

# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EN CÁNCER HEREDITARIO

VERSIÓN ABREVIADA



# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EN CÁNCER HEREDITARIO

VERSIÓN ABREVIADA



# INTRODUCCIÓN

---

La versión abreviada de la “Guía de práctica clínica en cáncer hereditario” que aquí presentamos pretende resumir de forma sencilla, con tablas y algoritmos los contenidos fundamentales que se explican de forma detallada en la versión completa publicada con anterioridad.

Este documento, constituye la 2ª versión revisada actualizada y, en ella se recogen los principales aspectos que hay que tener en cuenta: criterios de remisión a las Unidades de Consejo Genético en Cáncer (UCGC), sectorización, actividad en las Unidades del consejo genético en los ámbitos de asesoramiento, diagnóstico, prevención, tratamiento, seguimiento y apoyo psicológico de estos pacientes, estableciendo unos criterios comunes para la variabilidad profesional y en definitiva mejoren la calidad asistencial. Por último, se recogen las principales recomendaciones que se deben recordar con su nivel de evidencia correspondiente.

La finalidad que se pretende con esta versión abreviada, es la de ser un instrumento de trabajo útil por su fácil manejo y consulta para los profesionales sanitarios, para que puedan orientar correctamente a pacientes y familiares a las Unidades del Consejo Genético y poder resolver, a través de la evidencia científica, los problemas que surgen diariamente con este grupo de población, que presentan un riesgo más elevado de desarrollar cierto tipo de tumores malignos.

Oficina del Plan del Càncer  
Direcció General de Salut Pública  
Conselleria de Sanitat

*Este proyecto ha sido financiado a cargo de los fondos para la cohesión territorial 2009 del Ministerio de Sanidad y Política Social que fueron aprobados en el CISNS, como apoyo a la implementación a la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud*

**Edita:** Generalitat. Conselleria de Sanitat

**© de la presente edición:** Generalitat, 2009

Segunda edición

**Depósito legal:** V-4403-2009

**Diseño/Maquetación:** MP Estudio Diseño Global S.L.

**Imprime:** Gráficas Martí Catalán.

**TIPOS DE CÁNCER  
HEREDITARIO EN LOS  
QUE SE OFRECE  
CONSEJO GENÉTICO**

## Tabla I

1. Cáncer de Mama y Ovario familiar.
2. Cáncer de Colon Hereditario No Polipósico (CCHNP) o Síndrome de Lynch I y II.
3. Poliposis Adenomatosa de Colon Familiar (PAF).
4. Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN 2) y Carcinoma Medular de Tiroides Familiar.
5. Von Hippel-Lindau.
6. Retinoblastoma Hereditario.
7. Síndrome de Cowden.
8. Síndrome de Peutz-Jeghers.

# CRITERIOS PARA REMITIR A LAS UNIDADES DE CONSEJO GENÉTICO

**Tabla 2**  
**CÁNCER HEREDITARIO DE MAMA Y OVARIO**

**Familias con un único caso de cáncer de mama**

- Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años, o
- Cáncer de mama primario bilateral antes de los 40 años (al menos uno de los tumores) o
- Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en la misma paciente.

**Familias con dos casos en familiares de primer grado \***

- Dos casos de cáncer de mama o cáncer de mama bilateral, al menos uno diagnosticado antes de los 50 años, o
- Dos o más casos de cáncer de ovario (independientemente de la edad), o
- Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en dos familiares (independientemente de la edad), o
- Un casos de cáncer de mama en varón y otro de mama/ovario mujer (independientemente de la edad).

**Familias con tres o más casos afectados por cáncer de mama, al menos dos en familiares de primer grado.**

No considerar a los varones al contabilizar el grado de parentesco.

\* Familiares de primer grado son madres, hijas o hermanas

**Tabla 3 a**  
**CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO POLIPÓSICO (CCHNP): SÍNDROME DE LYNCH**  
Criterios de Bethesda revisados

Alguno de los siguientes:

1. Cáncer colorrectal (CCR) diagnosticado en un paciente de < 50 años de edad.
2. Presencia de CCR sincrónico o metacrónico, o de otros tumores relacionados con el síndrome de Lynch, independientemente de la edad.
3. CCR con característica histológica sugestiva de IMS-alta en un paciente de < 60 años de edad.
4. Paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años.
5. Paciente con CCR con dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, independientemente de la edad.

**Tabla 3 b**

**CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO  
POLIPÓSICO (CCHNP): SÍNDROME DE LYNCH**

Criterios de Ámsterdam

**Criterios de Ámsterdam I**

Deberá haber al menos tres familiares afectados con cáncer colorrectal.

1. Uno de los afectados deberá ser familiar de primer grado de los otros dos,
2. Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas.
3. Al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años de edad,
4. Deberá excluirse la poliposis adenomatosa familiar,
5. Los tumores deben ser confirmados mediante estudio histopatológico.

**Criterios de Ámsterdam II**

Deberá haber al menos tres familiares afectados de cáncer colorrectal o con un cáncer asociado al síndrome de Lynch: cáncer de endometrio, gástrico, ovario, SNC, intestino delgado, uréter o pelvis renal.

1. Uno de los afectados deberá ser familiar de primer grado de los otros dos.
2. Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas.

3. Al menos un tumor deberá ser diagnosticado antes de los 50 años de edad.
4. Poliposis adenomatosa familiar (PAF) excluida.
5. Los diagnósticos de cáncer serán confirmados histopatológicamente.

2

**Tabla 4**

**POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)**

Alguno de los siguientes:

1. Todas las personas con riesgo aumentado de PAF debido a su historia familiar. Si se conoce la mutación del APC en un individuo, es posible identificar entre los familiares a portadores y no portadores mediante la realización de la prueba.
2. Cuando existe un diagnóstico clínico de PAF (exploración colonoscópica), independientemente de la historia familiar:
  - a. PAF clásica: tras identificar 100 pólipos o más en un individuo.
  - b. PAF atenuada: aquellos individuos con múltiples adenomas aunque menos de 100 (en forma de lesiones planas más que pólipos).

**Tabla 5**  
NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2  
Y CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Alguno de los siguientes:

1. Carcinoma Medular de Tiroides en edad temprana (<50 años), multifocales o bilaterales.
2. Feocromocitoma en edad temprana o bilateral.
3. Asociación en un mismo paciente de CMT y feocromocitoma o con otras características del MEN: hiperplasia paratiroidea, neurofibromas bucales, hábito marfanoide, etc.
4. Asociación en miembros de la misma familia de cualquiera de las neoplasias antedichas.

**Tabla 6**  
SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU

Alguno de los siguientes:

1. Hemangioblastoma del sistema nervioso central, angioma/hemangioblastoma de retina.
2. Los dos anteriores junto con alguno de los siguientes: quistes renales, pancreáticos o hepáticos, feocromocitoma, cáncer renal.
3. Asociación en miembros de la misma familia de cualquiera de las neoplasias anteriores.

**Tabla 7**  
RETINOBLASTOMA

1. Retinoblastomas unilateral o bilateral en niños.

2

**Tabla 8**  
SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Alguno de los siguientes:

1. Individuos sin historia familiar con 2 o más pólipos hamartomatosos del tipo Peutz-Jeghers confirmados histológicamente.
2. Presencia de hiperpigmentación mucocutánea en un individuo con un familiar de primer grado con SPJ.



**Tabla 9**  
**SÍNDROME DE COWDEN**

Alguno de los siguientes:

1. Lesiones patognomónicas mucocutáneas: 6 o más pápulas faciales, de las que 3 tricolemomas, o pápulas cutáneas faciales y papilomatosis oral, o papilomatosis oral y queratosis acral, o  $\geq 6$  queratosis plamo-plantar.
2. 2 criterios mayores (cáncer de mama, cáncer de tiroides no-medular, macrocefalia, cáncer de endometrio).
3. 1 criterio mayor y al menos 3 menores (lesiones tiroideas, retraso mental, pólipos intestinales hamartomatosos, enfermedad fibroquística de la mama, lipomas, fibromas, tumores genitourinarios, malformaciones urológicas, fibrosis uterina).
4. Al menos 4 criterios menores.

3

**SECTORIZACIÓN DEL  
CONSEJO GENÉTICO  
EN LA COMUNITAT  
VALENCIANA**

**Tabla 10**

Departamento de Salud	Hospitales del Departamento	Unidad Consejo Genético en Cáncer
Vinarós	H. Comarcal de Vinarós	Consorcio H. Provincial Castelló (UCGC Clínico Univ.Valencia)
Castelló	Consorcio H.Prov Castelló H. General de Castelló	
La Plana	H. La Plana	
Sagunto	H. Sagunto	UCGC Clínico Univ.Valencia
Valencia -Clínico- Malvarrosa	H. Clínico Univ.Valencia	
Valencia- Arnau de Vilanova-Lliria	H.Arnau de Vilanova	UCGC H. Univ. La Fe
Valencia - La Fe	H. La Fe	
L'Horta- Manises	Manises	
Requena	H. Requena	
Valencia - H. Gral	H. Consorcio H. General Univ.Valencia	
Valencia-Dr Peset	H. Dr. Peset	
La Ribera	H. La Ribera (Alzira)	
Gandia	H. Francesc de Borja Gandia	UCGC H. Clínico Univ.Valencia
Dénia	H. Dénia	UCGC H. Univ. La Fe
Xàtiva-Ontinyent	H. Lluís Alcanyis Xàtiva H. General d'Ontinyent	
Alcoi	H.Verge dels Liris Alcoi	UCGC H. General d'Elx
La Marina Baixa	H.Vila Joiosa	
Alacant - S. Joan	H. Sant Joan d'Alacant	
Elda	H. General d'Elda	
Alacant - General	H. General d'Alacant	
Elx - General	H. General d'Elx	
Orihuela	H.Vega Baja Orihuela	
Torreveija	H.Torreveija	

**Tabla 11**

SERVICIOS DE ANATOMÍA PATOLÒGICA que realizan estudios de inmunohistoquímica (IHQ) y/o inestabilidad de microsatélites (IMS) para consejo genético en cáncer colorrectal no polipósico

H. Clínico Universitario de Valencia
H. Universitario La Fe de Valencia
H. General de Alicante
H. General d'Elx
H. General de Castellón

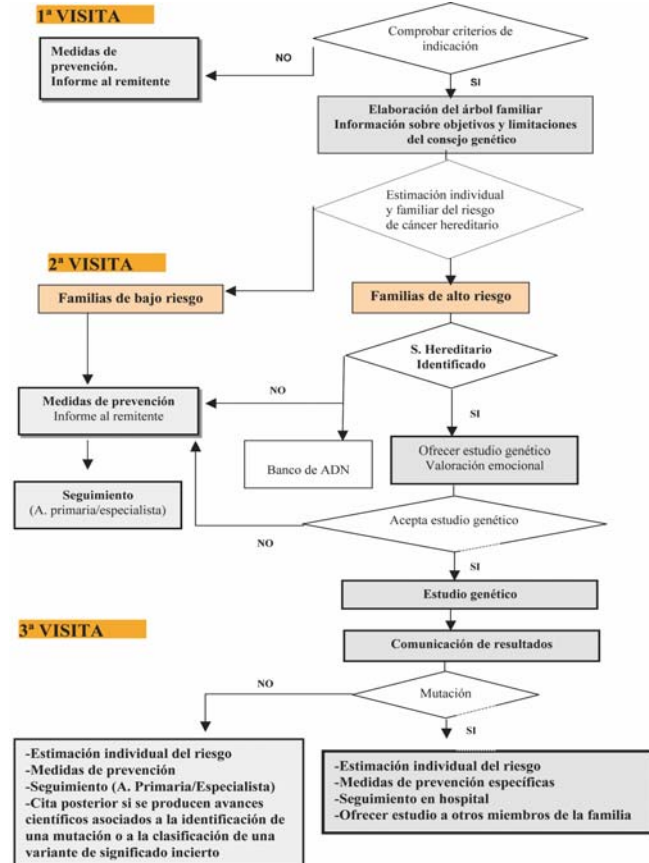
**Tabla 12****SECTORIZACIÓN DE LABORATORIOS QUE REALIZAN ANÁLISIS GENÉTICOS**

<b>Hospital/centro</b>	<b>Laboratorio</b>	<b>Síndromes</b>	<b>Genes</b>	<b>Ámbito</b>
Facultad de Medicina de Valencia Departamento de Patología	Biología Molecular	Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6</i>	UCGC Clínico y Castellón
H. La Fe	Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal	PAF, MEN2, CMTF, Von Hippel-Lindau, Retinoblastoma	<i>APC, MYH, RET, RB, VHL</i>	Comunitat Valenciana
H. La Fe	Biología Molecular	Cáncer de mama/ovario familiar	<i>BRCA1 y BRCA2</i>	Comunitat Valenciana
H. General d'Elx	Oncología Molecular	Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6</i>	UCGC H. d'Elx y H. La Fe
H. General d'Elx	Oncología Molecular	Sd. Cowden Sd. Peutz-Jeghers	<i>PTEN STK-11</i>	Comunitat Valenciana
Instituto Valenciano de Oncología	Biología Molecular	Cáncer de mama/ovario familiar	<i>BRCA1 y BRCA2</i>	UCGC IVO

**PROCEDIMIENTO DEL  
CONSEJO GENÉTICO  
EN LAS UCGC**

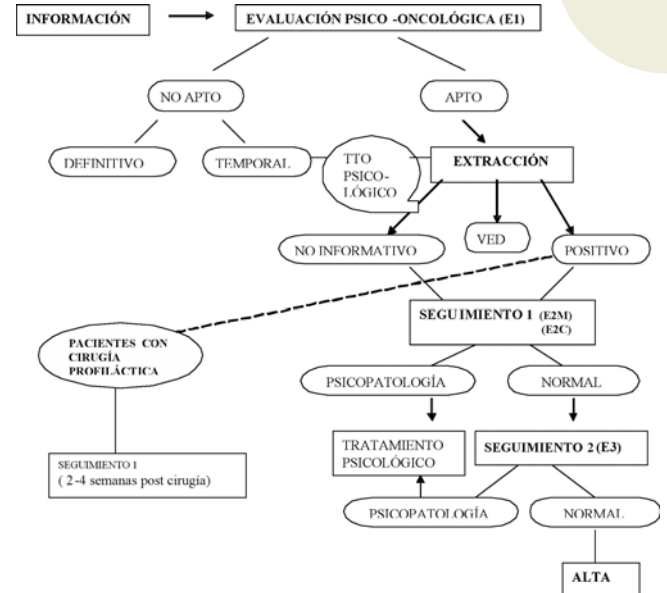
# ALGORITMO I

## ACTIVIDAD Y SEGUIMIENTO EN LAS UNIDADES DE CONSEJO GENÉTICO



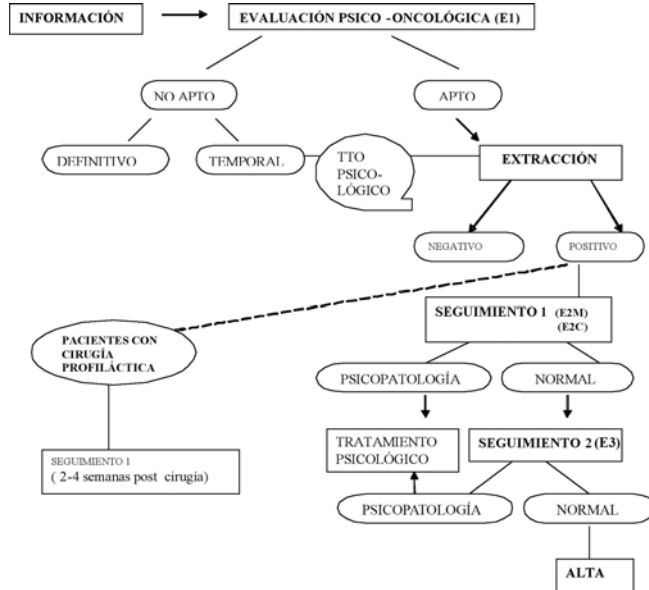
# ALGORITMO 2

## TOMA DE DECISIONES EN CASOS ÍNDICE EVALUACIÓN PSICOLÓGICA



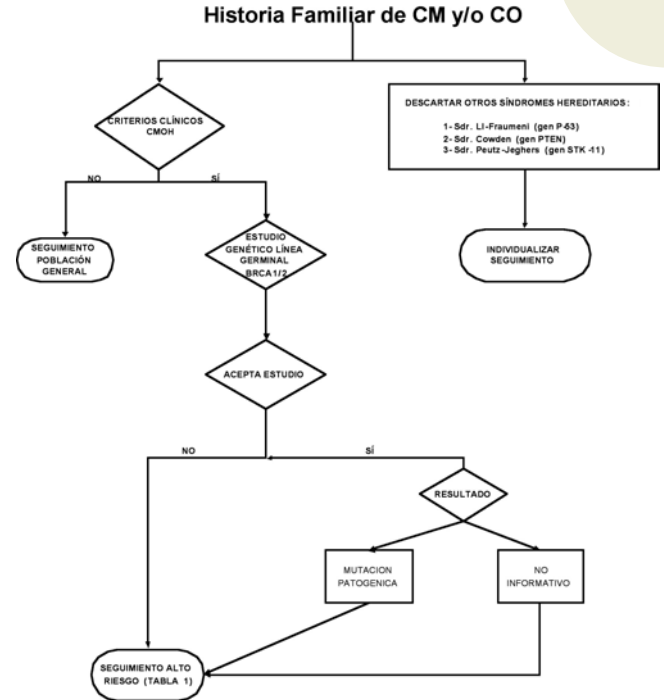
### ALGORITMO 3

#### TOMA DE DECISIONES EN FAMILIARES: EVALUACIÓN PSICOLÓGICA



### ALGORITMO 4

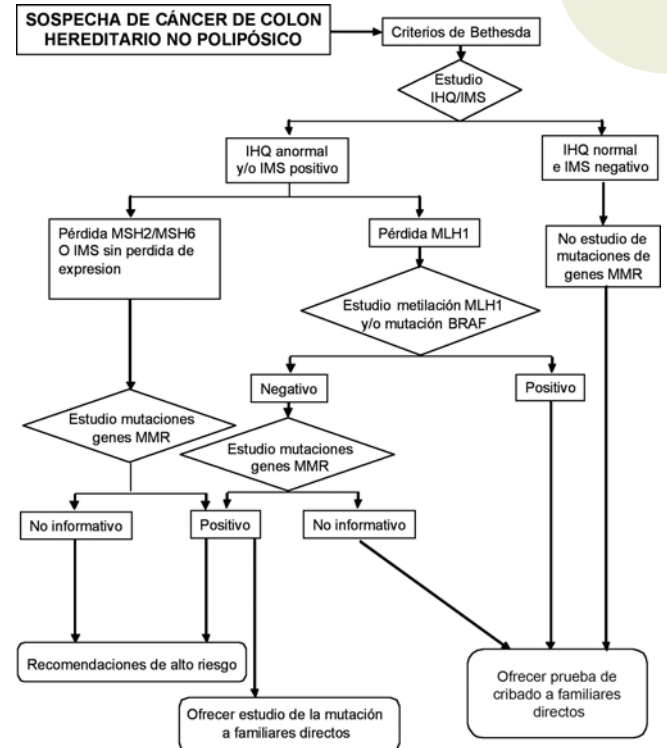
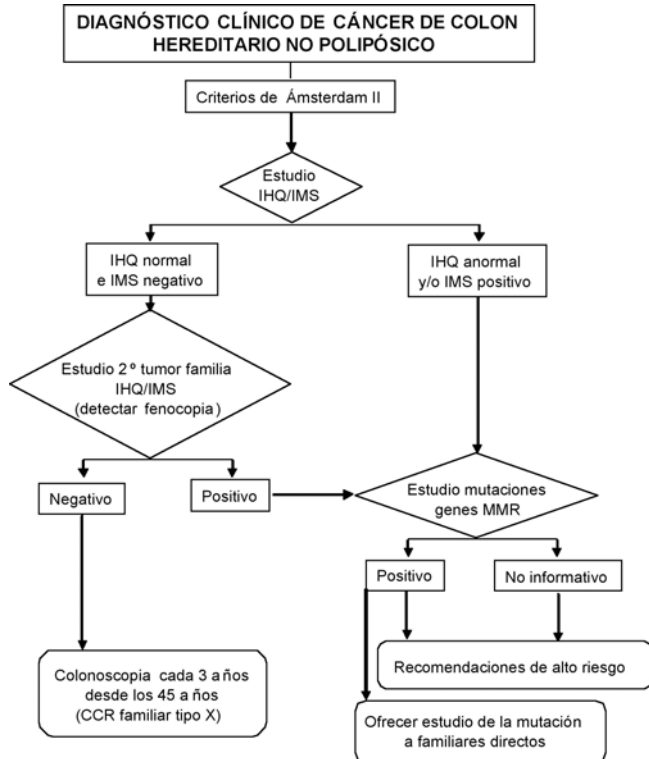
#### DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y SEGUIMIENTO EN SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO FAMILIAR



Estudio de familiares : Si es verdadero positivo (seguimiento de alto riesgo)  
Si es verdadero negativo (seguimiento igual población general)

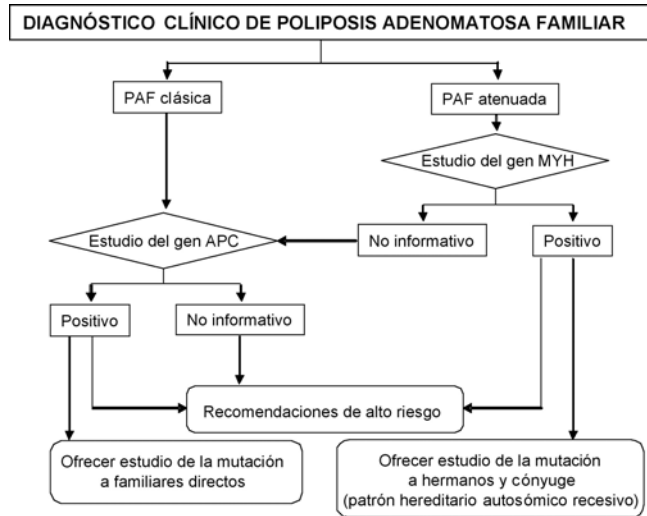
# ALGORITMO 5

## DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y SEGUIMIENTO EN SÍNDROME DE CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO



## ALGORITMO 6

### DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y SEGUIMIENTO EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR





## SÍNDROME MAMA/OVARIO

### Mujeres con alto riesgo de cáncer de mama

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado recomendación
Autoexploración mamaria mensual a partir de los 20 años	4	C
Exploración clínica mamaria semestral (realizada por su ginecólogo o cirujano) a partir de los 25 años	4	C
Mamografía con/sin ecografía * anual desde los 25-30 años	3b	B
Resonancia magnética: -BRCA I +: anual desde los 30 años ** hasta la edad recomendada en el screening. -BRCA2+: anual desde los 30 años ** hasta los 55 años si mamas no densas. (si mamas densas continuar) -Alto riesgo, estudio no posible o No Informativo: si riesgo de CM por BRCA2 o Claus *** 25% _ igual que BRCA2	3b	B
Exploración ginecológica habitual, ecografía transvaginal anual y determinación sérica de Ca12.5 semestral a partir de los 30 años. (Sólo en portadoras de mutación en BRCA. Sin mutación en BRCA y sin historia familiar de cáncer de ovario no es necesario este cribado).	4	C

\* La ecografía no aporta información adicional si se realiza screenig con RM + Mx.

\*\* 10 años antes del caso más joven de la familia.

\*\*\* Riesgo a lo largo de la vida.

## SÍNDROME MAMA/OVARIO

### Varones portadores de mutación en BRCA

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado recomendación
Cribado de cáncer de próstata mediante examen rectal y PSA anual desde los 45 años (sólo en BRCA2)	4	C

## SÍNDROME MAMA/OVARIO

### Opciones de prevención en portadoras de mutaciones en BRCA

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado recomendación
Reducir la ingesta calórica total, evitar la obesidad, realizar ejercicio físico con regularidad y moderar el consumo de alcohol	4	C
Salpingooforectomía bilateral (> 35 años y finalizado el deseo reproductivo)	3b	B
Mastectomía profiláctica	3b	B
Quimioprevención (sólo en BRCA2)	4	C

## SÍNDROME CCHNP

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado recomendación
Los criterios de Bethesda revisados son apropiados para seleccionar a las familias para el análisis molecular y/o inmunohistoquímico de los CCR	2b	B
El intervalo entre colonoscopias no debe superar los 2 años	2b	B
Histerectomía y salpingooforectomía profilácticas pueden ser una opción para reducir el riesgo de cáncer de útero y ovario en las mujeres con síndrome de Lynch	2b	B

## PAF CLÁSICA

### Seguimiento

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado recomendación
El cribado reduce la aparición de cáncer y la mortalidad por cáncer colorectal	3b	B
El control colonoscópico debería empezar de forma regular a los 10-15 años y con intervalo bienal	3b	B
El control endoscópico de la afectación duodenal debería iniciarse no más tarde de los 30 años entre los 25-30 años	4	C

## PAF CLÁSICA

### Tratamiento

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado recomendación
Los pacientes deben ser tratados quirúrgicamente para evitar el desarrollo de cáncer colorrectal	4	C
Debe controlarse endoscópicamente el reservorio o el remanente rectal	3b	B
Ante afectación duodenal grave se recomienda duodenopancreatectomía céfalica con preservación pilórica y anastomosis pancreo-gástrica	4	C
El tto. de primera línea de los tumores desmoides debe ser el sulindac y el tamoxifeno. La Qt y la RT deben emplearse en tumores de rápido crecimiento y en progresión. La cirugía es controvertida y debe reservarse para complicaciones graves para el paciente	3b	B

## PAF CLÁSICA

### Quimioprevención

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado recomendación
Los AINES deben reservarse como adyuvantes tras la cirugía profiláctica junto a la vigilancia endoscópica para reducir los pólipos rectales. Cuidado con la toxicidad cardiaca de los coxibs	4	C

## PAF ATENUADA

### Seguimiento

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado recomendación
El control colonoscópico debería empezar de forma regular a los 18-20 años y realizarse cada 2 años	3b	B

## PAF ATENUADA

### Tratamiento

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado recomendación
Los pacientes con PAF atenuada deben ser tratados quirúrgicamente para evitar el desarrollo de cáncer colorrectal cuando no puedan controlarse los pólipos mediante colonoscopia	4	C
La técnica debe ser una colectomía subtotal con anastomosis ileorectal siempre que después pueda controlarse endoscópicamente el remanente rectal	4	C



GENERALITAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT