of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction incuding tamoxifen, raloxifen and aromatase inhibition. J Clin Oncol 2002; 20:3328-3343.*
- *Couch FJ, De-Shano ML, Blackwood MA et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. New Engl J Med 1997; 336: 1409-1415.*
- *Couch FJ, Weber BL: Mutations and polymorphisms in the familial early-onset breast cancer (BRCA1) gene: The Breast Cancer Information Core. Hum Mut 8:8-18, 1996.*
- *De la Chapelle A, Eng C: Molecular genetic diagnosis for hereditary cancer. ASCO Educational Book, Spring :445-453, 1999.*
- *De la Hoya M, Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Perez Segura P, Fernández C, Rodríguez R, Diaz Rubio E, Benitez J, Devilee P, Caldes T. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in Spanish breast/ovarian cancer families: implications for genetic testing. Internal Journal Cáncer 97, 466-471 (2002)*
- *Díez O, Osorio A, Durán M, Martinez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effect. Hum Mut 2003; 22: 301-312.*
- *Dowdy S, Hartmann C. Prophylactic surgery for women at high risk of breast and ovarian cancer. American society of clinical oncology. Educational Book 2003; 632-639.*
- *Eng C, Brody LC, Wagner TMU et al. Interpreting epidemiological research: blinded comparison of methods used to estimate the prevalence of inherited mutations in BRCA1. J Med Genet 2001;38:824-33.*
- *Hampel H, Sweet K, Westman JA, Offit K, Eng C. Referral for cancer genetics consultation: a review and compilation of risk assessment criteria. Journal Medical genetics 2004; 41: 81-91*
- *Henry T. Lynch, Carrie L. Snyder, Jane F. Lynch, et al: Hereditary Breast – Ovarian Cancer at the Bedside: Role of the Medical Oncologist. J Clin Oncol 21: 740-753, 2003.*
- *Hogervorst FB, Nderlof PM, Gille JJP et al. Large Genomic Deletions and Duplications in the BRCA1 Gene Identified by a Novel Quantitative Method. Cancer Research. 2003;63:1449-53.*
- *L. Grogan, I.R Kirsch: Genetic Testing for Cancer Risk Assessment: A Review: The Oncologist 2: 208-222, 1997.*
- *Meijers –Heijboer et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectoy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2001; 345:159-164.*
- *Peshkin BN et al. Complex themes in Result Interpretation. Journal of Clinical Oncology 19:2555-2565, 2001.*
- *Rebbeck T et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : The PROSE study group.J Clin Oncol 2004; 22 :1055-1062.*
- *Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene: implications for presymptomatic testing and screening. JAMA 1995; 273: 535-541.*
- *Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. JAMA 1997, 278: 1242-1250.*
- *Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic Testing for Cancer susceptibility. Journal of Clinical Oncology 1996; 14 (5): 1730-36.*
- *The Breast Cancer Linkage Consortium (no authors listed). Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 1999; 91(15): 1310-16.*
- *Thompson D, Easton DF and the Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002; 94(18): 1358-65*
- *Vega A, Campos B, Bressac de Paillerets B, Bond PM, Janin N, Douglas FS et al. The R71G BRCA1 is a founder spanish mutation and leads to aberrant splicing of the transcript. Hum Mut 2001; 17: 520-521.*
- *Warner E. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutations carriers: Can we make it work? American society of clinical oncology. Educational Book 2003; 640-648*

DOCUMENTO DE CONSENSO EN CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP)

1.- ¿QUÉ ES EL CANCER DE COLON FAMILIAR?

El cáncer familiar colorrectal es la presencia de tumores de colon en varias personas emparentadas de primer o segundo grado sin seguir un patrón mendeliano. En la etiología del cáncer familiar pueden influir tanto factores genéticos (genes de baja susceptibilidad) como ambientales. Representan aproximadamente entre el 15 y el 20% de todos los tumores de colon.

2.- ¿QUÉ ES EL CANCER DE COLON HEREDITARIO?

El cáncer hereditario es el que se desarrolla sobre una base de predisposición genética, es decir la presencia de una mutación en la línea germinal que predispone al individuo a una mayor susceptibilidad para desarrollar un determinado tumor. Representan aproximadamente un 5-10% de todos los tumores colorrectales.

La base principal para llegar al diagnóstico de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer colorrectal es la recogida de una completa historia familiar. El objetivo es identificar las siguientes características que sugieren un síndrome de predisposición hereditariaal cáncer colorrectal: edad precoz al diagnóstico; múltiples familiares afectos del mismo tipo de cáncer o asociados entre ellos; transmisión vertical de la enfermedad; presencia de otras anomalias, benignas y/o malignas, que se engloban dentro de un síndrome conocido.

La mayoría de los síndromes hereditarios con predisposición al cáncer colorrectal obedecen a un patrón de transmisión de herencia autosómica dominante. No obstante la penetrancia de algunos de estos genes es incompleta y, algunos individuos portadores de la mutación no padecen cáncer, por lo que en familias pequeñas puede dar la sensación que hubiera saltos generacionales. Sólo unos pocos síndromes infrecuentes obedecen al modelo hereditario recesivo. En este modelo los portadores de un solo alelo no desarrollan la enfermedad y pueden pasar varias generaciones sin ningún miembro afecto.

Los dos principales síndromes de predisposición hereditaria al cáncer colorrectal son el cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP), que engloba alrededor del 5% de todos los tumores colorrectales, y la poliposis familiar adenomatosa (PFA), con un prevalencia alrededor del 1%. En este documento nos centraremos en las características y manejo clínico del CCHNP.

3.- ¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS CLÍNICOS PARA IDENTIFICAR LOS SUJETOS A RIESGO DE CCHNP?

Criterios de Ámsterdam I

Al menos tres familiares con confirmación histológica de cáncer colorrectal:

- Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
- Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas.
- Al menos uno de los familiares afectos de cáncer colorrectal debe haber sido diagnosticado antes de los 50 años.
- La Poliposis Adenomatosa Familiar debe haberse excluido.

Criterios de Amsterdan II

Al menos tres familiares afectos de cáncer asociado con CCHNP (colorrectal, endometrio, estómago, ovario, uréter o pelvis renal, cerebral, intestino delgado, vía biliar o piel [tumores sebáceos]):

- Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
- Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas.
- Al menos uno de los familiares con cáncer asociado a CCHNP debe haber sido diagnosticado antes de los 50 años.
- La Poliposis Adenomatosa Familiar debe haberse excluido.
- Los tumores deben ser confirmados cuando sea posible.

4.- ¿EN QUÉ CRITERIOS ES RECOMENDABLE INICIAR EL ESTUDIO A TRAVÉS DEL ANÁLISIS DE LA INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES (RER)?

Se recomienda iniciar el estudio molecular de CCHNP mediante una combinación de RER e inmunohistoquímica de MLH1 y MSH2 especialmente en aquellos individuos que cumplen alguno de los últimos 4 criterios de Bethesda, y el tumor está disponible. En las familias que cumplen criterios de Amsterdam el estudio del RER complementa el análisis genético, pudiéndose realizar previo al análisis genético si el tumor está disponible, aunque según la American Gastroenterology Association (AGA), se puede considerar iniciar directamente el estudio mediante el análisis genético en aquellos individuos que cumplen alguno de los 3 primeros criterios de Bethesda o cuando el tumor no está disponible.

Criterios de Bethesda

1. Individuos con cáncer en familias que cumplan criterios de Ámsterdam.
2. Individuos con dos tumores relacionados con CCHNP, incluyendo cáncer colorrectal sincrónico y metacrónico o cánceres extracolónicos asociados.
3. Individuos con cáncer colorrectal y un pariente de primer grado con cáncer colorrectal y/o tumores extracolónicos relacionados con CCHNP y/o un adenoma colorrectal; uno de los cánceres diagnosticados antes de los 45 años, y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años.
4. Individuos con cáncer colorrectal o cáncer de endometrio diagnosticado antes de los 45 años.
5. Individuos con cáncer colorrectal derecho con formas histológicas poco diferenciadas (sólido/cribiforme) diagnosticado antes de los 45 años.
6. Individuos con cáncer colorrectal con células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años.
7. Individuos con adenomas diagnosticados antes de los 45 años.

5.- ¿CUÁLES SON LAS TÉCNICAS DE SCREENING MOLECULAR EN EL SÍNDROME DE CCHNP? ¿QUÉ GENES ESTÁN INDICADOS A ESTUDIAR Y MEDIANTE QUÉ TÉCNICAS?

1. Técnicas de Screening Molecular:

- **Inestabilidad de microsatélites** en ADN tumoral extraído de parafina.
  Marcadores:
  -Bat26
  -set de 5 marcadores recomendado por el NCI: el panel de e Bethesda (BAT26, BAT25, D2S123, D5S346 y D17S250). Mediante estos marcadores se determina si los tumores presentan inestabilidad alta, baja o son estables. Algunos autores indican que el uso de BAT26 es suficiente, sin embargo existen datos contradictorios a este respecto; y por este motivo para otros autores es necesaria la utilización de más microsatélites.

- **Inmunohistoquímica** en el bloque tumoral conservado en parafina. Esta técnica se puede realizar antes o después del análisis de inestabilidad o prescindir de ella. La utilidad de esta técnica es contradictoria por los posibles falsos negativos y positivos a que da lugar y a los problemas técnicos de interpretación de los anticuerpos que se utilizan. Dirige el estudio hacia una determinada proteína. Se utilizan anticuerpos anti-MLH1, anti-MSH2 y anti MSH6 (la utilización de este último no está generalizada).

2. Detección de mutaciones en la línea germinal

Se realiza en aquellos pacientes cuyo tumor ha presentado inestabilidad de microsatélites.Actualmente se estudian los genes reparadores MLH1 y MSH2 que abarcan aproximadamente el 60% de los casos de CCHNP. El resto de los casos se explicarían por alteraciones en otros genes reparadores o implicados en la reparación (MSH3, MSH6, PMS2, PMS1….). Se aconseja el estudio de MSH6 en aquellos casos que cumplen los criterios de Amsterdam y hayan sido negativos para MLH1 y MSH2.

Las técnicas más comunmente empleadas y de mayor sensibilidad son:

- DGGE y secuenciación posterior de los genes MLH1 y MSH2.

- Secuenciación directa de MLH1 y MSH2:Se amplifican y secuencian los 19 exones de MLH, los 16 exones de MSH2 y las regiones intrónicas implicadas en el splicing.

6.- ¿CUÁLES SON LAS POSIBLES INTERPRETACIONES DEL RESULTADO DEL ESTUDIO GENÉTICO?

El CCHNP es un síndrome genéticamente heterogéneo causado por mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN: MSH2, MSH6, PMS1, MLH1, PMS2. El 90% de las mutaciones se detectan en MLH1 y MSH2 por lo que en el ámbito asistencial el estudio suele limitarse a su análisis.

Dentro del proceso del consentimiento informado previo a la realización del test genético es importante explicar las posibles interpretaciones de los resultados del estudio con sus limitaciones, y sus implicaciones tanto para el individuo testado como para la familia. Podemos clasificar los resultados de un estudio genético como:

1-Positivos: cuando se detecta una mutación que afecta a la producción o a la función de la proteína. Queda así identificada la mutación causante de la agregación familiar de cáncer. Otros miembros de la familia podrán saber si han heredado o no esta alteración y ajustar así las medidas de prevención y de diagnóstico precoz. En portadores sanos el riesgo de cáncer dependerá de la penetrancia del gen, que es la proporción de individuos con un genotipo específico que muestran el fenotipo propio de la enfermedad y que suele aumentar con la edad.

2-Negativos: cuando una vez identificada la mutación en una familia el individuo testado no la ha heredado. Este individuo no tendrá un riesgo aumentado de cánceres asociados al CCHNP, pero es importante señalar que el riesgo no es cero sino el de la población general.

3-No Informativos: en dos circunstancias el estudio genético no será informativo para el asesoramiento del riesgo de cánceres asociados al CCHNP:

- **Mutación no identificada:** Un resultado negativo en una familia con agregación familiar no descarta la posibilidad de CCHNP. El individuo testado puede ser portador de una alteración no detectada o de una mutación en un gen diferente aún no identificado. Por tanto se considera que los miembros de esa familia tienen un riesgo más elevado que el de la población general y tendrán que continuar realizando las medidas recomendadas de prevención y de detección precoz.

- **Mutación de significado incierto:** cuyos efectos en la proteina expresada son inciertos. Hablamos de una variante "de importancia desconocida" porque no se conoce si está asociada a un aumento de riesgo de cáncer. Se trata de un resultado no concluyente. Debe considerarse que los familiares tienen un riesgo elevado de cánceres CCHNP en función de los antecedentes familiares y se les debe recomendar continuar con la vigilancia. En caso de ser posible, se realizarán más estudios de laboratorio para determinar la importancia clínica del resultado.

7.- ¿CUÁL ES EL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER EN UN INDIVIDUO PORTADOR DE MUTACIÓN EN UNO DE LOS GENES REPARADORES?

El CCHNP es un transtorno autosómico dominante con una penetrancia del cáncer a lo largo de la vida que se aproxima al 70-80%. Se caracteriza por la aparición de cáncer de colon de inicio temprano, con una media de edad en el momento del diagnóstico alrededor de los 45 años, aunque se sabe que se producen también casos en adolescentes. Se manifiesta inicialmente por la presencia de uno o unos pocos adenomas, pero no en forma de poliposis. Los tumores tienden a estar localizados en el colon proximal, de manera que hasta dos terceras partes de los cánceres iniciales aparecen proximalmente al ángulo esplénico. El riesgo de cáncer metacrónico es de un 50% en un plazo de 15 años tras el diagnóstico inicial. El CCNPH se asocia también a la aparición de cánceres extracolónicos, de los que el carcinoma endometrial es el más frecuente. Otros tumores asociados con frecuencia son los de estómago, vias biliares, uroepitelial y ovarios. En la Tabla 1 se muestra el riesgo aproximado a lo largo de la vida para cada uno de estos tipos de cáncer en los portadores de las mutaciones genéticas asociadas al CCHNP.

Tabla 1. Riesgos aproximados de cánceres colónicos y extracolónicos en el CCNPH.

Colon/recto	78%
Endometrio	43%
Estómago	19%
Vías biliares	18%
Vías urinarias	10%
Ovario	9%

Según un estudio reciente, la incidencia acumulativa del carcinoma de endometrio es de un 60%, lo que supera en mujeres la incidencia del cáncer colorectal (54%). Sin embargo, al analizar el riesgo de cáncer colorectal o de cánceres extracolónicos, la identificación de una familia con unos antecedentes amplios de cáncer puede conducir a estimaciones de la penetración en esa familia en concreto que pueden no ser aplicables a todas las familias. La valoración prospectiva puede conducir a estimaciones del riesgo inferiores a las citadas aquí.

8.- ¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO EN LOS PORTADORES DE MUTACIÓN EN UNO DE LOS GENES REPARADORES?

En pacientes con CCHNP portadores de mutación en uno de los genes reparadores se recomienda un cribado específico del cáncer colorrectal, así como de las manifestaciones extracolónicas de la enfermedad:

- Se recomienda una colonoscopia total bienal iniciándose a los 20-25 años. A partir de los 40 años se recomienda incrementar la frecuencia de las colonoscopias, pasando a ser éstas anuales.

- Se recomienda un cribado específico del cáncer de endometrio y de ovario mediante la realización de una ecografía transvaginal anual a partir de los 30 años de edad asociada a un aspirado endometrial. La determinación de los niveles de CA-125 en suero de forma anual se considera opcional a partir de los 30 añosde edad. Es muy importante discutir con las pacientes la baja sensibilidad y especificidad de los métodos de cribado del cáncer de ovario en las sesiones de consejo genético.

- El cribado de tumores en otras localizaciones, como el tracto urinario o el estómago, debe individualizarse dependiendo del espectro de tumores que aparecen en cada familia en particular.

¿Cuál es el papel de la cirugía profiláctica?

El seguimiento mediante colonoscopia en pacientes afectos de CCHNP ha demostrado una disminución significativa de la incidencia del cáncer colorrectal, por ello, la cirugía colorrectal profiláctica es difícil de justificar en este contexto. Además, debemos recordar que la penetrancia en este síndrome es incompleta.

Sin embargo, la cirugía colorrectal profiláctica puede tener todavía un papel en pacientes con cancerofobia, pacientes que no cumplen con los programas de cribado o en aquellos en los que no es posible realizar las colonoscopias por motivos técnicos.

Un aspecto diferente es la realización de una cirugía ampliada, con intenciones profilácticas, cuando un paciente afecto de CCHNP es diagnosticado de cáncer colorrectal. En estos casos está indicada la colectomía total con anastomosis ileorectal y/o la coloproctectomia con reconstrucción funcional.

En mujeres postmenopáusicas portadoras de mutación en alguno de los genes reparadores diagnosticadas de cáncer colorrectal, dada la elevada incidencia de cáncer de endometrio con un marcado incremento a partir de los 50 años, puede ofrecerse una histerectomía y ooforectomía profiláctica en el mismo acto quirúrgico.

Todas las opciones, incluyendo los beneficios, límitaciones y riesgos deben discutirse ampliamente en las sesiones de consejo genético.

9.- ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE MUIR-TORRE?

El Síndrome de Muir-Torre (MTS) es un síndrome de cáncer familiar, autosómico dominante, caracterizado por la aparición simultánea o secuencial de tumores de las glándulas sebáceas (adenomas, queratoacantomas y/o carcinomas) y neoplasias internas.

Los tumores cutáneos pueden ser únicos o múltiples (en algunos casos se han detectado más de 100 lesiones). Se ha sugerido que el hallazgo de estructuras sebáceas asociadas con un queratoacantoma y la presencia de adenoma sebáceo quístico es prácticamente específico de MTS.

La neoplasia interna más frecuentemente descrita es el cáncer colorectal, único o múltiple y, puede asociarse a la presencia de pólipos. Al igual que en el CCHNP, suele desarrollarse en el colon proximal y afectar a pacientes jóvenes.

Los pacientes con MTS tienen también aumentado el riesgo de padecer neoplasias del sistema genitourinario, endometrio, ovario y gástrico (incluido el cáncer de colon, estas neoplasias constituyen aproximadamente el 75% de las neoplasias internas en el MTS).

Actualmente el MTS se considera una variante del CCHNP, e incluso se ha postulado que MTS podría ser la expresión fenotípica completa del CCHNP. De hecho, el espectro de tumores viscerales en MTS es similar al del CCHNP.

Al igual que en los tumores de los pacientes con CCHNP, los tumores cutáneos e internos de los pacientes con MTS presentan inestabilidad microsatélite y mutaciones en línea germinal en los genes MSH2 y MLH1 (ello permite diferenciar los casos esporádicos de neoplasias sebáceas, de los casos asociados al MTS).

BIBLIOGRAFÍA

- *Offit K. Clinical cancer genetics. New York: Wiley-Liss. 1998*
- *Cummings S. The genetic testing process: How much counselling is need? J Clin Oncol 2000; 18(21) Suppl: 60-64*
- *Vasen HFA, Mecklin J-P, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 1991;34:424-5.*
- *Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology 1999; 116:1453-6.*
- *Rodríguez-Bigas M, Boland C, Hamilton S et al. A National Cancer Institute workshop on HNPCC syndrome meeting highlights and Bethesda guidelines. J Natl Cancer Inst 1997; 89:1762-1785.*
- *American Gastroenterology Association: American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. Gastroenterology 2001, 121:195-197.*
- *Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer Res 1998; 58: 5248-5257.*
- *Salovaara, Reijo. Loukola, Anu. Kristo, Paula. Kaariainen, Helena. Ahtola, Heikki. Eskelinen, Matti. Harkonen, Niilo. Julkunen, Risto. Kangas, Eero. Ojala, Seppo. Tulikoura, Jukka. Valkamo, Erkki. Jarvinen, Heikki. Mecklin, Jukka-Pekka. Aaltonen, Lauri A.. de la Chapelle, Albert. Population-Based Molecular Detection of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2000; 18(11):2193-2200*
- *Geller G, Botkin J, Green M, Press N, Biesecker B, Wilfond B, Grana G, Daly M, Schneider K, Kahn M. Genetic Testing for Susceptibility to Adult-Onset Cancer: The Process and Content of Informed Consent. JAMA 1997, 277(18): 1467-1474.*

- *Liu B, Parsons R, Papadopoulos N et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. Nat Med 1996; 2: 169-174.*
- *Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An updated review. Cancer 1996; 78: 1.149-1.167.*
- *Mecklin JP, Jarvinen HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. Dis Colon Rectum 1986; 29: 160-164.*
- *Aarnio M, ankila R, Pukkala E y cols. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer 1999; 81(2): 214-218.*
- *Lawes DA, SenGupta SB, Boulos PB. Pathogenesis and clinical management of hereditary non-polyposis colorectal cancer. Br J Surg 2002; 89:1357-1369*
- *Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal Cancer Prevention 2000: Screening recommendations of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroeneterol 2000; 95:868-877*
- *Chung DC, Rustgi AK. The Hereditary Nonpoliposis Colorectal Cancer Syndrome: Genetics and Clinical Implications. Ann Intern Med 2003; 138:560-570.*
- *Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 342:1960-1968.*
- *Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. N Engl J Med 2003; 348 :919-1032.*
- *Machin P, Catasus Ll, Pons C, et al. Microsatellite instability and inmunostaining for MSH-2 y MLH-1 in cutaneus and internal tumors from patients withthe Muir-Torre syndrome. J cutan Pathol, 2002; 29: 415-20.*
- *Mathisk M, rutten A, Mangold E, et al. Loss of DNA mismatch repair proteins in skin tumors from patients with Muir-Torres syndrome and MSH-2 or MLH-1 germline mutations: establishment of inmunohistochemical analysis as a screening test. Am J Surg Pathol 2002; 26: 338-43.*
- *Entius MM, Keller JJ, Drillenburg P, et al. Microsatellite instability and expression of hMLH-1 and hMSH-2 in sebaceous gland carcinomas as markers for Muir-Torre syndrome. Clinical Cancer Res 2000; 6: 1784-9.*

DOCUMENTO DE CONSENSO EN POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

1.- ¿QUÉ ES LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR?

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria infrecuente que se caracteriza por el desarrollo de numerosos pólipos adenomatosos gastrointestinales y el desarrollo de cáncer colorrectal en prácticamente el 100% de los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado. De forma característica, la PAF se caracteriza por la formación de múltiples (más de 100) pólipos adenomatosos en el colon y recto, que suelen aparecer en la segunda década de la vida, aunque es posible su aparición de forma más temprana.

La PAF presenta un patrón de herencia autosómica dominante afectando a ambos sexos por igual. La penetrancia de la enfermedad es superior al 95%.

Estudios de ligamiento genético permitieron identificar el gen responsable de la PAF, gen APC (*Adenomatous Poliposis Coli gene*) en el cromosoma 5q21.

2.- ¿EXISTE UNA ÚNICA FORMA DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR?

No. La forma descrita hasta ahora, presencia de más de 100 pólipos, distribución de los mismos por todo el colon y aparición en edades tempranas se conoce como forma clásica de la Poliposis. Sin embargo, se han descrito diferentes variantes fenotípicas de la PAF.

La Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada se caracteriza por la presencia de un número menor de pólipos (<100), aparición más tardía (tercera o cuarta década), y una localización más proximal (predominio en colon derecho).

El Síndrome de Gardner no es más que la PAF que se acompaña de manifestaciones extracolónicas como los osteomas, tumores desmoides, quistes epidermoides, anomalías dentales, y tumores desmoides.

Cuando la PAF se acompaña de tumores del sistema nervioso central se conoce como Síndrome de Turcot. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el Síndrome de Turcot no es exclusivo de pacientes con mutaciones en el gen APC. Se han descrito pacientes con tumores del sistema nervioso central y cáncer colorrectal secundario a mutaciones en los genes reparadores, característicamente alterados en el Cáncer Colorrectal Hereditario No Poliposis.

Recientemente se han identificado mutaciones en el gen MYH en un subgrupo de Poliposis Adenomatosa Familiar que aparentemente presentan un patrón de herencia autosómica recesiva y un número menor de pólipos (15-100 pólipos).

3.- ¿EXISTE AFECTACIÓN EXTRACOLÓNICA EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR?

La respuesta es sí, y es importante reconocerla debido a que puede aparecer antes que la manifestación colónica especialmente en las formas atenuadas de poliposis. Su frecuencia de aparición es heterogénea y variable, incluso dentro de una misma familia. En el tracto digestivo superior las principales manifestaciones son los pólipos de las glándulas fúndicas del estómago, y los adenomas del intestino delgado y de la ampolla de Vater. Los pólipos gástricos pueden aparecer en un 50% de los individuos con PAF, y su carácter es benigno. En el intestino delgado, los adenomas se localizan sobretodo en la segunda y tercera porción duodenal (50-90% individuos). Hay que prestar especial atención a los adenomas periampulares (>50% individuos), tanto por su riesgo de desencadenar una pancreatitis como de malignizar. Otras manifestaciones son los osteomas (especialmente en mandíbula y cráneo), los dientes supernumerarios, los quistes epidérmicos y fibromas, la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (generalmente múltiple o bilateral), las masas adrenales (adenomas adrenocorticales), y los tumores desmoides. Estos son la primera causa de morbimortalidad en los pacientes que se han sometido a colectomía profiláctica. Se localizan con frecuencia en el abdomen o en la pared abdominal y suelen ser recidivantes. Otras manifestaciones malignas son el carcinoma papilar de tiroides (riesgo ~ 2%), el hepatoblastoma en la infancia (~ 1.6%), el meduloblastoma (<1%), el carcinoma duodenal o periampular (~ 4-12%), adenocarcinoma gástrico (~0.5%), y adenocarcinoma pancreático (~2%).

4.- ¿ES POSIBLE REALIZAR UN DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR?

La respuesta es muy sencilla, Sí.
Es posible estudiar las alteraciones en el gen APC. Hoy en día debe ofrecerse consejo genético y diagnóstico genético a todas las personas con riesgo aumentado de PAF debido a la historia familiar o tras identificar múltiples (>100) pólipos en un individuo, independientemente de su historia familiar. Existen diferentes técnicas para estudiar el gen APC:

Test de la proteína truncada, PTT (protein truncation test) a partir de ARN extraído de sangre periférica.

El 95% de las mutaciones germinales en APC son mutaciones sin sentido o cambios en el marco de lectura que dan lugar a una proteína truncada con función anormal que puede ser detectada por técnicas que utilizan la traducción in vitro como la PTT.
Detecta hasta el 80% de las mutaciones germinales en la FAP de una forma rápida.

Secuenciación completa. Screening de mutaciones a partir de ADN extraído de sangre periférica.

Es una técnica más laboriosa y con mayor probabilidad de identificar variantes de significado incierto, que pueden corresponder a polimorfismos o mutaciones patogénicas. Sin embargo, su sensibilidad para detectar mutaciones en la PAF clásica es superior a la PTT (~95%)

5.- TRATAMIENTO DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

El tratamiento del paciente con PAF ha de ir encaminado a evitar las causas de morbiortalidad más frecuentes en esta enfermedad: cáncer colorectal, cáncer duodenal y tumores desmoides.

La afectación colónica de la PAF debe tratarse mediante colectomía profiláctica. El momento de su realización y el tipo de cirugía son controvertidos. En general se acepta que la colectomía puede realizarse con seguridad una vez transcurrida la pubertad y sólo debe de hacerse antes en los casos en que el tamaño y la histología de los pólipos lo aconsejen.

Existen tres técnicas quirúrgicas para tratar estos enfermos: 1) La proctocolectomía con ileostomía definitiva; 2) la colectomía subtotal con anastomosis ileorectal; y 3) la proctocolectomía con reservolio ileo-anal.

El tratamiento de los pólipos gastroduodenales varía según su localización. Los fúndicos, una vez confirmado su carácter hiperplásico no necesitan tratamiento. En los casos de Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA), la vigilancia del crecimiento y cambios displásicos debe de ser más cuidadosa dada su capacidad de degeneración. En el duodeno, las características de los y las anatómicas de la víscera en que asientan, dificultan cualquier terapia, ya que puede dar lugar a complicaciones como perforación, hemorragia, colangitis, pancreatitis... Para los pólipos aislados la polipectomía endoscópica es la mejor opción. Cuando la afectación duodenal es grave (pólipos múltiples, grandes, vellosos o con displasia severa -estadio IV de la clasificación de Spigelman- el tratamiento recomendado es la duodenopancreatectomía cefálica con preservación de píloro y anastomosis pancreatogástrica.

El tratamiento de los pólipos ampulares es difícil ya que la polipectomía está dificultada por la existencia del orificio de la papila que hay que evitar dañar para prevenir complicaciones graves.

El seguimiento clínico de los pacientes con PAF es vital. La colectomía salva vidas, pero aún así, el seguimiento de la mucosa rectal restante y de las manifestaciones extracolónicas es necesario.

6.- ¿QUÉ SEGUIMIENTO DEBEN LLEVAR A CABO LOS INDIVIDUOS EN SITUACIÓN DE RIESGO DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR?

Individuos en situación de riesgo en los que no ha sido posible conocer si son portadores o no de mutación en el gen APC

- Sigmoidoscopia flexible. Se iniciará entre los 10-12 años y se repetirá anualmente hasta los 25 años. Si las sigmoidoscopias son negativas podrán espaciarse pasando a ser bienales hasta los 35 años, y posteriormente, cada tres años hasta los 50 años. Si en algún momento se detecta algún pólipo se realizará una colonoscopia total y el seguimiento y tratamiento pasará a ser el de un afecto.
- Evaluación clínica anual que incluye palpación tiroidea.
- Estudio de fondo de ojo basal.
- En niños, puede considerarse la determinación sérica de _-fetoproteina anual y una palpación y ecografía abdominal cada 6 – 12 meses hasta los 6 años para descartar el hepatoblastoma.

Individuos asintomáticos con un resultado del test genético positivo, es decir, portador de una alteración patogénica en el gen APC

- Sigmoidoscopia flexible anual comenzando a los 10-12 años. En el momento que se identifiquen pólipos adenomatosos se realizarán colonoscopias cada 6 – 12 meses hasta el momento de la cirugía.
- Endoscopia digestiva alta basal para valoración gástrica, duodenal y ampular repitiéndola cada 2-3 años. Si se identifican pólipos en duodeno o ampolla hay que resecarlos y realizarlas entonces anualmente.
- Estudio de fondo de ojo basal.
- Evaluación clínica anual que incluye palpación tiroidea.

Pacientes afectos de PAF sometidos ya a colectomía con anastomosis ileo-rectal o reservorio.

- Rectoscopia cada 6 meses.
- Endoscopia digestiva alta para valoración gástrica, duodenal y ampular repitiéndola cada 2-3 años.
- Evaluación clínica anual que incluye palpación tiroidea.

rectal restante y de las manifestaciones extracolónicas es necesario.

7.- ¿CÓMO DEBEMOS MANEJAR LAS MANIFESTACIONES EXTRACOLÓNICAS?

El seguimiento de las manifestaciones extracolónicas es especialmente importante tras la realización de la colectomía profiláctica. Las principales recomendaciones de seguimiento son:

- Gastroduodenoscopia y endoscopia de la ampolla de Vater a partir de los 20-25 años o en el momento del diagnóstico de los pólipos colónicos. El intervalo entre las exploraciones puede variar entre los 6 meses y los 3 años, dependiendo del número, tamaño y características histológicas de los pólipos encontrados. Se recomienda extirpar biopsias a ciegas de la ampolla de Vater para descartar cambios adenomatosos. Si no se encuentran pólipos, o su número es escaso y de pequeño tamaño (<20, <5mm) y la ampolla es normal, puede repetirse a los 3 años. Si su número es superior, de mayor tamaño, presentan displasia, o hay cambios adenomatosos en la ampolla su frecuencia debería ser cada 6-12 meses. Hay que valorar la extirpación endoscópica o quirúrgica de los adenomas ampulares.
- Si se ha realizado una colectomía subtotal, rectoscopia cada 6-12 meses, según los hallazgos de las exploraciones. En algunos casos especiales puede intentarse el tratamiento con Sulindac o Celecoxib para reducir el número de pólipos, aunque el tratamiento no sustituye el cribado.
- Si se ha realizado una colectomía total con reservorio ileoanal, ileoscopia cada 1-3 años, en función de si hay transformación adenomatosa.
- Exploración física anual con palpación cervical y ecografía tiroidea para el cribado de cáncer de tiroides.
- Se puede realizar cribado del hepatoblastoma mediante palpación hepática, ecografía abdominal y niveles de alfa-fetoproteina en los niños (0-5 años).
- Ante la sospecha de tumores desmoides, se aconseja su estudio mediante TAC para valoración terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- *Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. Gut 2002;51(supl V):21-27.*
- *Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA Technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. Gastroenterlogy 2001; 121:198-213.*
- *Grady,WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients: Gastroenterology 2003; 124:1574-1594.*
- *Heiskanen I, Kellokumpu I, Järvinen H. Management of Duodenal Adenomas in 98 Patiens with Familial Adenomatous Polyposis. Endoscopy 1999; 31: 412-416*
- *John E. King, Roger R. Dozois, Noralane M. Lindor, David A. Ahlquist. Care of patients and their families with Familial Adenomatous Polyposis. Mayo Clinic Proceedings, 2000, 75:57-67.*
- *Lindor NM, Greene MH, and The Mayo Familial Cancer Program. The concise Handbook of Family Cancer Syndromes. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1039-1071.*
- *Lynch HT, de la Chapelle A. Herditary Colorectal Cancer. N Engl J Med 2003 ; 348 :919-32*
- *Nikitin AM, Obukhov VK, Chubarov Y et al. Results of a thirty-year study of familial adenomatous polyposis coli. Dis. Colon Rectum 1997; 40: 679-684*
- *Peter van Duijvendijk, J. Frederik M. Slors, cARLOw Taat, et al. Functional outcome after colectomy and iliorectal anastomosis compared with proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis. Annals of Surgery 1999 Vol230, No 5, 648-654.*
- *Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RKS et al. Multiple Colorectal Adenomas, Classic Adenomatous Polyposis, and Germ-Line Mutations in MYH. N Engl J Med 2003;348:791-9*
- *Wallis YL, Morton DG, Carole MM, Macdonald F. Molecular analysis of the APC gene in 205 families: extended genotype-phenotype correlations in FAP and evidence for the role of APC amino acid changes in colorectal cancer predisposition. J Med Genet 1999;36:14-20*
- *Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, Fausa O, Jarvinen H, Moesgaard F, Vasen ,HFA. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Gut 2004; 53:381-386*
- *Saurin JC, Gutknecht Ch, Napoleon B, Chavaillon A, Ecochard R, ScoazecJY, Ponchon Th, Chayvialle JA. Surveillance of Duodenal Adenomas in Familial Adenomatous Polyposis Reveals High Cumulative Risk of Advanced Disease J Clin Oncol 2004; 22:493-498*

Cáncer Hereditario

Sociedad Española
de Oncología Médica

www.congresos@seom.org