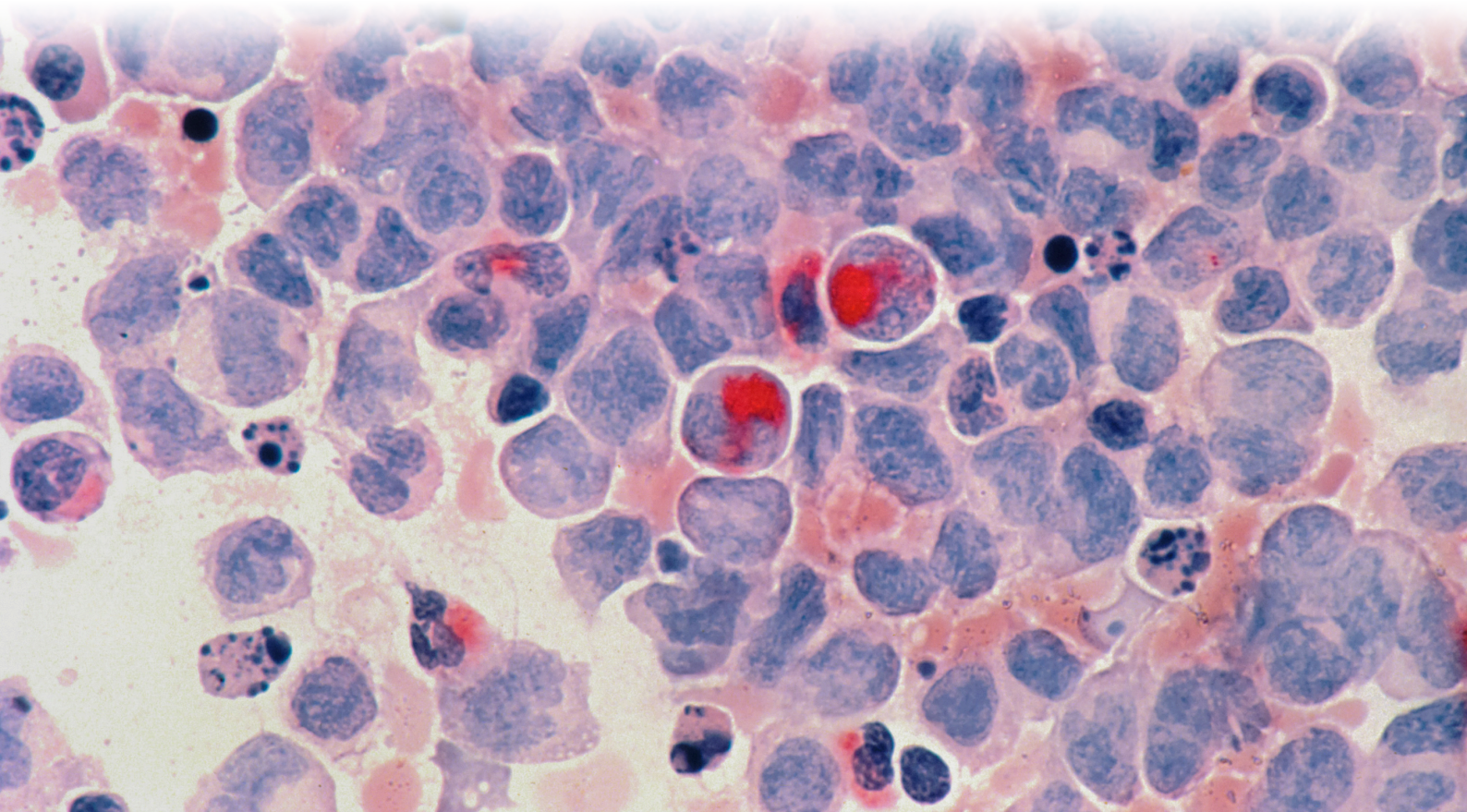


# ONCOLOGÍA MÉDICA

---

## GENÉTICA DEL CÁNCER. CÁNCER FAMILIAR.

**Javier David Benítez Fuentes.**  
Coordinador: **Pedro Pérez Segura**



## **1 Introducción a la genética del cáncer y el cáncer familiar. Consejo Genético.**

## **2 Técnicas de diagnóstico molecular.**

**2.1** Fase preanalítica.

**2.2** Fase analítica.

**2.2.1** Extracción del ADN.

**2.2.2** Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

**2.2.3** Secuenciación Sanger.

**2.2.4** Análisis de grandes reordenamientos.

**2.2.5** NGS.

## **3 Síndromes de susceptibilidad genética.**

**3.1** Retinoblastoma.

**3.2** Cáncer colorrectal hereditario.

**3.2.1** Síndrome de Lynch.

**3.2.2** Poliposis adenomatosa familiar (PAF).

**3.2.3** Poliposis asociada a MUTYH (PAM).

**3.2.4** Síndrome de Peutz-Jeghers.

**3.2.5** Poliposis juvenil.

**3.2.6** Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR).

**3.2.7** Mutaciones en otros genes asociados a CCR.

**3.3** Cáncer hereditario de mama-ovario.

**3.3.1** BRCA1/2.

**3.3.2** PALB2.

**3.3.3** TP53 (Síndrome de Li-Fraumeni).

**3.3.4** PTEN (Síndrome de Cowden).

**3.3.5** CDH1 (Síndrome de Cáncer Gástrico Difuso Hereditario).

**3.3.6** STK11 (Síndrome de Peutz-Jeghers [SPJ]).

**3.3.7** Genes de moderada penetrancia.

**3.3.8** Resumen de las principales estrategias de cribado y recomendaciones preventivas de cáncer de mama y ovario en CMOH.

**3.4** Neurofibromatosis.

**3.5** Otros síndromes.

## **4 Bibliografía.**

# 1. Introducción a la genética del cáncer y el cáncer familiar. Consejo Genético

## INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA DEL CÁNCER Y EL CÁNCER FAMILIAR

El ADN de cada una de nuestras células sufre > 70.000 lesiones al día aproximadamente, por causas endógenas o exógenas. Estas lesiones son reparadas para mantener la estabilidad genómica. Según la hipótesis mutacional clásica, el proceso de transformación y proliferación tumoral se produce por una sucesión de mutaciones en genes participantes en los procesos de multiplicación y muerte celular e inactivación de genes de reparación de daños del ADN.

Los síndromes de susceptibilidad o predisposición hereditaria a cánceres son poco frecuentes (5-10% de todos los casos). Se caracterizan por la aparición de tumores a edad más tempranas que sus equivalentes esporádicos, en ocasiones múltiples, que afectan a varios miembros de la familia, en ocasiones por tumores raros y a veces asocian otras patologías benignas.

Desde el punto de vista genético, la mayor parte de los síndromes de cáncer hereditario se caracterizan por presentar una heterogeneidad genética (diferentes genes se asocian a un mismo síndrome), una penetrancia incompleta (el porcentaje de individuos que presentan manifestaciones clínicas asociadas al síndrome puede ser muy variable, entre el 25%-95%, dependiendo de cada caso) y una expresividad variable (dentro de un mismo síndrome, el fenotipo clínico de los pacientes que lo sufren puede ser muy diverso).

### RECUERDA



La mayor parte de los síndromes de cáncer hereditario se caracterizan por presentar:

- Heterogeneidad genética
- Penetrancia incompleta
- Expresividad variable

En general, la mayor parte de síndromes de cáncer hereditario presentan una herencia autosómica dominante. Se han descrito, de forma minoritaria, casos con patrones atípicos de herencia como variantes patogénicas de novo, mosaicismos y epimutaciones. Las variantes patogénicas de novo no están presentes en los progenitores, pero sí en la línea germinal del paciente y en consecuencia, puede transmitirla a su descendencia. Generalmente, las variantes de novo se producen a nivel gonadal afectando a los gametos del padre. Se han descrito variantes patogénicas de novo hasta en un 20-25% de los casos de poliposis adenomatosa familiar (gen APC) o del síndrome de DICER1 (gen DICER1). No obstante, en la mayoría de síndromes es muy infrecuente o no se han descrito. Los mosaicismos genéticos ocurren cuando una alteración genética aparece solamente en determinadas poblaciones celulares. El origen de la alteración se produce en etapas embrionarias. Cuanto más tempranamente ocurren, mayor es el espectro de tejidos y órganos afectados. Un ejemplo típico es el de la neurofibromatosis tipo 1. Son también infrecuentes y probablemente infradiagnosticados. Las epimutaciones son alteraciones epigenéticas, generalmente hipermetilación del promotor de un gen. Un pequeño subgrupo de los casos con síndrome de Lynch, no presentan variantes genéticas causales. La alteración que genera los tumores es la hipermetilación a nivel constitucional del promotor del gen MLH1, resultando en un silenciamiento de la expresión de dicho gen, que es responsable del síndrome de Lynch.

Las variantes patogénicas de los síndromes de cáncer hereditario son mayoritariamente de tipo puntual o grandes deleciones, aunque se también se han descrito todo tipo de variantes causales posibles, como grandes duplicaciones, inversiones, traslocaciones y alteraciones intrónicas profundas.

Toda esta posible variabilidad de presentación se traduce en una elevada complejidad en el diagnóstico genético de los pacientes. En general se recomienda, en la medida de lo posible, explorar todas las posibilidades causales, siempre priorizando el abordaje en base a lo más razonablemente probable.

## CONSEJO GENÉTICO

Los estudios genéticos deben ir asociados siempre a un adecuado consejo o asesoramiento genético.

El término “consejo genético” se introdujo en 1947 a fin de describir la relación entre los genetistas clínicos y aquellos que se encargaban de proveer la información sobre la etiología, historia natural y riesgos de recurrencia de las enfermedades hereditarias. El término pretendía proporcionar una actitud respetuosa hacia los diversos valores y finalidades de aquellos que reciben el consejo genético, intentando evitar las connotaciones de eugenesia que habían sido asociadas con la genética clínica práctica previamente.

Se considera el asesoramiento genético como el proceso de comunicación no-directiva que atiende a las necesidades y preocupaciones individuales y familiares relacionadas con el desarrollo y/o transmisión de una enfermedad genética o como el proceso que tiene como objetivo ayudar a entender y adaptarse a las consecuencias médicas, psicológicas y familiares de una determinada condición genética.

Este proceso incluye la intervención de uno o más profesionales, correctamente formados, para ayudar a un individuo o familia a: 1) comprender los hechos médicos, incluyendo el diagnóstico, evolución probable de la enfermedad, y las opciones de manejo clínico disponibles; 2) comprender de qué manera la herencia contribuye en la enfermedad y las posibilidades de aparición de la enfermedad en otros miembros de la familia; 3) entender las alternativas disponibles para el manejo del riesgo de aparición de la enfermedad, es decir, medidas de prevención primaria y secundaria disponibles; 4) elegir las acciones más apropiadas a llevar a cabo acordes con el riesgo personal, las expectativas de la familia, las convicciones éticas y religiosas propias del individuo, actuando en consecuencia y concordancia con dicha decisión; y, por último, 5) ofrecer el soporte necesario al individuo y la familia para el afrontamiento de la enfermedad.

El asesor genético realiza la historia personal y familiar, elabora un pedigrí o genograma de la familia, facilita toda la información al individuo/os sobre el riesgo poblacional al cáncer (según el caso) y explica el papel de la genética en la etiología del cáncer y la posibilidad de transmisión de la enfermedad.

Cómo parte del proceso de identificación de familias con cáncer hereditario se incluye la recogida de toda la información disponible sobre el individuo y sus familiares bien sea proporcionada por el paciente y/o mediante los informes clínicos. Es muy importante documentar los diagnósticos positivos en la familia.

Se debe tener en cuenta fundamentalmente:

▮ **La historia personal y familiar.** Mediante la realización del árbol genealógico o genograma, el asesor genético recoge información de al menos tres generaciones, incluyendo diagnósticos clínicos de cáncer, edades del diagnóstico, bilateralidad del tumor, histología, y tratamiento. El árbol genealógico permitirá inferir el patrón de herencia más probable en la familia.

▮ **La estimación del riesgo a padecer cáncer.** Durante el proceso de asesoramiento genético hemos de diferenciar la estimación del riesgo de desarrollar cáncer de la estimación del riesgo de ser portador de una variante genética patogénica en alguno de los genes de alta penetrancia que predisponen al cáncer. De la obtención de una buena historia familiar han de derivarse datos clínicos, epidemiológicos y biológicos que permitan predecir la probabilidad de la existencia de una variante patogénica y determinar el riesgo individual de padecer cáncer.

Objetivos del asesoramiento genético:

1. Entender que es la predisposición hereditaria al cáncer y comprender las posibilidades de transmitir esta predisposición.
2. Saber cuál es su riesgo personal y cuál es la probabilidad de desarrollar la enfermedad, junto con las implicaciones para la familia.
3. Adecuar la percepción de riesgo de cáncer en función del riesgo real estimado.
4. Disponer de información para decidir realizar o no un diagnóstico molecular de la predisposición hereditaria y conocer cuáles son las implicaciones potenciales para la persona y sus familiares.
5. Conocer las diferentes opciones y la efectividad de las medidas de detección precoz y de prevención disponibles para disminuir el riesgo de cáncer.
6. Disponer de información para decidir las medidas de prevención y detección precoz más apropiadas de acuerdo con su riesgo.
7. Recibir 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.

## 2. Técnicas de diagnóstico molecular

Las técnicas de diagnóstico genético aplicadas al campo del Cáncer Hereditario se centran en el análisis de mutaciones en línea germinal en aquellos genes responsables del síndrome, o síndromes de sospecha. Las mutaciones germinales son aquellas alteraciones genéticas que están presentes en todas las células del individuo, incluidas las gónadas y gametos y que, por consiguiente, pueden ser transmitidas a sucesivas generaciones.

Se distinguen dos tipos de análisis genéticos según su finalidad:

- ▮ **Diagnósticos:** ante la sospecha clínica de una patología de tipo hereditario se solicitan dichos estudios para confirmar, clasificar o excluir el diagnóstico clínico. Estos análisis se realizan en el individuo afecto seleccionado como caso índice. El estudio requiere el análisis completo y pormenorizado del gen o genes asociados con el síndrome de sospecha.
- ▮ **Predictivos:** se trata de estudios en familiares encaminados a estimar con precisión el riesgo de una persona asintomática, de desarrollar la enfermedad en el futuro. Estos estudios se pueden ofrecer únicamente cuando se conoce la alteración genética responsable del síndrome en la familia; alteración que ha sido caracterizada previamente en el caso índice. El estudio genético predictivo consiste en el análisis exclusivo de la presencia/ausencia de la alteración genética causante del síndrome familiar en un individuo a riesgo.

### RECUERDA

Existen dos tipos de análisis genéticos según su finalidad:

- **Diagnósticos:** Confirman y clasifican o excluyen el diagnóstico clínico. Sobre el individuo afecto.
- **Predictivos:** Estiman el riesgo de una persona asintomática, de desarrollar la enfermedad en el futuro. Sobre los familiares.

### 2.1. Fase preanalítica

Procedimientos que se llevan a cabo entre la realización de una solicitud de estudio genético por parte del facultativo que realiza la petición, hasta el inicio del análisis de la muestra. Los aspectos más importantes para garantizar la calidad preanalítica son la correcta cumplimentación de las solicitudes, la obtención adecuada de la muestra biológica a analizar, su identificación y la preparación para su transporte en condiciones adecuadas.

El material biológico utilizado es, generalmente, sangre periférica. En general, un volumen de 5-10 mL de sangre periférica es suficiente.

## 2.2. Fase analítica

---

Las alteraciones genéticas que generalmente se presentan en el contexto de la predisposición hereditaria a cáncer son de tipo puntual (cambios de nucleótidos y pequeñas inserciones o deleciones); o de tipo gran reordenamiento (grandes deleciones o inserciones). Para el análisis y/o confirmación de cada uno de estos dos tipos de alteraciones genéticas requiere de la utilización de diferentes métodos y técnicas.

### 2.2.1. Extracción del ADN

El proceso analítico se inicia en todos los casos con la extracción de ADN de la muestra biológica. Lo más habitual es partir de una muestra de sangre periférica en tubos con EDTA. En ocasiones, también se pueden utilizar muestras de saliva.

### 2.2.2. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Se trata de una herramienta que permite obtener de una forma sencilla un gran número de copias de un fragmento de ADN partiendo de una cantidad mínima de éste. La especificidad absoluta del fragmento a amplificar viene determinada por los cebadores o *primers*, que son pequeñas moléculas de ADN de cadena simple (oligonucleótidos) complementarios de los extremos de la región de ADN de interés que se pretende amplificar. El uso de polimerasas termoestables permite la repetición de ciclos de amplificación del material, llegando a obtener una amplificación de  $2^n$  veces el número de moléculas originales, siendo “n” el número de ciclos en la reacción de PCR.

La identificación de variantes genéticas de tipo puntual se realiza por secuenciación. Para la secuenciación Sanger se necesita de un elevado número de moléculas de ADN de la región de interés que son obtenidas por PCR. En el estudio de un caso índice para el diagnóstico genético se analiza la región codificante completa (todos los exones) y las uniones intron-exon del gen o genes responsables del síndrome de cáncer hereditario de sospecha. Por lo general, las variantes genéticas patogénicas pueden localizarse en cualquier punto de la región codificante, no existiendo puntos calientes.

Cuando se trata de un estudio predictivo en un familiar a riesgo, la región de interés para ser analizada es el fragmento que contiene la variante patogénica previamente caracterizada en la familia. En consecuencia, solo se realiza la PCR y posterior secuenciación del producto de PCR (amplicón) correspondiente, cuando las alteraciones son de tipo puntual.

### 2.2.3. Secuenciación Sanger

Más del 80-90% de las alteraciones genéticas responsables de los síndromes de cáncer hereditario se corresponden con variantes genéticas puntuales. A día de hoy, el método que sigue siendo considerado como gold standard para el análisis genético de estas alteraciones puntuales es la secuenciación Sanger. Este método fue desarrollado por Fred Sanger en 1975 y consiste en copiar el proceso natural de replicación de nuestro ADN. El método original fue sofisticándose y automatizándose hasta convertirse en la herramienta esencial en el desarrollo del Proyecto Genoma Humano. Actualmente, es utilizada muy mayoritariamente como método de confirmación de los hallazgos de interés detectados por secuenciación masiva y para los estudios predictivos de riesgo en familiares, cuando la alteración detectada previamente en la familia es de tipo puntual. Una limitación a considerar en la secuenciación Sanger es su límite de detección. En condiciones óptimas, variantes con una frecuencia del alelo alterado por debajo del 10% no son detectadas. Esto implica directamente la limitada capacidad para detectar variantes en mosaico con frecuencias bajas del alelo alternativo. Para la detección de variantes patogénicas en mosaico, la secuenciación masiva es mucho más sensible, y por tanto eficaz, para la detección de variantes en mosaico con frecuencias alélicas bajas.

Para llevar a cabo la reacción de secuenciación es necesario primero obtener una gran cantidad de copias del fragmento de ADN a secuenciar mediante la PCR. En la reacción de secuenciación se utiliza una mezcla de los cuatro deoxi-nucleótidos (dATP, dGTP, dCTP y dTTP) y dideoxi-nucleótidos o terminadores (ddATP, ddGTP, ddCTP y ddTTP) marcados con cuatro diferentes fluorocromos; además de la enzima que realiza la incorporación de los nucleótidos (secuencasa), el tampón de la reacción, el ADN molde (amplificación) y el cebador para hibridar con una de las cadenas de dicho ADN e iniciar la reacción. La cadena de ADN de nueva síntesis se continúa alargándose hasta que se incorpora un dideoxi-nucleótido marcado que bloquea la posibilidad de seguir alargándose.

Esa molécula de nueva síntesis tendrá un tamaño determinado y estará marcada con el fluorocromo correspondiente al dideoxi-nucleótido incorporado al final. El resultado final de la reacción de secuenciación que se produce en el tubo es una mezcla de fragmentos de ADN de nueva síntesis con diferentes tamaños, abarcando el rango desde un nucleótido hasta el tamaño total del amplicón. Cada fragmento irá marcado con un fluorocromo que identifica al último nucleótido incorporado. Para resolver esta mezcla de fragmentos se utiliza el secuenciador automático. Este equipo es un sistema automatizado de electroforesis capilar que utiliza un polímero que permite la máxima resolución, pudiendo separar fragmentos con un solo nucleótido de diferencia de tamaño. Al final del recorrido del capilar hay una ventana de detección donde se hace incidir de forma continua un láser que excita las moléculas marcadas con fluorescencia conforme pasan por dicha ventana, y registra la emisión de fluorescencia y su longitud de onda. El tiempo de carrera, así como la intensidad y longitud de onda del fluorocromo de cada evento quedan registrados y estos datos son analizados por el programa del equipo, que hace las normalizaciones y correcciones pertinentes y traduce e interpreta las señales de fluorescencia en la correspondiente secuencia de nucleótidos del ADN.

## 2.2.4. Análisis de grandes reordenamientos

Aproximadamente el 10-20% de las alteraciones genéticas en línea germinal responsables de los síndromes de cáncer hereditario son debidas a grandes reordenamientos. Se trata mayoritariamente de grandes deleciones, pero también pueden aparecer grandes duplicaciones, inversiones y translocaciones. Todas estas alteraciones no son detectables mediante la PCR-secuenciación Sanger, aunque sí que pueden ser detectadas por NGS si se dan las condiciones necesarias de profundidad de lectura y se aplica el tratamiento de datos adecuado para ello.

Las técnicas utilizadas en el estudio de los grandes reordenamientos son:

- ▮ **Amplificación Multiplex dependiente de la Ligación de Sondas (MLPA):** es la técnica más ampliamente utilizada para el abordaje de los grandes reordenamientos (duplicaciones y deleciones). Se trata de un método semicuantitativo que se basa en la hibridación de dos sondas específicas contiguas que llevan incorporados unos adaptadores y marcaje fluorescente.
- ▮ **Arrays de Hibridación Genómica Comparativa (CGH):** permite analizar las variaciones de número de copias (CNV) en relación con el nivel de ploidía del ADN de la muestra a ensayo, en comparación con una muestra de referencia. La capacidad de análisis de los arrays es enorme, pudiendo incluir miles o cientos de miles de sondas en un mismo ensayo.
- ▮ **PCR cuantitativa en tiempo real (QF-PCR):** ofrece un nivel de cuantificación de la carga alélica que permite discriminar el número de copias de un gen. Es necesario hacer el diseño específico del ensayo a realizar, además de validar analíticamente su eficacia antes de su uso.

## 2.2.5. NGS

El desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva, también llamadas de nueva generación (Next Generation Sequencing, NGS) está permitiendo un avance muy acelerado en el conocimiento de las bases genéticas de las enfermedades. Esta tecnología ofrece una mejora importante de la eficiencia, permitiendo un aumento del rendimiento del análisis con una reducción sustancial del tiempo de respuesta y costes económicos. La gran capacidad de análisis de estos nuevos sistemas hace posible el estudio simultáneo de amplios paneles de genes, exomas e incluso genomas completos.

Las nuevas plataformas de NGS van ampliando las capacidades técnicas ofreciendo un mayor nivel de resolución y minimizando los errores. Esto se consigue a través de fragmentos de lectura de secuencia cada vez más largos, una mejor cobertura y un número de lecturas cada vez mayor.

Paralelamente, se está produciendo una rápida evolución de las herramientas bioinformáticas necesarias para obtener el máximo aprovechamiento de la creciente cantidad de información que se genera con estas plataformas. Como consecuencia, los niveles de sensibilidad, especificidad y exactitud en el análisis son cada vez mayores.

En general, el procedimiento analítico y postanalítico de NGS es muy similar para todos los sistemas y consta de diferentes fases: preparación de librerías, la secuenciación propiamente dicha, el análisis de datos, la evaluación de resultados y elaboración del informe.

Son dos los sistemas de NGS más ampliamente utilizados: secuenciación basado en la síntesis (Sequencing By Synthesis, SBS) y la detección de protones generados en la polimerización de nucleótidos.

### 3. Síndromes de susceptibilidad genética

---

Se han descrito alrededor de 200 genes capaces de causar síndromes hereditarios de cáncer. Estos síndromes, la mayoría extraordinariamente raros en la población, pueden no obstante llegar a explicar en conjunto aproximadamente el  $\approx 5-10\%$  de todos los casos de cáncer. Se suelen caracterizar por edades de diagnóstico más tempranas, múltiples casos de cáncer en un individuo (y/o bilateralidad) y antecedentes familiares.

No se ha demostrado que el pronóstico de un tumor diagnosticados en el contexto de un síndrome hereditario sea distinto al de su equivalente esporádico.

La mayor parte de los síndromes hereditarios de cáncer se ajustan a un patrón de herencia autosómica dominante, y están causados por mutaciones germinales que causan pérdida de función en genes supresores de tumores. Este hecho tiene enorme sentido desde un punto de vista biológico: los genes alterados en cáncer son en su mayoría genes implicados también en procesos esenciales para la morfogénesis y el desarrollo embrionario. En cierto sentido, el cáncer es una enfermedad del desarrollo. Lógicamente, las alteraciones germinales que predisponen al cáncer no pueden comprometer de forma severa el desarrollo y por ello deben ser esencialmente recesivas a nivel celular. Muchas mutaciones en genes supresores (pero no en oncogenes) pueden cumplir esta premisa. Es en este contexto donde el modelo “two-hits” desarrollado por Knudson para el caso del Retinoblastoma cobra todo su sentido y puede generalizarse: en los síndromes hereditarios de cáncer se heredan mutaciones germinales deletéreas en genes supresores que son esenciales para el desarrollo del organismo. Sin embargo, algunas mutaciones en genes supresores son recesivas a nivel celular, por lo que son perfectamente compatibles con el desarrollo. En el individuo adulto, uno de los pasos limitantes del proceso carcinogénico es la inactivación del segundo alelo del gen supresor en alguna célula somática del organismo. En las formas esporádicas se deben inactivar los dos alelos de una misma célula para que el proceso se inicie, lo que es obviamente más improbable.

Existen no obstante síndromes hereditarios de cáncer que se desvían de la norma, bien por asociarse a patrones de herencia recesivos, bien por estar causados por mutaciones germinales en oncogenes. Un ejemplo clásico de síndrome hereditario de cáncer autosómico recesivo es la poliposis atenuada causada por mutaciones germinales bialélicas (o heterocigotos compuestos) en MYH. La Neoplasia Múltiple Endocrina Tipo 2 (MEN-2) es un ejemplo clásico de síndrome autosómico dominante de cáncer causado por mutaciones germinales que provocan ganancia de función en un oncogén (en este caso el oncogén RET).

La estrecha relación entre desarrollo y cáncer explica que, en la mayoría de los casos, las mutaciones bi-alélicas deletéreas en genes de susceptibilidad al cáncer de riesgo elevado no sean compatibles con el desarrollo embrionario (APC, BRCA1), o se asocien con malformaciones congénitas y/u otras manifestaciones clínicas severas en la infancia (BRCA2, MLH1, MSH2, PMS2, ATM, VHL...). Lo mismo es cierto para muchos genes considerados hoy en día de riesgo intermedio como BRIP1, PALB2, RAD51C y ATM.

En **Tabla 1** vemos los principales síndromes de predisposición hereditaria al cáncer.

Patología	Incidencia	Gen	Locus
Sd. De Lynch	1/200 -1.000	MSH2 MLH1 MSH6 PMS2	2p21 3p22.2 2p16.3 7p22.1
Cáncer de mama / ovario hereditario (CMOH)	1/500 -2.500	BRCA1 BRCA2	17q21.1 13q12.3
Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN 1)	2 -10/100.000	RET	11q13
Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2)	1/25.000	RET	10q11.2
Poliposis adenomatosa de colon familiar (PAF)	1/6.000 -13.000	APC	5q21 -q22
Sd. PTEN - Hamartomas	1/200.000	PTEN	10q23.31
Sd. De Von Hippel-Lindau	1/36.000 -45.000	VHL	3p25 -p26
Retinoblastoma hereditario	1/13.500 -25.000	RB1	13q14.1
Sd. De Li-Fraumeni	Raro	TP53	17p13.1
Sd. De Peutz-Jeghers	1/120.000	STK11	19p13.3
Tumor de Wilms familiar	1/10.000	WT1	11p13
Melanoma familiar	1/10.000	CDKN2A CDK4	9p211 2q14
Neurofibromatosis tipo 1	1/3.500	NF1	17q11.2
Poliposis juvenil	1/100.000	SMAD4 BMPR1A	18q21.1 10q22.3

**Tabla 1.** Principales síndromes de predisposición hereditaria al cáncer. Fuente: Manual SEOM de diagnóstico precoz y prevención del cáncer.

Desde un punto de vista clínico un test genético sólo tiene dos resultados posibles: **informativo** y **no informativo**.

➤ **Un test informativo**, es aquel que identifica una variante genética capaz de explicar el síndrome presente en la familia (dicho de otro modo, una variante genética que sabemos o asumimos que es de alta penetrancia). En el lenguaje utilizado habitualmente en consejo genético, estas variantes de alta penetrancia se suelen designar indistintamente como variantes (o mutaciones) patogénicas, variantes (o mutaciones) clínicamente relevantes, y variantes (o mutaciones) informativas. No obstante, en la actualidad se desaconseja el uso del término mutación, que es poco preciso y puede llevar a equívocos. En cualquier caso, estas variantes genéticas relacionadas con el síndrome son informativas porque permiten individualizar las estimaciones de riesgo y por tanto, el consiguiente asesoramiento genético (el manejo clínico de las familias). En esencia, asignamos a los portadores de la variante un riesgo relativo (RR) equivalente al RR medio estimado para el gen en cuestión, y a los no portadores dentro de una familia con mutación, el riesgo medio poblacional.

➤ **Un test no informativo**, es aquel que no identifica ninguna variante genética capaz de explicar el síndrome observado en la familia. De este modo, el resultado del test genético no modifica el manejo clínico del probando y/o sus familiares. Dentro de esta categoría se incluyen tanto los test que sólo identifican variantes no relacionadas con el síndrome, como aquellos test que identifican variantes cuya asociación con el síndrome se desconoce (no está ni confirmada ni descartada). En este último ca-

so hablamos de variantes de significado clínico incierto (en la literatura científica lo más frecuente es utilizar el acrónimo VUS, del inglés Variant of Uncertain Significance). Estos resultados además de no informativos, añaden un alto grado de incertidumbre al resultado del test genético. En este caso se sugiere que la variante identificada sea objeto de investigación con el propósito de dilucidar la relevancia de dicha variante.

Se recomienda clasificar clínicamente las variantes genéticas de acuerdo con un sistema de 5 categorías asociado a recomendaciones clínicas (**Tabla 2**) propuesto inicialmente por un panel de expertos de la IARC (International Agency for Research on Cancer).

Clase	Definición Cuantitativa (P)	Definición Cualitativa	¿Incluir la variante en el informe de laboratorio?	¿Test Genético predictivo en familiares?	¿Test Genético con fines científicos en familiares?	¿Seguimiento?
Clase-5	>0.99	Patogénica	Sí	Sí	No	Medidas de seguimiento y/o profilaxis correspondientes a individuos de alto riesgo
Clase-4	0.95-0.99	Probablemente Patogénica	Sí	Sí	Deseable	Medidas de seguimiento y/o profilaxis correspondientes a individuos de alto riesgo
Clase-3	0.05-0.949	Significado Clínico Desconocido	Sí	No	Deseable	Test genético irrelevante. Medidas basadas en la historia familiar y/o personal y en otros factores de riesgo
Clase-2	0.001-0.049	Probablemente No Patogénica	Sin Consenso	NO	Deseable	Test genético irrelevante. Medidas basadas en la historia familiar y/o personal y en otros factores de riesgo
Clase-1	<0.001	No Patogénica	No	No	No	Test genético irrelevante. Medidas basadas en la historia familiar y/o personal y en otros factores de riesgo

**Tabla 2.** Recomendaciones para la clasificación clínica de variantes genéticas identificadas en genes de riesgo elevado. Fuente: Manual SEOM de diagnóstico precoz y prevención del cáncer.

## 3.1. Retinoblastoma

### INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma (RB) es un tumor embrionario de origen retiniano que se presenta generalmente en niños menores de 5 años. Su incidencia es de 1:15-20.000 recién nacidos vivos y su etiología esporádica en el 60% de los casos o hereditaria, en el 40%. Dejado a su evolución, el retinoblastoma es casi siempre fatal y un retraso en su tratamiento suele suponer un pronóstico visual precario, de ahí la trascendencia del diagnóstico precoz. El gen responsable, el RB1, está localizado en el cromosoma 13 y actúa de forma dominante; es decir, en células donde las dos copias del gen estén dañadas. El 35-40% de los pacientes corresponden a casos hereditarios que son portadores de una mutación germinal. De ellos, más de dos tercios representan nuevas mutaciones (“mutación de novo”) sin historia familiar previa.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- 1.El retinoblastoma** se presenta clínicamente con leucocoria y estrabismo y más raramente con glaucoma, celulitis orbital, uveítis y hemorragia vítrea. El 60% de los RB son unilaterales con una edad media al diagnóstico de 24 meses, mientras que los RB bilaterales son menos frecuentes, suelen ser multifocales y de más temprana edad de comienzo (15 meses). En la mayoría de los niños con tumores bilaterales, ambos ojos están afectados al diagnóstico. Sólo en algunos casos de RB unilateral se desarrolla un tumor contralateral más tarde. Las características de inicio precoz, bilateralidad y multifocalidad apuntan a un probable origen hereditario del proceso.
- 2.Los retinocitomas o retinomas** son tumores benignos resultantes de la regresión espontánea de retinoblastoma y que raramente pueden ser descubiertos en la edad adulta como lesión residual de un RB que cursó de forma subclínica en la infancia.

**3.Otros tumores asociados:** Pinealomas, osteosarcomas, sarcomas de tejido blando, melanoma.

## GENÉTICA DEL RETINOBLASTOMA

El retinoblastoma está causado por mutaciones en el gen RB1. La mayoría de las familias con RB hereditario presentan un patrón de transmisión autosómico dominante con penetrancia casi completa y alta expresividad. Sin embargo, existen algunas familias con característica baja penetrancia en las que se sugiere que las mutaciones en RB1 dan lugar a menor cantidad de una proteína normal (mutaciones Clase I) o a una proteína mutante parcialmente funcional (mutaciones Clase II).

La carcinogénesis del retinoblastoma sigue el modelo de las dos mutaciones o hipótesis de Knudson, según el cual los casos esporádicos son debidos a dos mutaciones somáticas en una misma célula, mientras que los heredados ocurren en personas susceptibles que ya son portadoras de la primera mutación o mutación germinal.

El gen RB1, que se comporta como dominante, es en realidad recesivo. Es decir, sólo se produce la enfermedad cuando está en homo o hemicigosis.

El RB1 contiene 27 exones transcritos en un ARN de 4,7 kb. Codifica para una proteína nuclear que controla la división de las células de la retina, regulando la transición de G1 a S. Se han descrito más de 200 mutaciones distintas. El 80-85% de ellas resultan en una prematura terminación del codon. El 80% de las mutaciones de novo son de origen paterno, sugiriéndose que la mutación del RB1 es más frecuente en la espermatogénesis.

## DIAGNÓSTICO

**1.Diagnóstico clínico:** El diagnóstico de RB se establece mediante oftalmoscopia indirecta. La CT, MRI y ecografía sirven para confirmación del diagnóstico y estadío tumoral.

**2.Estudio genético:**

**a.ANALISIS CROMOSÓMICO.** El estudio citogenético de alta resolución en linfocitos de sangre periférica detecta deleciones o reordenamientos en la región q14 del cromosoma 13 en aproximadamente el 5% de los pacientes con RB unilateral y el 7,5% de los bilaterales. En un 1% de los casos aparecen alteraciones en mosaico.

**b.ANALISIS MOLECULAR.** Este estudio se realiza en los casos con diagnóstico establecido y cariotipo normal, para establecer el riesgo de sus familiares. Puede detectar hasta un 85% de las mutaciones. Las técnicas empleadas incluyen el screening de mutaciones para mutaciones puntuales en regiones codificantes y el estudio de deleciones parciales del gen o determinar el cromosoma alterado en casos de mutaciones desconocidas. En los casos con baja probabilidad de que exista mutación germinal el análisis se realiza preferentemente sobre ADN tumoral para facilitar la búsqueda de la mutación germinal, posteriormente.

## CONSEJO GENÉTICO

### Sujetos índice

⚠ **Detección del segundo tumor ocular:** Examen ocular cada 3 meses hasta los 5 años. Todos los pacientes con RB unilateral están en riesgo, incluso pacientes con una mutación somática y sin evidencia de la germinal (mosaicismo RB).

⚠ **Detección de tumores no oculares:** Debido al alto riesgo de sarcomas se debe prestar atención a los síntomas relacionados con dolores óseos.

### Familiares de primer grado

Oftalmoscopia indirecta. Sirve para determinar existencia de historia familiar. En los padres con retinoma además es necesario un seguimiento para descartar la aparición de tumores.

## 3.2. Cáncer colorrectal hereditario

El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor más frecuentemente diagnosticado, por ejemplo, en España. En el año 2015 se diagnosticaron 41.441 nuevos casos; 24.764 nuevos diagnósticos en hombres y 16.677 en mujeres. El CCR representa además la segunda causa de muerte por cáncer tras el cáncer de pulmón.

Menos del 10% de los casos de CCR se deben a síndromes hereditarios de predisposición al cáncer. Los más frecuentes son el síndrome de Lynch (antes llamado cáncer colorrectal hereditario no polipósico) y la poliposis adenomatosa familiar (PAF), aunque otros muchos síndromes pueden predisponer a CCR como la poliposis asociada a *MUTYH* (MAP), el síndrome de Peutz-Jeghers, la poliposis adenomatosa juvenil, el síndrome de Cowden, entre otros.

**Criterios para identificar los sujetos con riesgo de padecer cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP):** Criterios de Ámsterdam I (**tabla 3**), criterios de Ámsterdam II (**tabla 4**).

Criterios de Ámsterdam I
Al menos tres familiares con confirmación histológica de cáncer colorrectal: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos.</li> <li>- Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas.</li> <li>- Al menos uno de los familiares afectados de cáncer colorrectal debe haber sido diagnosticado antes de los 50 años.</li> <li>- La Poliposis Adenomatosa Familiar debe haberse excluido.</li> </ul>

**Tabla 3.** Criterios de Ámsterdam I. Fuente: Documento de consenso en cáncer de colon hereditario no polipósico.

Criterios de Ámsterdam II
Al menos tres familiares afectados de cáncer asociado con CCHNP (colorrectal, endometrio, estómago, ovario, uréter o pelvis renal, cerebral, intestino delgado, vía biliar o piel [tumores sebáceos]): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos.</li> <li>- Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas.</li> <li>- Al menos uno de los familiares con cáncer asociado a CCHNP debe haber sido diagnosticado antes de los 50 años.</li> <li>- La Poliposis Adenomatosa Familiar debe haberse excluido.</li> <li>- Los tumores deben ser confirmados cuando sea posible.</li> </ul>

**Tabla 4.** Criterios de Ámsterdam II. Fuente: Documento de consenso en cáncer de colon hereditario no polipósico.

### 3.2.1. Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch es el síndrome de predisposición a CCR más frecuente, siendo responsable del 2-4% de los casos de CCR. Este síndrome está causado por una mutación patogénica germinal en los genes reparadores de emparejamiento de bases del ADN (mismatch repair [MMR] genes) y asocia mayor riesgo de CCR y de otros cánceres como los de endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, tracto hepatobiliar, tracto urinario superior, cerebro y piel. Los genes MMR se encargan de identificar y reparar errores de un solo nucleótido en las cadenas de ADN. Las alteraciones en los genes MMR conllevan la acumulación de errores somáticos en distintos genes, lo que aumenta la frecuencia de cáncer.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los individuos con síndrome de Lynch se caracterizan por un incremento del riesgo de cáncer a lo largo de su vida: 52-82% para CCR (mediana de edad de diagnóstico 44-61 años); 25-60% para cáncer de endometrio en mujeres (mediana de edad de diagnóstico de 48-62 años); 6-13% de cáncer gástrico (mediana de edad al diagnóstico de 56 años); y 4-12% de cáncer de ovario (mediana de edad al diagnóstico de 42,5 años; aproximadamente un 30% con menos de 40 años). El riesgo de otros cánceres es más bajo, aunque se incrementa la frecuencia sustancialmente respecto a la población general en algunos casos, por ejemplo, se han relacionado algunos tipos de sarcomas, tumores adrenocorticales, cáncer de mama, cáncer de próstata, etc.

Los CCR más frecuentes se localizan a nivel proximal e histológicamente se caracterizan por pobre diferenciación, linfocitos infiltrantes intratumorales, mucinosos, y células en anillo de sello o histología cribiforme.

Las mujeres con síndrome de Lynch tienen alto riesgo de cáncer de endometrio, que es el segundo tipo de cáncer en frecuencia. El 50% de las mujeres que desarrollan cáncer de colon y endometrio debutan con este último. Entre el 4,6-6,6% de todos los cánceres de endometrio se deben a un síndrome de Lynch y suelen tener mejor pronóstico que los esporádicos.

El riesgo de cáncer en el síndrome de Lynch, puede variar según el tipo específico de mutación en los genes MMR. Por ejemplo, los individuos con mutaciones en *MSH6* y *PMS2* tienen de un 15 a un 44% de riesgo de CCR a los 70 años, y los que tienen mutaciones en *MSH2* y *MLH1* entre un 40-80% de riesgo. Las mujeres portadoras de mutaciones en *MSH6* tienen un 44% de riesgo de cáncer de endometrio, similar al riesgo de las portadoras de mutaciones de *MLH1* y *MSH2*.

Hoy en día no hay un acuerdo en las guías actuales sobre si la mutación específica debe guiar el manejo para cada individuo y sus familiares.

## VARIANTES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE LYNCH

▸ **Síndrome de Muir-Torre:** se caracteriza por neoplasias sebáceas (adenomas sebáceos, epiteliomas sebáceos, carcinomas sebáceos y queratoacantomas) de la piel y uno o más tumores relacionados con el síndrome de Lynch.

▸ **Síndrome de Turcot:** se caracteriza por CCR o pólipos adenomatosos de colon y tumores del sistema nervioso central. Este síndrome puede originarse por una mutación patogénica del gen APC o de alguno de los genes MMR. Las mutaciones de APC originan más frecuentemente meduloblastomas, mientras que las asociadas al síndrome de Lynch, glioblastomas.

## DIAGNÓSTICO

En 1990 el International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer estableció los criterios de Ámsterdam para definir el síndrome de Lynch; estos criterios se modificaron posteriormente (criterios de Ámsterdam II, **tabla 4**) para incluir otros cánceres relacionados con el síndrome. Sin embargo, los criterios de Ámsterdam son poco sensibles para detectar a la mayoría de los individuos con una mutación germinal MMR.

Las guías de Bethesda se desarrollaron para seleccionar a los individuos candidatos a un cribado molecular para el síndrome de Lynch, aunque su sensibilidad es limitada. Se recomienda iniciar el estudio molecular de CCHNP mediante una combinación de inestabilidad de microsatélites e inmunohistoquímica de MLH1 y MSH2 especialmente en aquellos individuos que cumplen alguno de los últimos 4 criterios de Bethesda (**tabla 5**), y el tumor está disponible. En las familias que cumplen criterios de Amsterdam el estudio de inestabilidad de microsatélites complementa el análisis genético, pudiéndose realizar previo al análisis genético si el tumor está disponible, aunque según la American Gastroenterology Association, 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.

**Tabla 5.** Criterios de Bethesda. Fuente: Documento de consenso en cáncer de colon hereditario no polipósico.

Habitualmente el estudio molecular del síndrome de Lynch se realiza siguiendo los siguientes pasos:

➤ **Análisis en la biopsia tumoral:** evaluación de la IMS y/o inmunohistoquímica (IHQ) de las cuatro proteínas MMR (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). Más del 90% de los tumores relacionados con el síndrome de Lynch tienen IMS-alta y/o pérdida de expresión de al menos una proteína MMR. La presencia de IMS en el tumor no es suficiente para el diagnóstico del síndrome de Lynch porque hasta el 10-15% de los CCR esporádicos tienen esta característica. La IHQ permite sospechar en qué gen MMR es más probable que se encuentre la mutación germinal. El tejido de CCR es el preferido para el análisis, aunque se puede considerar el estudio en otros tumores relacionados y en pólipos adenomatosos de colon, si no se dispone de tejido tumoral. La IHQ detecta la presencia o ausencia de las proteínas expresadas por los genes MMR. Estas proteínas funcionan como dímeros: la proteína MSH2 forma un complejo con las proteínas MSH6 o MSH3, y la proteína MLH1 con las proteínas PMS2 o PMS1. MSH6 y PMS2 son inestables si no están pareadas formando estos dímeros; así, mutaciones germinales del gen *MSH2* típicamente causan pérdida de expresión de las proteínas MSH2/MSH6 y las mutaciones germinales de *MLH1* causan pérdida de expresión de las proteínas MLH1/PMS2. Sin embargo, las mutaciones germinales de *MSH6* y *PMS2* no provocan habitualmente pérdida de la expresión de MSH2 ni de MLH1, respectivamente. Se estima que la sensibilidad de la IMS y de la IHQ son 77-89% y 83%, respectivamente; y la especificidad del 90% y 89%, respectivamente. Además de que la concordancia entre los resultados de ambas pruebas de cribado es del 97,5%. Las guías NCCN recomiendan empezar por uno de estos test y sólo hacer los dos si el resultado del primero es normal y la sospecha de síndrome de Lynch es muy alta.

Actualmente se aconseja realizar el estudio de IMS/IHQ de las proteínas MMR a los pacientes diagnosticados de CCR y/o endometrio antes de los 70 años y a los >70 años que cumplan criterios de Bethesda. Esta aproximación tiene una sensibilidad de un 95,1% y una especificidad del 95,5%. Si el resultado de este cribado molecular fuera positivo, el individuo se debe valorar en una Unidad de Consejo Genético o Cáncer Familiar para realizarse el asesoramiento adecuado.

▮ **Estudio de metilación del promotor del gen MLH1 y mutaciones somáticas del gen BRAF:** identifica a los tumores que sean más probablemente esporádicos que hereditarios, y que la presencia de IMS y/o pérdida de expresión proteica se deba a la metilación y no a una alteración en línea germinal del gen. En la mayoría de éstos la IMS es causada por metilación somática del promotor del gen *MLH1*, que silencia la expresión del gen en el tejido tumoral, y estos tumores suelen ser esporádicos. No se ha encontrado metilación de *MSH2* como causa de CCR esporádico. Aproximadamente el 10-15% de los CCR tienen mutaciones en el gen *BRAF*, que en general se considera que son excluyentes del diagnóstico del síndrome de Lynch.

▮ **Estudio genético de los genes MMR para identificar mutaciones germinales que sean diagnósticas del síndrome.** El diagnóstico del síndrome de Lynch se basa en el diagnóstico genético de un individuo o familia con una mutación patogénica en línea germinal en uno de los cuatro genes MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*). Las mutaciones más frecuentes asociadas al síndrome se encuentran en los genes *MLH1* y *MSH2*, mientras que sólo aproximadamente el 7-10% están en el gen *MSH6*, y menos del 5% en *PMS2*. Deleciones en línea germinal el gen *EPCAM* (que no es un gen MMR) inactivan el gen *MSH2* y originan un 1% de los casos de síndrome de Lynch.

▮ **Estudio genético mediante técnicas de secuenciación masiva.** Recientemente, se han incorporado al estudio genético de los síndromes hereditarios de cáncer las técnicas de secuenciación masiva. En el caso del síndrome de Lynch, los análisis moleculares de los casos de CCR y cáncer de endometrio sin seleccionar por criterios clínicos pueden resultar coste-efectivos. El estudio por secuenciación masiva de un panel de genes en CCR, que incluya los genes MMR y *BRAF*, con herramientas que permitan analizar IMS, tiene mayor sensibilidad diagnóstica que la estrategia basada en la IHQ y el análisis de *BRAF*. Las Guías SEOM de cáncer colorrectal hereditario 2019 incorporan esta estrategia diagnóstica.

#### RECUERDA



Cuando una mutación se identifica en la familia, se debe ofrecer el estudio genético directo de ésta al resto de los familiares que puedan estar a riesgo y estos deberán recibir el consejo genético y asesoramiento adecuado.

## MANEJO

▮ **Cáncer colorrectal:** Se recomienda el seguimiento mediante colonoscopia cada 1-2 años comenzando entre los 20-25 años o 5 años antes del diagnóstico más temprano en la familia. Sin embargo, existe controversia sobre la edad de inicio del seguimiento endoscópico. En un metaanálisis de 1114 familias con síndrome de Lynch (con mutaciones en *MLH1* y *MSH2*). El CCR aumentaba con la edad, con un pico en los 50-59 años. Con el seguimiento anual por colonoscopia se evitaba una muerte por cada 16 colonoscopias en hombres y 25 colonoscopias en mujeres entre los 50-59 años. Sin embargo, se requería una colonoscopia a 155 hombres y a 217 mujeres para evitar una muerte por CCR entre los 20 y 29 años. Los autores concluyeron que a los portadores de mutaciones de *MLH1* y *MSH2* se les debe recomendar comenzar el cribado colonoscópico a partir de los 30 años. En los portadores de mutaciones en los genes *MSH6* y *PMS2* el riesgo de CCR es menor; así que el cribado por colonoscopia se podría retrasar.

▮ **Cáncer de endometrio:** está menos establecido el beneficio del seguimiento que para el CCR. Los estudios de efectividad de la ecografía transvaginal y la biopsia endometrial muestran resultados controvertidos. En un estudio publicado en 2002, el uso de ecografía transvaginal no detectó cánceres de endometrio, sin embargo, dos cánceres se diagnosticaron por la clínica durante el seguimiento de las pacientes del estudio. Un estudio finlandés sugirió que el aspirado endometrial y la ecografía transvaginal cada 2-3 años diagnosticaban tumores en estadios precoces.

▮ **Cánceres de estómago y duodeno:** las variaciones geográficas son muy amplias respecto a la incidencia de cáncer gástrico en el síndrome de Lynch, siendo mayor en poblaciones asiáticas. La mayoría de los casos ocurren antes de los 40 años y es más frecuente en hombres. El seguimiento por panendoscopia oral con visión lateral y duodenoscopia no está aceptado por todos los autores. Se recomienda a partir de los 30-35 años cada 3-5 años, dependiendo de los hallazgos, en familias seleccionadas o de

origen asiático. En otro estudio se sugirió que el 87% de los cánceres se detectaban a los 45 años, y que podría ser más coste-efectivo iniciar el cribado más tarde. Para evitar otros factores de riesgo de cáncer de estómago, los pacientes con *Helicobacter pylori* se deberían someter a tratamiento erradicador.

▸ **Tumores de vías urinarias:** el riesgo es mayor en portadores de mutación del gen MSH2. El cribado mediante citología de orina anual desde los 25-30 años.

▸ **Otros cánceres:** no hay recomendaciones específicas de seguimiento.

Si el estudio genético no demuestra la presencia de una mutación deletérea de los genes MMR, o se identifica una variante de efecto desconocido (VED), se recomienda realizar un seguimiento basado en la historia familiar e individual de cáncer.

### **Manejo del CCR en una persona con síndrome de Lynch**

En los pacientes más jóvenes la colectomía con anastomosis ileorrectal puede ser preferible a resecciones segmentarias del colon por el alto riesgo de tumores metacrónicos. El seguimiento endoscópico se debe continuar en los pacientes con resecciones parciales.

## **3.2.2. Poliposis adenomatosa familiar (PAF)**

La PAF está causada por mutaciones germinales del gen APC y se caracteriza la aparición de cientos a miles de pólipos adenomatosos en el colon, que pueden malignizar a cáncer. Ésta es la PAF clásica, aunque existen otras variantes de la enfermedad como son la PAF atenuada (PAFA), el síndrome de Gardner y el síndrome de Turcot. Las poliposis asociadas a mutaciones germinales del gen APC originan aproximadamente el 1% de los CCR.

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

#### **PAF clásica**

La PAF predispone a la aparición de adenomas cólicos, comenzando a una edad temprana, habitualmente en la adolescencia. El riesgo de CCR es del 100% y la mediana de edad de CCR es de 39 años si los pólipos no se tratan o si no se realiza una colectomía. Los CCR de colon izquierdo son más frecuentes.

Además, pueden aparecer manifestaciones extracólicas que incluyen: pólipos del fundus gástrico y duodeno, osteomas, anomalías dentales, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR), tumores de partes blandas, tumores desmoides, y otros tipos de cánceres. La variabilidad fenotípica PAF es muy elevada, incluso dentro de una misma familia y en personas que presentan la misma alteración genética del gen APC.

#### **PAFA**

Se caracteriza por la presencia de un número menor de pólipos (de 10 a 100, media de 30), localizados a nivel del colon proximal inicialmente, y de diagnóstico más tardío. El riesgo acumulado de CCR se estima en un 70% a los 80 años. La media de edad de CCR en los individuos con PAF es de 50-55 años, 10-15 años más tarde que en la PAF clásica.

Además, la PAFA incluye manifestaciones extracólicas: pólipos y cáncer del tracto digestivo superior, cáncer de tiroides y otras. Mientras que son raros tanto los tumores desmoides como la HCEPR.

#### **Síndrome de Gardner**

Se caracteriza por PAF clásica más osteomas y tumores de partes blandas (quistes epidérmicos, fibromas y tumores desmoides).

## Síndrome de Turcot

Comentado en el **apartado 1.1.1 Síndrome de Lynch.**

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza tanto por las características clínicas, presencia de más de 100 pólipos adenomatosos en el colon, como por el diagnóstico genético al identificar una mutación patogénica en el gen APC. Se detectan mutaciones germinales de APC en más del 90% de los individuos con PAF clásica. En ocasiones se identifican menos de 100 pólipos en individuos más jóvenes, especialmente con historia familiar de PAF. La PAF tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Aproximadamente el 30% de los casos de PAF se originan por mutaciones germinales *de novo* del gen APC.

### Correlaciones genotipo-fenotipo

Existen variaciones en el fenotipo en función de distintos genotipos. La mutación patogénica más frecuente del gen APC se localiza en el codón 1309 (c.3927\_3931delAAAGA). Provoca la aparición de un gran número de adenomas cólicos a edad precoz. Edad de aparición de síntomas cólicos según la localización de las mutaciones de APC: codón 1309, a los 20 años; codones de 168 a 1580 (excluyendo 1309), a los 30 años; 5' del codón 168 y 3' del codón 1580, a los 52 años. Poliposis muy severa con miles de pólipos: codones 1250-1464.

### MANEJO

#### Tratamiento de las manifestaciones

┐ **Los adenomas** se tratan endoscópicamente salvo que no se puedan controlar de esta manera, que es entonces cuando se recurre a la cirugía. Habitualmente se considera la cirugía, colectomía, ante la presencia de múltiples adenomas o múltiples adenomas con histología avanzada, o cuando los pólipos exceden el centímetro de diámetro, o si causan síntomas. La cirugía se suele realizar en la segunda década de la vida. Los tipos de colectomía son: proctocolectomía, proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis anal, colectomía total con anastomosis ileorrectal y proctocolectomía con ileostomía permanente. Se requiere vigilancia del recto si no se extirpa y de la anastomosis, incluso se han descrito pólipos en zona de la ileostomía.

┐ **Pólipos y cáncer de intestino delgado:** extirpación endoscópica o quirúrgica si los pólipos tienen displasia severa, son vellosos, o mayores de un centímetro, o si causan síntomas. En ocasiones, se requiere duodenopancreatectomía cefálica (técnica de Whipple) para extirpar adenomas duodenales.

┐ **Osteomas:** se extirpan habitualmente por razones estéticas o si causan compresión de estructuras adyacentes.

┐ **Tumores desmoides:** tratamiento médico con AINE, antiestrógenos, quimioterapia o radioterapia, y cirugía, en casos seleccionados. La cirugía asocia altas tasas de recurrencia.

#### RECUERDA



La cirugía se suele realizar en la segunda década de la vida. Se requiere vigilancia del recto si no se extirpa y de la anastomosis, incluso se han descrito pólipos en zona de la ileostomía.

### SEGUIMIENTO

**En individuos con PAF diagnosticada o mutación de APC y en individuos con riesgo de PAF** porque estén pendientes del estudio genético o sean miembros de familias con PAF en las que no se haya identificado una mutación patogénica:

- ▮ **Ecografía hepática y medición del marcador alfa-fetoproteína** hasta los 5 años de edad para el cribado de hepatoblastoma. El intervalo óptimo del cribado no está claro, aunque se recomienda al menos cada 3 meses.
- ▮ **Sigmoidoscopia o colonoscopia:** desde los 10-12 años, cada 1-2 años. La colonoscopia se repetirá anualmente si se detectan pólipos.
- ▮ **Gastroduodenoscopia:** desde los 25 años o antes de la cirugía del colon y repetida cada 1-3 años o según la severidad de los adenomas.
- ▮ **TAC abdominal:** seguimiento de adenomas duodenales.
- ▮ Exploración física anual con palpación y ecografía tiroidea.

#### **En individuos que se someten a una colectomía:**

- ▮ **Si colectomía total con anastomosis ileoanal:** seguimiento del reservorio ileal por endoscopia cada 2 años.
- ▮ **Si colectomía subtotal:** seguimiento del recto remanente cada 6-12 meses, dependiendo del número de pólipos que se desarrollen.

#### **En individuos con PAFA:**

- ▮ **Colonoscopia cada 2-3 años**, comenzando a los 18-20 años.
- ▮ **Gastroduodenoscopia:** desde los 25 años o antes de la colectomía y repetida cada 1-3 años o según la severidad de los adenomas.
- ▮ **Exploración física** anual con palpación y ecografía tiroidea.

### **QUIMIOPREVENCIÓN**

- ▮ Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y ácido acetilsalicílico reducen el riesgo de recurrencia de pólipos adenomatosos de colon.
- ▮ El ensayo PreSAP demostró que celecoxib reducía significativamente la incidencia de pólipos adenomatosos a los 3 años de polipectomía. El estudio APC mostró que en pacientes de alto riesgo de CCR, celecoxib reducía en la formación de pólipos a los 5 años, con una disminución del 41% en los que recibían dosis bajas de celecoxib y del 26% en los que lo recibían a dosis altas ( $p > 0,001$  en ambos comparados con el control). Sin embargo, dado el aumento de riesgo cardiovascular descrito con los inhibidores de la cicloxigenasa-2 (COX-2), no se recomienda su uso rutinario, salvo previamente a la cirugía.
- ▮ El uso de sulindac a largo plazo puede ser efectivo para la regresión de pólipos y prevenir recurrencias de pólipos adenomatosos de alto grado en el segmento de recto remanente en pacientes operados por PAF. Éste parece ser el fármaco con mayor evidencia sobre la regresión de los pólipos tras la cirugía.

### **3.2.3. Poliposis asociada a MUTYH (PAM)**

La PAM está causada por mutaciones bialélicas en el gen MUTYH que se caracterizan por un incremento a lo largo de la vida de pólipos adenomatosos y CCR (del 43% al 100% a lo largo de la vida si no se realiza un control adecuado de los adenomas cólicos).

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La PAM se debe sospechar en un individuo con: 1-10 pólipos (adenomas y/o hiperplásicos/sésiles aserrados) en colon antes de los 40 años, de 10-20 pólipos entre los 40 y 60 años y más de 20 pólipos en >60 años; presencia de entre 20 y cientos de pólipos adenomatosos y/o hiperplásicos/ sésiles aserrados en colon; poliposis cólica (por ejemplo, 100 pólipos adenomatosos) sin mutación del gen APC; CCR en menores de 40 años; CCR con mutación somática de KRAS c.34G>T en codón 12; en individuos con historia familiar de CCR (con o sin pólipos) consistente en herencia autosómica recesiva. Los individuos con PAM tienen un número variable de pólipos adenomatosos en el colon, que oscila de 10 a cientos de pólipos, y la mediana de edad de diagnóstico es a los 50 años. Aunque el tipo de pólipos más frecuente son los adenomatosos, también pueden aparecer pólipos hiperplásicos, aserrados y mixtos.

Los CCR se encuentran en el colon derecho (29-69%), y son frecuentes los casos de CCR sincrónicos o metacrónicos (23-27%). También se han encontrado mutaciones bialélicas de *MUTYH* en familias con características de síndrome de Lynch y Lynch-like.

Adenomas duodenales se diagnostican entre el 17-25% de los pacientes con PAM. El riesgo a lo largo de la vida de cáncer de duodenal es de un 4%. En el 11% de los individuos también aparecen lesiones gástricas, y se ha descrito una tendencia a mayor incidencia de cáncer gástrico y de tiroides.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por la presencia de mutaciones bialélicas del gen *MUTYH*.

Las mutaciones más frecuentes que originan el 70% de las personas con MAP (c.536 A>G (p. Tyr179Cys) en el exón 7 y c.1187 G>A (p. Gly396Asp) en el exón 13.

## MANEJO

En individuos con PAM (portadores bialélicos de mutaciones germinales del gen *MUTYH*):

- ┆ **Colonoscopia completa:** cada 1-2 años desde los 25-30 años (aunque algunos autores sugieren comenzar a los 18-20 años), incluyendo polipectomía si se detectan pólipos.
- ┆ **Colectomía subtotal o proctocolectomía:** en caso de que los pólipos adenomatosos no se puedan manejar endoscópicamente.
- ┆ **Duodenoscopia con visión lateral:** desde los 30-35 años (algunos autores sugieren comenzar a los 20-25 años) cada 3-5 años, aunque la frecuencia depende la severidad de los adenomas si están presentes.
- ┆ **Exploración y ecografía tiroidea:** no hay consenso sobre la edad de comienzo ni la frecuencia.
- ┆ En individuos portadores de mutaciones germinales en heterocigosis del gen *MUTYH*.
- ┆ No se recomienda un seguimiento específico. Se podrían ofrecer medidas de cribado de CCR de riesgo moderado (colonoscopia al menos cada 5 años) según la historia familiar.

### 3.2.4. Síndrome de Peutz-Jeghers

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pólipos hamartomatosos tipo Peutz-Jeghers aparecen con más frecuencia en el intestino delgado (mayor en yeyuno), pero también se diagnostican en el estómago, colon y también pueden aparecer en pelvis renal, bronquios, vesícula biliar, vejiga y uréteres. Se desconoce el potencial maligno de los pólipos de tipo-SPJ, pero pueden causar cuadros obstructivos, prolapso rectal, sangrados y/o anemia secundaria. La severidad de los pólipos en la familia puede sugerir la edad de aparición de complicaciones por los mismos en el resto de los miembros.

Desde la infancia aparecen máculas hiperpigmentadas melanocíticas mucocutáneas alrededor de la boca, ojos y nariz, en la región perianal y en la mucosa oral. También son frecuentes en los dedos. Estas lesiones rara vez se presentan al nacer, pero suelen aparecer antes de los 5 años, y luego disminuyen a partir de la pubertad.

El riesgo de cáncer aumenta: CCR (riesgo de 39%, mediana de edad 42 años), estómago (riesgo de 29%, mediana de 30-40 años), páncreas (riesgo de 11-36%, mediana de edad 41-52 años), mama (riesgo del 32-54%, mediana de 37-59 años), tumores de los cordones sexuales de ovario (riesgo del 28%, mediana 28 años) y de las células de Sertoli en los testículos (riesgo del 9%, mediana 9 años), que secretan estrógenos. También se ha descrito patología del cuello del útero.

## DIAGNÓSTICO

El SPJ se debe a mutaciones germinales del gen *STK11*. El patrón de herencia es autosómico dominante, aunque el 45% de los afectados no tiene historia familiar. Los criterios de sospecha de SPJ son:

- ┐ Dos o más pólipos intestinales de tipo Peutz-Jeghers, que son característicos histológicamente.
- ┐ Máculas mucocutáneas.
- ┐ Ginecomastia en hombres por tumor de células de Sertoli testicular.
- ┐ Historia de intususpección, especialmente en niños o adultos jóvenes.

Los pólipos intestinales tipo Peutz-Jeghers son condición indispensable para el diagnóstico del síndrome, aunque estos pacientes también pueden presentar otros tipos de pólipos.

El diagnóstico de SPJ se establece por:

- ┐ Dos o más pólipos hamartomatosos de tipo-SPJ histológicamente confirmados.
- ┐ Cualquier número de pólipos de tipo-SPJ en un individuo con historia familiar de SPJ en al menos un familiar cercano.
- ┐ Hiperpigmentación mucocutánea característica en un individuo con historia familiar de SPJ en un familiar cercano.
- ┐ Cualquier número de pólipos de tipo-SPJ en un individuo que también tiene hiperpigmentación mucocutánea.

El diagnóstico genético de mutación patogénica germinal de *STK11* es confirmatorio.

## MANEJO

El cribado en los individuos con SPJ varía según el riesgo estimado de cáncer en distintos estudios, pero los expertos recomiendan realizar colonoscopia comenzando al final de la adolescencia y repetirla cada 3 años posteriormente. Otras exploraciones incluirán endoscopia digestiva alta para evaluar el esófago y el estómago, ecoendoscopia pancreática y/o resonancia abdominal y radiografía de intestino delgado.

Dado el aumento de riesgo de cáncer de mama, se sugiere realizar mamografía desde los 25-30 años. Y se recomienda exploración ginecológica con ecografía transvaginal y/o aspirado endometrial.

En niños se debe considerar la exploración clínica testicular y la ecografía.

### 3.2.5. Poliposis juvenil

Es una entidad autosómica dominante con penetrancia incompleta que se caracteriza por la presencia de hamartomas a lo largo de tracto gastrointestinal y un incremento del riesgo de cánceres de estómago, intestino y páncreas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El riesgo a lo largo de la vida de CCR es alto, de hasta un 60%, con una mediana de edad al diagnóstico de 34 años. El riesgo de cáncer gástrico y duodenal es relativamente bajo.

La enfermedad frecuentemente debuta con diarrea, sangrado y enteropatía con pérdida de proteínas. Los pólipos aparecen desde una edad temprana, sin embargo, no se trata de pólipos adenomatosos, lo que la diferencia de PAF.

## DIAGNÓSTICO

Se ha asociado a mutaciones en el gen *Smad4*, en el cromosoma 18q, y en el gen *BMPR1A*, en el cromosoma 10q. Mutaciones en *BMPR1A* también se han asociado con algunos casos de síndrome de Cowden y síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

La definición de poliposis juvenil incluye:

- ▮ Tres o más pólipos juveniles colorrectales.
- ▮ Pólipos juveniles a lo largo del tracto gastrointestinal.
- ▮ Cualquier número de pólipos juveniles en un individuo con historia familiar de poliposis juvenil.

### 3.2.6. Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR)

SBRR se hereda de manera autosómica dominante y se caracteriza por pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, macrocefalia, máculas hiperpigmentadas en el pene, lipomas y hemangiomas.

Se conoce como una variante del síndrome de Cowden, que también asocia pólipos intestinales, tricoleomas, papilomas orales, y un incremento del riesgo de cáncer de mama y de tiroides, entre otros.

Ambos síndromes se originan por mutaciones germinales del gen *PTEN*, en el cromosoma 10, aunque también se han descrito casos por mutaciones en el gen *BMPR1A*, localizado en el mismo cromosoma.

### 3.2.7. Mutaciones en otros genes asociados a CCR

Se han descrito mutaciones en línea germinal en los genes de la polimerasa E (*POLE*) y la polimerasa D1 (*POLD1*) que siguen un patrón de herencia autosómico dominante.

A nivel molecular, los tumores asociados a mutaciones en los genes de la polimerasa son hipermutados o ultramutados, con más de 100 veces más mutaciones que los tumores estables. Esta característica se debe a la pérdida de la función de la polimerasa, que genera múltiples mutaciones aleatorias en el genoma. En general, los tumores asociados a este defecto de la polimerasa no presentan inestabilidad de microsatélites salvo excepcionalmente cuando provocan mutaciones somáticas de los genes MMR, que originan un síndrome Lynch-like.

Las mutaciones germinales de *POLE* y *POLD1* originan un síndrome hereditario de cáncer que en ocasiones remeda fenotípicamente a un síndrome de Lynch y en otras una poliposis adenomatosa familiar. Suelen aparecer pólipos adenomatosos en un número inferior a 100, habitualmente entre 5-70 adenomas, sobre los 20 años de edad. Se acompaña de adenomas duodenales y se caracteriza por el incremento del riesgo de CCR y de otros cánceres (mama, ovario, endometrio, cerebro, renal, etc.).

Los portadores de mutaciones germinales de POLE tienen una la hazard ratio de riesgo de CCR de 19,2. En estos individuos se recomienda seguimiento mediante colonoscopia anual y un manejo similar al de los portadores de mutaciones relacionadas con el síndrome de Lynch. Se requiere refinar las estimaciones de penetrancia tanto de CCR y tumores extracólicos, especialmente de los portadores de mutaciones de POLD1, para ofrecer un seguimiento adecuado.

Otro ejemplo que se asociado a mayor riesgo de CCR es el SNP (rs16969681) del gen GREM1. Aunque son muchos más los que se han relacionado recientemente por los estudios de secuenciación masiva de tumores. En pacientes con cáncer colorrectal diagnosticado con menos de 50 años la prevalencia de mutaciones germinales es elevada (16%). En el estudio publicado recientemente por Pearlman et al., el 2,9% de las mutaciones se encontraron en genes no relacionados habitualmente con riesgo de CCR (BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2 y CDKN2A).

### 3.3. Cáncer hereditario de mama-ovario

El cáncer de mama (CM) y el de ovario (CO) se asocian a factores de riesgo genéticos y ambientales. Aproximadamente el 10-30% de los casos tienen una agregación familiar y alrededor del 10% se detecta una variante patogénica en un gen de susceptibilidad. Mutaciones germinales en los genes de alta penetrancia BRCA1 y BRCA2 son responsables de aproximadamente el 2.5-5% de los nuevos diagnósticos de CM y del 10-15% de CO. En el síndrome de CMOH también están involucrados otros genes de alta penetrancia como *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni), *STK11* (Síndrome de Peutz-Jeghers), *CDH1* (Síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario), *PTEN* (Síndrome de Cowden) o *PALB2* y con genes de moderada penetrancia como *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1*, *RAD51C* o *RAD51D*. Gracias al desarrollo de NGS (Next Generation Sequencing) se pueden examinar varios genes de forma simultánea (panel de genes) con un menor coste económico, facilitando así la identificación de individuos y familias con elevado riesgo de cáncer de mama y ovario.

Los criterios clínicos para realizar un test genético se han basado clásicamente en criterios con una tasa de detección de variantes patogénicas de al menos 10%. Sin embargo, estos criterios son más laxos cuando la indicación del test genético va asociada a una finalidad terapéutica. Según la guía SEOM 2019 las indicaciones para la realización de estudio genético con panel de genes de predisposición al cáncer de mama/ovario son las siguientes:

<b>Independientemente de la historia familiar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres con cáncer de mama y ovario sincrónico o metacrónico</li> <li>- Cáncer de mama diagnosticado a edad igual o menor a 40 años</li> <li>- Cáncer de mama bilateral (el primero diagnosticado a edad igual o menor a 50 años)</li> <li>- Cáncer de mama triple negativo diagnosticado a edad igual o menor a 60 años</li> <li>- Cáncer de ovario epitelial de alto grado no-mucinoso (o cáncer de las trompas de Falopio o primario peritoneal)</li> <li>- Ascendencia con mutaciones fundadoras</li> <li>- Mutaciones somáticas en BRCA detectadas en cualquier tipo tumoral con una frecuencia alélica &gt;30%</li> <li>- Cáncer de mama metastásico HER-2 negativo subsidiarios a recibir tratamiento con inhibidores PARP</li> </ul>
<b>2 o más familiares de primer grado con cualquiera de las siguientes combinaciones</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cáncer de mama bilateral + otro cáncer de mama &lt;60 años</li> <li>- Cáncer de mama &lt; 50 años + cáncer de próstata o páncreas &lt; 60 años</li> <li>- Cáncer de mama en el varón</li> <li>- Cáncer de mama y ovario</li> <li>- 2 casos de cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años</li> </ul>
<b>3 o más casos de familiares directos con cáncer de mama (al menos uno a edad premenopáusica) y/o cáncer de ovario y/o cáncer de páncreas o cáncer de próstata con Gleason alto (igual o mayor a 7)</b>

**Tabla 6.** Recomendaciones realización estudio genético. Fuente: Guía SEOM CMOH 2019.

### 3.3.1. BRCA1/2

#### INTRODUCCIÓN

BRCA1/2 son fundamentales para mantener la estabilidad genómica.

BRCA1 participa en la reparación del ADN mediante la recombinación homóloga y también actúa como punto de control en G1/S y G2/M del ciclo celular. Los dominios RING y BRCT son esenciales en la función de BRCA1; muchas de las mutaciones detectadas en BRCA1 relacionadas con el incremento del riesgo de cáncer se encuentran en estos dominios. BRCA1 es un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21.3), tiene 24 exones y 5592 nucleótidos. Se traduce a una proteína de 1863 aminoácidos. El exón 11 codifica más del 60% del total de la proteína. Tiene 4 dominios mayores: RING, P300/CBP, coiled-coil y BRCT.

BRCA2 participa en la reparación del ADN mediante recombinación homóloga y en la progresión del ciclo celular. BRCA2 es un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12), tiene 27 exones y 11385 aminoácidos. Se traduce a una proteína de 3418 aminoácidos. El exón 11 codifica más del 50% del total de la proteína. Tiene 4 dominios principales: N-terminal, BRC, DBD y C-terminal.

El pronóstico de cáncer de mama asociado a una variante patogénica germinal en los genes *BRCA* es similar al del cáncer esporádico, a pesar de que hay datos dispares en la literatura. Respecto al CO, en un análisis que incluía 26 estudios observacionales concluía que la supervivencia global a los 5 años en portadoras de mutación *BRCA1/2* era superior a la supervivencia en no portadoras tras ajuste por estadio, grado, histología y edad al diagnóstico.

Varios factores reproductivos y de estilo de vida se han relacionado con el riesgo de desarrollo de cáncer de mama y ovario. Sin embargo, en pacientes portadoras de mutación en *BRCA1/2* la evidencia es limitada.

#### CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS

El fenotipo tumoral asociado a BRCA1 suele ser diferente al presentado a tumores asociados a BRCA2. Los tumores asociados a BRCA1 en comparación con los tumores esporádicos suelen ser de mayor grado histológico, con mayor número de mitosis, mayor grado de pleomorfismo nuclear e infiltrado linfocítico. La mayoría son carcinomas ductales infiltrantes, aunque se presentan con mayor frecuencia como carcinoma de tipo medular en comparación con los tumores esporádicos. Con respecto a la inmunohistoquímica, suelen ser tumores triples negativo (TN), de fenotipo basal y con presencia de mutación en P53. Los tumores asociados a BRCA2 son más heterogéneos que los asociados a BRCA1, la mayoría son carcinomas ductales infiltrantes de mayor grado en relación con los controles esporádicos. Presentan expresión de receptores hormonales similar a los tumores de mama esporádicos. Tanto los tumores asociados a BRCA1 y BRCA2 raramente expresan HER2. Se ha observado que tanto el grado histológico como el perfil hormonal varían con respecto a la edad. En los tumores asociados a BRCA1, el grado decrece conforme aumenta la edad. Del mismo modo, la proporción de tumores TN decrece con la edad para portadoras de mutación en BRCA1 y aumenta con la edad para portadoras de mutación en BRCA2. Además, los tumores con RE negativos se han asociado con mayor grado histológico.

Los tumores de ovario relacionados con BRCA1/2 suelen ser tumores serosos de alto grado. Tras el estudio histopatológico de las muestras derivadas de la salpingooforectomía bilateral profiláctica se ha visto que el carcinoma intraductal tubárico, localizado principalmente en las fimbrias, podría comportarse como un precursor del CO epitelial invasivo.

Los tumores de mama en varones portadores de mutación se relacionan más frecuentemente a variantes patogénicas en BRCA2 comparando con BRCA1. Suelen ser tumores de mayor grado histológico, fenotipo más agresivo y diagnosticados a edad más joven que la población general. La mayoría son carcinomas ductales infiltrantes con receptores hormonales positivos, HER2 negativo.



## PENETRANCIA DE LAS MUTACIONES EN BRCA1/2 RIESGO DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO

El riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida para la población general es del 12 % y el riesgo de cáncer de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal es del 1.5%.

Portadores de mutaciones bialélicas en BRCA2 pueden desarrollar Anemia de Fanconi con un riesgo elevado de presentar cáncer a edades muy tempranas. Para portadoras de mutación en heterocigosis de BRCA1 el riesgo de cáncer de mama a los 80 años es del 72% (IC 95% 65-79%) y para portadoras de mutación en heterocigosis de BRCA2 del 69% (IC 95% 61-77%). El riesgo de CM se incrementa rápidamente en la edad adulta hasta los 30-40 años para BRCA1 y hasta los 40-50 años para BRCA2, manteniendo posteriormente un incremento constante de incidencia hasta los 80 años. El riesgo de cáncer de mama además se incrementa si hay antecedentes familiares de primer y segundo grado.

El riesgo acumulado de cáncer de ovario hasta los 80 años es del 44% (IC 95% 36-53%) para BRCA1 y del 17% (IC 95% 11-25%) para BRCA2.

En varones portadores de mutación en BRCA1 el riesgo de desarrollar cáncer de mama a los 70 años es del 1-1.2% y para varones portadores de mutación en BRCA2 el riesgo es aproximadamente del 6.8-7%; mientras que el riesgo de desarrollar CM a lo largo de la vida de un varón de la población general es del 0.1%. Además, los portadores de mutaciones en BRCA1/2 presentan un mayor riesgo de padecer otras neoplasias, como cáncer de páncreas (riesgo relativo 3.5) o cáncer de próstata (riesgo relativo de 4.6), que se suele presentar a edades más jóvenes que en la población general.

## RIESGO DE CÁNCER DE MAMA CONTRALATERAL

El riesgo de CM contralateral es importante a la hora de ofrecer las diferentes opciones preventivas. En un estudio prospectivo que incluía 6036 portadoras BRCA1 y 3820 portadoras BRCA2 se estimó que el riesgo de CM contralateral a los 20 años tras el diagnóstico era del 40% (IC 95% 35-45%) para BRCA1 y 26% (IC 95% 20-33%) para BRCA2. Se ha identificado como un factor predictivo de desarrollo de cáncer de mama contralateral que el diagnóstico del primer cáncer de mama sea a una edad menor de 40 años.

## MODIFICADORES DEL RIESGO GENÉTICO

### Localización de la variante

En un estudio que incluía a 15.581 portadoras de mutación en BRCA1 y 11.900 portadoras de mutación en BRCA2 se analizaba que regiones estaban relacionadas con el mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama y ovario concluyendo lo siguiente:

▮ **BRCA1:** Se halló una región cluster (OCCR: Ovarian cancer cluster región) de aumento de riesgo relativo de cáncer de ovario con respecto al cáncer de mama entre c.1380 y c.4062 localizada en el exón 11. Se hallaron tres regiones cluster con incremento del riesgo relativo de cáncer de mama con respecto al cáncer de ovario:

▮ **BCCR1** (Breast cancer cluster region): c.179-c.505.

▮ **BCCR2:** c.4328-c.4945; el segundo segmento de este BCCR incluye el dominio BRCT.

▮ **BCCR23:** c.5261-c.5563.

▮ **BRCA2:** En OCCR1 c.3249-c.5681, región adyacente a c.5946delT y OCCR2 c.6645-c.7471. Estas regiones están relacionadas con mayor riesgo relativo estadísticamente significativo para cáncer de ovario con respecto al cáncer de mama. En las regiones 33 y 53 de BRCA2 se detectaron 3 clusters con incremento de riesgo de cáncer de mama con respecto al cáncer de ovario BCCR1 c.1-c.596; BCCR13 c.772-c.1086; BCCR2 c.3794-c.8904.

## Polimorfismos de un solo nucleótido

Se ha demostrado que determinadas combinaciones de alelos de bajo riesgo (SNPs) influyen significativamente en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Recientemente se ha validado el valor predictivo de 313 SNPs para cáncer de mama tanto con expresión de receptores de estrógenos como sin expresión de receptores de estrógeno, con y sin historia familiar. El papel de los SNPs también ha sido explorado en mujeres portadoras de BRCA1/2 evidenciando su papel modificador de riesgo, sobretodo para cáncer de mama sin expresión de receptores de estrógeno y para cáncer de ovario. Están en marcha estudios clínicos de validación, así como estudios de aceptación y accionabilidad clínica de la estimación precisa de riesgo en las opciones de screening o reducción de riesgo.

## ESTRATEGIAS REDUCTORAS DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO

### Prevención primaria

▮ **MASTECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA (MBP):** La mastectomía bilateral profiláctica ha demostrado una reducción de más del 90% del riesgo de desarrollar cáncer de mama en portadoras de mutación en BRCA1/2. Sin embargo, no queda claro el beneficio en supervivencia de esta técnica debido a la ausencia de estudios randomizados. No se ha podido demostrar un beneficio en supervivencia cuando se compara con medidas de detección precoz en pacientes sin historia de cáncer, pero sí en las pacientes con historia previa de cáncer de mama. En el estudio publicado en 2019 por Heemskerk-Gerritsen et al. comparando el beneficio de supervivencia de la mastectomía bilateral profiláctica con el seguimiento en 2857 portadoras sanas de mutación en BRCA1/2 se concluye que la MBP se asocia con menor mortalidad que el seguimiento en pacientes portadoras de mutación en BRCA1. Sin embargo, para portadoras de mutación en BRCA2 la MBP ofrece similar supervivencia relacionada con cáncer de mama que el seguimiento. En estos estudios que evalúan el papel de la mastectomía bilateral profiláctica en la supervivencia, los resultados pueden estar sesgados por factores como la realización de salpingooforectomía bilateral profiláctica o la falta de información sobre la adherencia al seguimiento en el grupo que no elige la mastectomía, ya que, si no hay una adherencia correcta, el diagnóstico de cáncer de mama puede retrasarse con el consecuente empeoramiento del pronóstico y mayor mortalidad. A la hora de abordar el beneficio en supervivencia otros factores deben ser valorados, como son distinguir entre ser portador en BRCA1 o BRCA2 ya que normalmente las pacientes portadoras de mutación en BRCA2 desarrollan tumores de mejor pronóstico en comparación con las portadoras de mutación en BRCA1. Se debe valorar la historia familiar para valorar si aquellas familias con mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama optan por la MBP por lo que estarán sobrerrepresentadas las mujeres de familias con menor riesgo de cáncer de mama en el grupo de seguimiento. La mastectomía bilateral profiláctica es una medida que actualmente se ofrece tanto en paciente portadoras sanas, como en aquellas con historia de cáncer de mama. En la toma de decisiones varios factores deben ser tenidos en cuenta y deben ser abordados en la consulta. Estos factores incluyen el riesgo residual de desarrollo de cáncer de mama según la edad de la paciente así como el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en la próxima década, el distinto fenotipo asociado a mutaciones en BRCA1 o BRCA2, las posibles complicaciones de la cirugía y los diferentes tipos de reconstrucción, la alta tasa de falsos positivos asociada al uso de RMN mamaria en el seguimiento o la afectación de la calidad de vida en relación al cambio de imagen corporal relacionada con la mastectomía. La técnica más utilizada para realizar la mastectomía profiláctica es la mastectomía conservadora de piel. Se ha cuestionado el uso de la mastectomía conservadora de piel y pezón por la menor extirpación del tejido glandular (90-95%) en comparación con la mastectomía conservadora de piel (95-98%). Sin embargo, los datos de diversos estudios analizando el número de eventos tras la realización de esta técnica, sugieren que se trata de una técnica efectiva y segura que aporta mejores resultados cosméticos con el consecuente bienestar psicológico y sexual. Es importante realizar el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica ya que en un 2-3.6% de los casos se detecta enfermedad oculta.

▮ **SALPINGOFORECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA (SOBP):** La realización de SOBP reduce el riesgo de desarrollo de cáncer de ovario, trompa y peritoneal un 80%. Varios estudios han demostrado el papel reductor de mortalidad de la SOBP. En el estudio multicéntrico PROSE se observó que la rea-

lización de SOBP reducía la mortalidad por cualquier causa (HR 0.4; IC 95% 0.26-0.61), la mortalidad específica por cáncer de mama (HR 0.44; IC 95% 0.26-0.76) y por cáncer de ovario (HR 0.21; IC 95% 0.06-0.80) en comparación con aquellas mujeres a las que no se les realizaba SOBP. Aunque el beneficio de la realización de SOBP sobrepasa los posibles síntomas derivados de la cirugía, las pacientes deben ser informadas de los potenciales efectos de la SOBP. Estos incluyen síntomas vasomotores, reducción de la libido, sequedad vaginal, dispareunia y otros relacionados con efectos a largo plazo de la menopausia precoz como aumento del riesgo cardiovascular, osteoporosis o deterioro cognitivo. Se recomienda realizarla entre los 35-40 años para BRCA1 y entre los 40-45 años para BRCA2, una vez cumplidos los deseos reproductivos. La diferencia de la edad a la que realizar la SOBP varía entre BRCA1 y BRCA2 porque las portadoras de mutación en BRCA1 tienden a desarrollar CO a edades más jóvenes que las portadoras de mutación en BRCA2. También se ha estudiado el papel protector de la SOBP sobre la reducción del riesgo de cáncer de mama con resultados conflictivos hasta el momento.

### Prevención secundaria

▮ **CRIBADO MAMARIO: MAMOGRAFÍA Y RMN MAMARIA:** La recomendación actual de cribado consiste en la realización de RMN mamaria anual a partir de los 25/30 años hasta los 70 años, añadiendo la mamografía anual de los 30 a los 75 años. La sensibilidad de la mamografía para la detección del CM en pacientes portadoras de mutación en BRCA es muy inferior a la de la estimada para la población general. El CM asociado a BRCA tiene una tasa de crecimiento mayor lo que conlleva a mayor aparición de cáncer de mama de intervalo. Además, las pacientes con CM asociado a BRCA se diagnostican a edades más jóvenes que la población general, de tal forma que la densidad del tejido mamario hace que la sensibilidad de la mamografía sea menor. Con la incorporación de la RMN mamaria al seguimiento, la mayoría de CM asociados a BRCA pueden ser detectados en estadio precoz al tener una alta sensibilidad en mujeres de alto riesgo. Se estima que la sensibilidad y especificidad de la RMN mamaria son del 100% y del 97%, respectivamente. La RMN mamaria tiene menos sensibilidad para la detección de Carcinoma ductal in situ (DCIS) de tal forma que la realización adicional de mamografías en el seguimiento permite detectar aquellos casos de DCIS que pueden ser obviados por la RMN mamaria. La utilidad de la ecografía mamaria para el seguimiento de estas pacientes es escasa y no aporta beneficio adicional al cribado con mamografía y RMN mamaria. Podría servir como exploración complementaria a la mamografía en aquellas mujeres con contraindicación para la RMN mamaria.

▮ **CRIBADO DEL CÁNCER DE OVARIO:** A pesar de que no es una opción que garantice la detección precoz, se contempla la realización de ecografía transvaginal junto con determinación del marcador tumoral Ca.125 con periodicidad semestral/anual a partir de los 30 años hasta la realización de SOBP.

▮ **CRIBADO DE OTRAS NEOPLASIAS:**

- ▮ Para varones portadores de mutación en BRCA1/2 se recomienda el cribado de cáncer de próstata con determinación de PSA de forma anual a partir de los 40-45 años.
- ▮ Se puede considerar el seguimiento pancreático con ecoendoscopia y RMN en portadores con familiares de primer grado afectados de cáncer de páncreas.
- ▮ Además, se puede valorar el seguimiento dermatológico y ocular para cribado de melanoma en dependencia de los antecedentes familiares y factores de riesgo personales.

### 3.3.2. PALB2

PALB2 actúa junto con BRCA1 y BRCA2 en la vía de la reparación de las lesiones de doble cadena de ADN. En un estudio internacional reciente que incluía 524 familias portadoras de variantes patogénicas en PALB2, se observó asociación con el desarrollo de cáncer de mama (RR 7.18; IC 95% 5.82-8.85), cáncer de ovario (RR 2.91; IC 95% 1.40-6.04), cáncer de páncreas (RR 2.37; IC 95% 1.24-4.5) y cáncer de mama en el varón (RR 7.34; IC 95% 1.28-42.18). El riesgo acumulado de cáncer de mama es del 14% a los 50 años y del 35% a los 70 años. Se recomienda la realización de RMN mamaria a partir de los 25 años de forma anual y añadir la realización mamografía anual a partir de los 35 años.

### 3.3.3. TP53 (Síndrome de Li-Fraumeni)

TP53 es un gen supresor tumoral de alta penetrancia responsable del síndrome de Li-Fraumeni. Las familias con síndrome de Li-Fraumeni tienen más riesgo de desarrollo de múltiples tipos de cáncer como cáncer de glándulas adrenocorticales, sarcomas de tejidos blandos, osteosarcomas, tumores del sistema nervioso central y cáncer de mama. Se estima que el riesgo de desarrollar cualquier neoplasia a los 70 años es del 80%, aunque podría estar sobreestimado por el predominio de casos familiares en los estudios realizados. La probabilidad de detectar una variante patogénica en TP53 en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama antes de los 30 años independientemente de la historia familia es del 3-8%. Debido al alto riesgo de desarrollo de cáncer de mama a edad temprana se han establecido medidas preventivas a edad precoz. Se recomienda RMN mamaria anual a partir de los 20 años y valorar la realización de mastectomía profiláctica

### 3.3.4. PTEN (Síndrome de Cowden)

PTEN es un gen supresor tumoral cuyas variantes patogénicas conllevan un incremento del riesgo de desarrollo de varios tipos de cáncer como cáncer de tiroides, endometrio, colorrectal, renal, melanoma y mama; además de desarrollo de múltiples hamartomas con riesgo de malignización. El riesgo de desarrollo de cáncer de mama podría ser equiparable a aquellas mujeres portadoras de variantes patogénicas en BRCA1/2, siendo reportado un riesgo en torno al 67-85% a lo largo de la vida. Por lo tanto, se recomienda la realización de mamografía y RMN mamaria anuales a partir de los 30 años y valorar la realización de mastectomía profiláctica.

### 3.3.5. CDH1 (Síndrome de Cáncer Gástrico Difuso Hereditario)

Las mutaciones germinales en el gen CDH1 se asocian al Síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario. CDH1 codifica para la proteína E-cadherina responsable de la adhesión celular y suprimir la invasión celular. Los portadores de mutaciones germinales en CDH1 tienen mayor riesgo de cáncer gástrico difuso y las mujeres de cáncer de mama lobulillar. El riesgo acumulado de desarrolla carcinoma lobulillar de mama es del 42% a los 80 años. Está recomendado la realización de RMN mamaria de forma anual a partir de los 30 años añadiendo la mamografía desde los 35-40 años.

### 3.3.6. STK11 (Síndrome de Peutz-Jeghers [SPJ])

El síndrome de Peutz-Jeghers se caracteriza por la aparición poliposis hamartomatosa gastrointestinal, pigmentación mucocutánea en la mucosa bucal y dedos y aumento del riesgo de desarrollo de cáncer a temprana edad a nivel colorrectal, intestino delgado, gástrico, páncreas, ovario y mama. El riesgo de cáncer de mama a los 70 años es del 57%. Se recomienda la RMN mamaria con periodicidad anual desde los 25 años de edad y la mamografía anual a partir de los 30 años.

### 3.3.7. Genes de moderada penetrancia

#### **RAD51C/D**

Los genes RAD51C/D se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar de cáncer de ovario y cáncer de mama con fenotipo triple negativo. Si no está establecido un protocolo específico de detección precoz de cáncer de mama en portadoras de variante patogénica en RAD51C/D, éste se puede determinar en función de otros factores como la historia familiar y la densidad mamaria, entre otros. Respecto al riesgo de cáncer de ovario, se recomienda la SOBP a los 45-50 años y previamente se puede valorar cribado con ecografía transvaginal y determinación del marcador tumoral Ca.125 desde los 40 años.

### **ATM**

ATM es un gen que también está involucrado en la vía de reparación de ADN. La prevalencia poblacional de ser portador de una mutación monoalélica es del 0.5-1%. Las mutaciones bialélicas causan el Síndrome de Ataxia-Telangiectasia. El riesgo relativo de cáncer de mama se estima que es de 2-4. El seguimiento incluye la realización de mamografía anual a partir de los 40 años y valorar la RMN mamaria anual en dependencia de la historia familiar y factores de riesgo individuales.

### **CHEK2**

Las estimaciones de riesgo de CHEK2 se basan fundamentalmente en la mutación c.1100 del que es la más frecuente observada en el norte y este de Europa. Se estima un riesgo de cáncer de mama asociado a CHEK2 a los 80 años del 23-28% para mujeres portadoras. Se recomienda la realización de mamografía anual a partir de los 40 años y considerar la RMN mamaria anual en dependencia de factores de riesgo familiares y personales.

### **BRIP1**

Las pacientes portadoras de mutación patogénica en BRIP1 tienen mayor riesgo de desarrollo de cáncer de ovario, alcanzando el 5.8% a los 80 años. La edad media de diagnóstico alcanza casi los 64 años y la mayoría de los casos son diagnosticados por encima de los 50 años. Debido a la edad tardía de diagnóstico, se recomienda la realización de SOBP a partir de los 45-50 años y previamente valorar la realización de ecografía transvaginal y marcador tumoral Ca.125 con periodicidad anual desde los 40 años.

## **3.3.8. Resumen de las principales estrategias de cribado y recomendaciones preventivas de cáncer de mama y ovario en CMOH**

Resumen de las principales estrategias de cribado y recomendaciones preventivas de cáncer de mama y ovario en CMOH **Tabla 7**.

	Cribado CM	Cribado CO	Cirugía Preventiva
BRCA 1/2	RMN mamaria anual a partir de los 25 años + Mamografía anual a partir de los 30 años. En varones no hay evidencia de beneficio con el cribado, considerar mamografía si ginecomastia	Ecografía TV + Ca.125 cada 6 meses/1 año a partir de los 30 años	Valorar mastectomía profiláctica bilateral. Realización de SOBP para BRCA1 a partir 35-40 años y para BRCA2 a partir de 40-45 años una vez cumplidos los deseos reproductivos
PALB2	RMN mamaria anual a partir de los 25 años + Mamografía anual a partir de los 35 años		Valorar mastectomía profiláctica bilateral según historia familiar
TP53	RMN mamaria anual a partir de los 20 años		Valorar la realización de mastectomía profiláctica bilateral
PTEN	RMN mamaria + mamografía anual a partir de los 30 años		Valorar la realización de mastectomía profiláctica bilateral
CDH1	RMN mamaria anual a partir de los 30 años + mamografía anual a partir de los 35-40 años		Valorar la realización de mastectomía profiláctica bilateral
STK11	RMN mamaria anual a partir de los 25 años + mamografía anual a partir de los 30 años		
RAD51C/D	Individualizar en función de historia familiar y otros factores de riesgo	Valorar Ecografía TV + Ca.125 anual a partir de los 40 años	Realización de SOBP a los 45-50 años
ATM	Mamografía anual 40 años + considerar RMN mamaria anual a partir de los 40 años		
CHEK2	Mamografía anual 40 años + considerar RMN mamaria anual a partir de los 40 años		
BRIP1		Valorar Ecografía TV + Ca.125 anual a partir de los 40 años	Realización de SOBP a los 45-50 años

**Tabla 7.** Resumen de las principales estrategias de cribado y recomendaciones preventivas de cáncer de mama y ovario en CMOH. Fuente: Guía SEOM CMOH 2019.

## 3.4. Neurofibromatosis

### INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis (NF) es un trastorno genético que causa múltiples tumores en los tejidos nerviosos, incluyendo el cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos. Hay tres tipos de NF: NF1, NF2 y schwannomatosis (SWN). La NF1 es la más prevalente, ya que representa el 96% de todos los casos y se caracteriza por neurofibromas (tumores de los nervios periféricos) que inducen cambios en la piel y deformación ósea. La NF2 y la SWN, caracterizadas por tumores originados en las células de Schwann, son raras en comparación con la NF1, ya que se dan en un 3% y un <1%, respectivamente. La NF2 suele causar pérdida de audición y disfunción vestibular. Mientras que el SWN causa dolor intenso.

Los tres tipos de NF se deben a diferentes mutaciones. En la actualidad, no hay forma de prevenir o curar estas enfermedades. En esta revisión, discutimos las características clínicas, genéticas y moleculares de la NF y las actuales terapias moleculares dirigidas, y revisamos los recientes ensayos clínicos para los pacientes con NF.

### NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

#### Características clínicas

La NF1, conocida como enfermedad de von Recklinghausen, provoca diversas manifestaciones como múltiples manchas planas de color marrón claro en la piel (manchas café con leche), pecas en los pliegues de la piel, neurofibromas visibles bajo la piel y pequeños nódulos del iris (nódulos de Lisch).

La NF1 se da en 1 de cada 3000-4000 personas en todo el mundo. Aunque la NF1 se hereda de forma autosómica dominante, el 50% de las mutaciones detectadas son de novo. La enfermedad suele progresar con el tiempo desde la infancia. Se ha demostrado que los pacientes con NF1 tienen una esperanza de vida reducida de 15 años en comparación con la población general. Los tumores de la vaina del nervio periférico, neurofibromas plexiformes, neurofibromas espinales, gliomas ópticos y la enfermedad vascular se han asociado significativamente con la muerte de los pacientes con NF1 a edad <40 años. El producto del gen NF1 actúa como regulador negativo del producto de los genes RAS que se activan en los síndromes mielodisplásicos y en la leucemia mieloide aguda mediante mutaciones puntuales.

### **Características genéticas y moleculares**

El gen de la NF1 está localizado en 17q11.2. Las mutaciones puntuales son responsables del 90% de los pacientes con NF1. La delección de un solo exón o de todo el gen NF1 se asocia al 5-7% restante. La NF1 codifica la neurofibromina, que es una proteína activadora de la Ras-GTPasa (Ras-GAP). La proteína neurofibromina se produce en las células nerviosas, los oligodendrocitos y las células de Schwann. La deficiencia del gen NF1 conduce a la hiperactivación de Ras, lo que lleva a la posterior activación de las vías AKT/mTOR y Raf/MEK/ERK. ERK activa SYN1, modulando la liberación de GABA. Ras-GTP también activa las vías Rac1 y Cdc42, lo que lleva a la sobreactivación de PAK1. La proteína neurofibromina no funcional influye en el crecimiento de los neurofibromas a lo largo de los nervios de todo el cuerpo. Sin embargo, actualmente no está claro cómo las mutaciones del gen NF1 causan las manchas café con leche y los problemas de aprendizaje.

### **Diagnóstico**

Las pruebas genéticas pueden realizarse para confirmar el diagnóstico y ayudar al cribado directo de los miembros de la familia. Sin embargo, una prueba negativa no excluye completamente el diagnóstico, ya que también puede representar un mosaicismo para una variante patogénica. La NF1 destaca por la considerable variación inter e intrafamiliar observada en el fenotipo clínico, incluso en pacientes que comparten la misma mutación de la línea germinal. Esta variabilidad plantea problemas de predicción y manejo de la enfermedad. La heterogeneidad alélica puede ser una posible causa de los múltiples fenotipos de la NF1. Mientras tanto, una mutación positiva en la NF1 no predice la gravedad de la enfermedad. En general, se realizan pruebas específicas para detectar la mutación en lugar de analizar exhaustivamente la mutación de todo el gen. El desarrollo de las tecnologías de secuenciación de nueva generación permite un diagnóstico rápido de la NF1.

### **Tratamiento**

La cirugía es el principal modo de tratamiento de los neurofibromas, pero conlleva una alta tasa de recurrencia tras la extirpación parcial de los neurofibromas plexiformes de gran tamaño. En el caso de los tumores relacionados con la NF1, no hay consenso respecto a la estrategia de tratamiento debido a las múltiples vías implicadas en el crecimiento de los tumores relacionados con la NF1. La terapia dirigida puede mostrar un gran impacto. Las terapias anti-Ras son ideales porque Ras-GTP está regulado al alza en los neurofibromas. Los agentes dirigidos a la señalización de Ras y otras vías (tipifarnib, pirfenidona, sirolimus, interferón pegilado alfa-2b e imatinib) se han utilizado para los neurofibromas plexiformes en ensayos clínicos de fase II. Se consideran estrategias terapéuticas prometedoras las dirigidas a los efectores descendentes de la vía de señalización de Ras.

Los gliomas ópticos de bajo grado son los tumores del sistema nervioso central más comunes en los pacientes con NF1, siendo el astrocitoma pilocítico su subtipo indolente. Los regímenes que incluyen carboplatino y vincristina son la quimioterapia más utilizada para el glioma del nervio óptico.

## NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2

### Características clínicas

La NF2 es un síndrome de herencia autosómica dominante que predispone a los individuos a padecer múltiples tumores nerviosos. Una mutación de novo puede tener lugar después de la fecundación, dando lugar a una expresión en mosaico. El diagnóstico se basa en estudios clínicos y de neuroimagen.

Dos grandes estudios basados en la población informaron de que esta enfermedad se da en 1 de cada 25.000 personas. La supervivencia tras el diagnóstico es de 15 años, con una edad media de muerte de 36 años y una tasa de supervivencia a 10 años del 67%. Los pacientes con NF2 desarrollan uniformemente schwannomas en la porción vestibular bilateral del octavo nervio craneal y en otros nervios craneales, raíces espinales o nervios periféricos. Además, los pacientes con NF2 suelen desarrollar múltiples meningiomas y ependimomas a una edad temprana.

Los pacientes con NF2 suelen experimentar pérdida de audición, problemas de equilibrio, colgajos de piel de color carne y desgaste muscular. Algunos desarrollan una mononeuropatía, que suele afectar al nervio facial. La polineuropatía grave se observa en el 3-5% de los pacientes adultos con NF2. El deterioro visual se debe probablemente a cataratas, meningiomas del nervio óptico y hamartomas de la retina. Aproximadamente el 70% de los pacientes con NF2 tienen manifestaciones cutáneas: sólo el 10% tiene más de 10 tumores cutáneos. Las lesiones en forma de placa pueden ser más pigmentadas que la piel circundante, con aumento del vello. Se identifican nódulos subcutáneos a lo largo del nervio periférico. Ocasionalmente se observan schwannomas intracutáneos, similares a los observados en pacientes con NF1.

### Características genéticas y moleculares

La NF2 está causada por un defecto en el gen que normalmente produce la merlina, localizado en 22q12.2, que regula múltiples vías de señalización proliferativa. En la membrana, la merlina bloquea la señalización causada por las integrinas y los receptores quinasa de tirosina. La merlina también puede inhibir las señalizaciones descendentes, incluidas las vías de señalización de la quinasa activada por p21, Ras/Raf/MEK/ERK, FAK/Src, PI3K/AKT, Rac/PAK/JNK, mTORC1 y Wnt/ $\beta$ -catenina. En el núcleo, merlina suprime la ubiquitina ligasa E3 CRL4DCAF1, que también regula la expresión de integrinas y receptores de tirosina. La vía de señalización Hippo regula la homeostasis de los tejidos. Merlín está implicado como uno de los reguladores ascendentes de la vía de señalización Hippo.

Una mutación de novo da lugar a una expresión en mosaico. El mosaicismo somático puede impedir el diagnóstico molecular a menos que se analice el tejido tumoral.

El crecimiento de los schwannomas requiere la inactivación de ambos alelos de la NF2. El "second hit" se produce por la pérdida de todo el gen NF2 y de la mayor parte del cromosoma 22. Se identifican varios tipos de mutaciones, como alteraciones de truncamiento de proteínas (mutaciones frameshift deletions/insertions y nonsense), mutaciones splice-site, mutaciones missense.

### Tratamiento

Hasta la fecha, no existe un tratamiento eficaz establecido para los pacientes con NF2 porque es muy probable que los tumores vuelvan a crecer después de la resección quirúrgica. El tratamiento suele estar indicado cuando el paciente tiene riesgo de compresión del tronco cerebral, deterioro de la audición y/o disfunción del nervio facial.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)-A es un factor importante para el crecimiento del schwannoma que depende principalmente de la vía del receptor VEGF-A/VEGF (VEGFR). La reducción del tumor y la mejora de la audición se identifican tras la administración de bevacizumab (un anticuerpo monoclonal contra el VEGF-A) en >50% de los schwannomas vestibulares progresivos en pacientes con NF2. En la mayoría de los pacientes se conserva una audición estable. El bevacizumab se considera recientemente un tratamiento médico para los schwannomas vestibulares de crecimiento rápido.

El gen NF2 implica múltiples vías moleculares en el crecimiento celular. Algunos estudios informaron sobre la eficacia de everolimus, un inhibidor oral del mTORC1, para los schwannomas vestibulares progresivos en pacientes con NF2

## SCHWANNOMATOSIS

### Características clínicas

La SWN es la forma más rara de NF caracterizada por múltiples schwannomas en ausencia de schwannomas vestibulares bilaterales heredados vía autosómica dominante en el 15-20%. Los pacientes con SWN tienen una mediana de tumores de 4, y una mediana de volumen tumoral en todo el cuerpo de 39 mL. La incidencia de SWN ha variado de 1 en 40.000 a 1 en 1,7 millones de personas. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 40 años, y el dolor crónico, el entumecimiento, el hormigueo y la debilidad aparecen en la edad adulta temprana. El dolor crónico es localizado o difuso y a menudo no se correlaciona con la localización de los schwannomas. La carga tumoral total, el tamaño y la localización no se correlacionan con la morbilidad relacionada con el dolor. La esperanza de vida de los pacientes con SWN es normal, pero se necesitan más datos para comprender el riesgo de neoplasias en pacientes con esta patología. Los pacientes con SWN no tienen problemas de aprendizaje. La incidencia de meningioma es del 5%.

### Características genéticas y moleculares

Las mutaciones en los genes SMARCB1 y LZTR1 causan el SWN. Las mutaciones inactivadoras de la línea germinal en los genes supresores de tumores SMARCB1 y LZTR1 están presentes en aproximadamente el 85% de las familias con SWN y hasta en el 40% de los casos esporádicos. Las mutaciones en el gen SMARCB1 o LZTR1 por sí solas no son suficientes para desencadenar el SWN y requieren mutaciones somáticas adicionales. Hay pruebas genéticas disponibles tanto para SMARCB1 como para LZTR1.

### Tratamiento

Hasta la fecha, no hay terapias médicas establecidas que se dirijan a las SWN y el uso de gabapentina o pregabalina y opioides de acción corta y/o antiinflamatorios no esteroideos ha tenido éxito en la reducción del dolor en pacientes con NSA.

## 3.5. Otros síndromes

En **tabla 8** otros síndromes de cáncer hereditario.

Síndrome	Genes	Neoplasias
Sd de Li Fraumeni	p53	Sarcoma, mama, cerebro, adrenal
MEN 1	RET	Adenomas, paratiroides, TNE, tumores pituitarios
MEN 2A/2B	RET	Hiperparatiroidismo primario, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides
Sd de melanoma familiar	CDKN2A	Melanoma, páncreas
Sd de Von Hippel Lindau	VHL	Riñón, hemangioblastoma, SNC, quistes renales

**Tabla 8.** Otros síndromes de cáncer hereditario. Fuente: Manual SEOM de diagnóstico precoz y prevención del cáncer.

## 4. Bibliografía

---

1. Fox EJ, Salk JJ, Loeb LA. Exploring the implications of distinct mutational signatures and mutation rates in aging and cancer. *Genome Med.* 2016;8(1):30.
2. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science.* 29 de marzo de 2013;339(6127):1546-58.
3. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh GL, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature.* 8 de marzo de 2007;446(7132):153-8.
4. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 22 de agosto de 2013;500(7463):415-21.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 4 de marzo de 2011;144(5):646-74.
6. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene.* 23 de agosto de 2004;23(38):6445-70.
7. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med.* 13 de noviembre de 2008;359(20):2143-53.
8. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat.* Noviembre de 2008;29(11):1282-91.
9. Grupo de Trabajo SEOM de Prevención y Diagnóstico Precoz del Cáncer. MANUAL SEOM de prevención y diagnóstico precoz. *SEOM*, 2017 [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Manual\\_SEOM\\_Prevencion\\_2017.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Manual_SEOM_Prevencion_2017.pdf).
10. Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica (S.E.O.M.). Guía de manejo del retinoblastoma.
11. Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica (S.E.O.M.). Documento de consenso en cáncer de colon hereditario no polipósico.
12. González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, Aguirre E, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020;22(2):193-200.
13. Pfeiffer CM, Ho BN, Singh ATK. The Evolution, Functions and Applications of the Breast Cancer Genes BRCA1 and BRCA2. *Cancer Genomics Proteomics.* 2017;14(5):293-298.
14. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *Jama.* 2012;307(4):382-90.
15. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *Jama.* 2015;313(13):1347-61.
16. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am J Hum Genet.* 2019;104(1):21-34.
17. Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D et al. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(7).
18. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama.* 2010;304(9):967-75.
19. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(21):1633-7.
20. Ludwig KK, Neuner J, Butler A et al. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg.* 2016;212(4):660-669.
21. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2013;24(8):2029-35.
22. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2015;136(3):668-77.

23. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(3):723-733.
24. Domchek SM. Risk-Reducing Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Complex Discussion. *JAMA.* 2018;321(1):27.
25. Evans DG, Baildam AD, Anderson E et al. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres. *J Med Genet.* 2009;46(4):254-8.
26. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With BRCA Mutations: A Multi-institutional Study. *JAMA Surg.* 2018;153(2):123-129.
27. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80-87.
28. Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *Int J Mol Sci.* 2021 May 29;22(11):5850. doi: 10.3390/ijms22115850. PMID: 34072574; PMCID: PMC8198724.