

● Documentos
● de Consulta
● Rápida

7. Cáncer Hereditario





7. Cáncer Hereditario

Enrique J Gamero de Luna

*Médico Especialista Medicina Familiar y Comunitaria CS El Porvenir, Sevilla.
Coordinador del GT Medicina Genómica Personalizada y Enfermedades Raras. SEMERGEN.*

María Yanes Rodríguez

*Médico Especialista Medicina Familiar y Comunitaria CS San Bartolomé, San Bartolomé de Lanzarote, Las Palmas.
Miembro del GT Medicina Genómica Personalizada y Enfermedades Raras. SEMERGEN.*

Mónica Raquel Sánchez Jaén

*Médico Especialista Medicina Familiar y Comunitaria CS de Fabero, Fabero, León.
Miembro del GT Medicina Genómica Personalizada y Enfermedades Raras. SEMERGEN.*

Sergio Fernández Torres

*Médico Especialista Medicina Familiar y Comunitaria CS de Alaquàs, Alaquàs, Valencia.
Miembro del GT Medicina Genómica Personalizada y Enfermedades Raras. SEMERGEN.*



ISSN 3020-772X

INTRODUCCIÓN

El **cáncer hereditario** supone el 5-10% de los cánceres y se debe a mutaciones de genes conocidos en la línea germinal. El **cáncer familiar** hace referencia a la agregación familiar de diferentes tipos de tumores, que, aunque indican una mayor susceptibilidad genética, no se ha identificado ningún gen conocido transmitido a estos familiares. Debemos tener en cuenta que lo que se hereda NO es el cáncer sino una predisposición aumentada a padecerlo y aunque cualquier patrón de herencia es posible, la forma más frecuente es la herencia autosómica dominante con expresividad y penetrancia variable. Esto quiere decir que no todos los que hereden la mutación van a padecer la enfermedad, ni esta se va a manifestar con la misma intensidad en todos los afectados.

Es importante conocer los genes implicados en cada patología, pues las recomendaciones se ajustan a la prevalencia de las variantes genéticas en cada población. Así, la edad para la sospecha del caso, para el inicio de las intervenciones, o su frecuencia, pueden variar por razones geográficas o étnicas (e incluso según la accesibilidad a diferentes tecnologías diagnósticas y/o terapéuticas). Por otra parte, no todos los genes se expresan de la misma forma, lo que puede modificar, según cada caso, el seguimiento. Por último, dada la proliferación de pruebas genéticas y la accesibilidad directa a las mismas, conviene conocer la cobertura que éstas tienen; es decir, que se han incluido en el estudio todos los genes de interés en cada caso, pues de ello depende la interpretación correcta del resultado.

Aunque existen más de 200 síndrome de cáncer hereditario (SCH), el 90% de las consultas de consejo genético corresponden a cáncer de mama y ovario, síndrome de Lynch y poliposis adenomatosa familiar y a ellos nos vamos a centrar en esta guía.

CRITERIOS GENERALES DE SOSPECHA DE CÁNCER HEREDITARIO

Es importante conocer los protocolos de derivación a las Unidades Específicas existente en el Área de Salud en la que se trabaje, ya que, en muchas ocasiones, hay adaptaciones locales que obedecen a las características poblacionales y a las accesibilidad y organización de los Servicios implicados.

Deberemos sospechar un SCH en las situaciones siguientes:

1. Presentación precoz, a una edad más temprana que en la población general.
2. Alta incidencia de cáncer en la familia.
3. Presencia del mismo tipo de cáncer (o tumores relacionados) en diferentes miembros de la misma familia.
4. Afectación de diferentes generaciones (varios familiares directos en la misma rama familiar).

5. Multifocalidad: aparición de varios tumores malignos, de la misma o de diferente estirpe, en el mismo individuo:
 - a. Tumores sincrónicos: presentación de 2 o más tumores primarios en un plazo menor de 6 meses.
 - b. Tumores metacrónicos: presentación de un segundo tumor primario entre los 6 meses y 10 años del primero.
6. Afectación bilateral en órganos pares.
7. Diagnóstico de tumores poco frecuentes.
8. Asociación con malformaciones y defectos del desarrollo, tanto físico como mental.

RESULTADOS DE UNA PRUEBA GENÉTICA

Debe conocerse el significado del resultado de una prueba genética. Hablamos de **resultado informativo** cuando permite asesorar correctamente a la persona examinada; bien porque se detecte en el paciente sano la mutación patogénica conocida en la familia portadora, permitiendo establecer su nivel de riesgo (*Verdadero Positivo*), o bien porque, de forma fehaciente, no se detecte (*Verdadero Negativo*). En estos casos, el paciente tendrá el mismo riesgo para esta circunstancia que la población general y no precisará de seguimientos especiales.

Cuando la prueba no permite confirmar la presencia de una mutación conocida en una familia con criterios clínicos de alto riesgo para un síndrome hereditario concreto, hablamos de **resultado NO informativo**. Esto puede deberse a:

- a. *Problemas con la técnica de análisis molecular.*
- b. *Selección equívoca del probando.* El probando es la persona seleccionada para el estudio molecular y debe ser aquella que tenga más posibilidades de presentar la alteración molecular buscada.
- c. *Fenocopia.* No todos los cánceres que se presentan en una familia son debidos a la mutación de célula germinal. Por ejemplo, un caso de CCR esporádico en una familia con síndrome de Lynch.
- d. *Implicación de genes desconocidos,* que participan o modifican la expresión de genes conocidos y hacen que en familias con expresión claramente hereditaria no se encuentre ninguna mutación.
- e. *Variantes de significado incierto.* Se identifica una variante para la que se desconoce su significado patogénico y no existe evidencia en las bases de datos para establecerla. En estos casos, las bases de datos deben ser consultadas periódicamente, ya que la evidencia puede cambiar en el tiempo y modificar la interpretación del resultado.

CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO (CMOH)

El CMOH se presenta con un patrón de herencia autosómico dominante. Aunque se han implicado numerosos genes, los paneles deberían incluir los siguientes: BCR1, BCR2, ATM, CECK2, PALB2, BARD1, RAD51C, RAD51D, BRIP1.

Criterios de selección de estudio genético

Deben estar adaptados a la historia familiar, y seleccionarse para el estudio los casos siguientes:

1. *Independientemente de la historia familiar*
 - a. Mujer con Cáncer de mama y cáncer de ovario (metacrónico o sincrónico).
 - b. Cáncer de mama con 40 años o menos
 - c. Cáncer de mama bilateral (el primero con 50 años o menos).
 - d. Cáncer de mama triple negativo con 60 años o menos.
 - e. Cáncer de ovario epitelial no mucinoso de alto grado (o de trompa de Falopio o un cáncer primario de peritoneo).
 - f. Ascendencia con mutaciones fundadoras.
 - g. Mutación somática BRCA detectada en cualquier tipo de tumor con una frecuencia alélica mayor del 30% (si se conoce).
 - h. Pacientes con cáncer de mama HER2 negativo metastásico elegibles para considerar la terapia con inhibidores de PARP.
 - i. Mutación conocida en línea germinal en un familiar.
2. *Dos o más familiares de primer grado con:*
 - a. Cáncer de mama bilateral y otro cáncer de mama antes de los 60 años.
 - b. Cáncer de mama y cáncer de ovario.
 - c. 2 casos de cáncer de mama antes de los 50 años.
 - d. Cáncer de mama antes de los 50 años y cáncer de próstata o páncreas antes de los 60 años.
 - e. Cáncer de mama en el varón.
3. *3 o más familiares afectados (dos de ellos de primer grado)*
 - a. Tres o más familiares afectados, al menos dos de primer grado con cáncer de mama y/o cáncer de ovario, cáncer de páncreas o cáncer de próstata (Gleason mayor de 6), diagnosticados a cualquier edad.

Seguimiento

Debe adaptarse a la mutación que se porte. Aquellas mutaciones de alto riesgo (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* o *CHECK2*), deben incorporar estudio de otros órganos además de mama y ovario. El seguimiento incluye:

- Autoexploración mamaria a partir de los 18 años (de dudosa eficacia).
- RMN de mama anual con contraste desde los 25 a los 70 años.
- Mamografía anual desde los 30 a los 75 años (en los hombres solo está indicada si presenta ginecomastia).
- Ecografía transvaginal y Ag CA125 semestral desde los 30 años (5-10 años antes de la edad del caso más joven).
- PSA anual desde los 40 años.
- Si tiene un familiar con cáncer de páncreas se debe indicar RMN y endoscopia desde los 50 años (o 10 años antes de la presentación en el caso más joven).
- Colonoscopia quinquenal desde los 40 años.
- Se debe valorar el cribado de melanoma en piel y ojo.
- Si presenta mutación *BCRA1* y *BCRA2* debe considerarse la cirugía profiláctica (mastectomía bilateral y salpingo-ooforectomía bilateral).

CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSICO O SÍNDROME DE LYNCH (SL)

El SL se presenta con un patrón de herencia autosómica dominante. Se debe a mutaciones en la línea germinal de un gen implicado en el sistema de reparación de errores del ADN (mismatch repair: MMR) (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) o en la adhesión celular (*EPCAM*), lo que origina una acumulación de errores, especialmente en zonas de ADN repetitivo (microsatélites), que causan su inestabilidad (IMS). Además de los genes señalados, pueden participar otros genes implicados en diferentes SCH, tales como *APC*, *AXIN2*, *BLM*, *BMPR1A*, *GREM1*, *MUTYH*, *NTHL1*, *POLD1*, *POLE*, *PTEN*, *SMADA*, *STK11*, *TP53*. Es importante tener esto en cuenta para asegurar un seguimiento integral del paciente y su familia, que no siempre son atendidos por el mismo Servicio de Atención Sanitaria.

Criterios de sospecha y derivación

Para la identificación de individuos en riesgo se utilizan los criterios de Ámsterdam II y los criterios de Bethesda revisados (tabla I). Los primeros muestran una gran especificidad (98%), aunque son poco sensibles (22%). Por el contrario, los criterios de Bethesda son un poco menos específicos (77%), pero con una sensibilidad del 82%.

Criterios de Ámsterdam II (se deben cumplir todos los criterios)

- 3 o más familiares afectados de Cáncer colorrectal (CCR) o neoplasia asociada a SL que cumplan todos los criterios siguientes:
 - Al menos un familiar de 1^{er} grado de los otros dos.
 - Afectación de dos generaciones consecutivas.
 - Al menos un caso diagnosticado antes de los 50 años.
 - Se excluye la poliposis adenomatosa familiar.

Criterios de Bethesda revisados (es suficiente un solo criterio)

- CCR antes de los 50 años.
- CCR sincrónico, metacrónico o cualquier neoplasia asociada a SL independientemente de la edad.
- CCR con fenotipo de IMS alta en paciente menor 60 años.
- CCR a cualquier edad con 2 o más familiares de 1^{er} grado o 2^o grado con CCR o neoplasia asociada a SL.
- CCR a cualquier edad, con al menos 1 un familiar de 1^{er} grado con CCR u otro cáncer relacionado a SL diagnosticado antes de los 50 años.
- Aunque no se incluye actualmente se aconseja considerar también cáncer de endometrio en menores de 50 años.
- **Neoplasias asociadas a SL:** *cáncer gástrico, intestino delgado, CCR, tracto hepatobiliar, páncreas, endometrio, ovario, uréter, pelvis renal, sistema nervioso central, adenoma sebáceo de piel y queratoacantomas*
- **IMS:** *infiltración linfocitaria, diferenciación mucinosa/células en anillo de sello o patrón de crecimiento medular, reacción linfocitaria peritumoral tipo Crohn.*

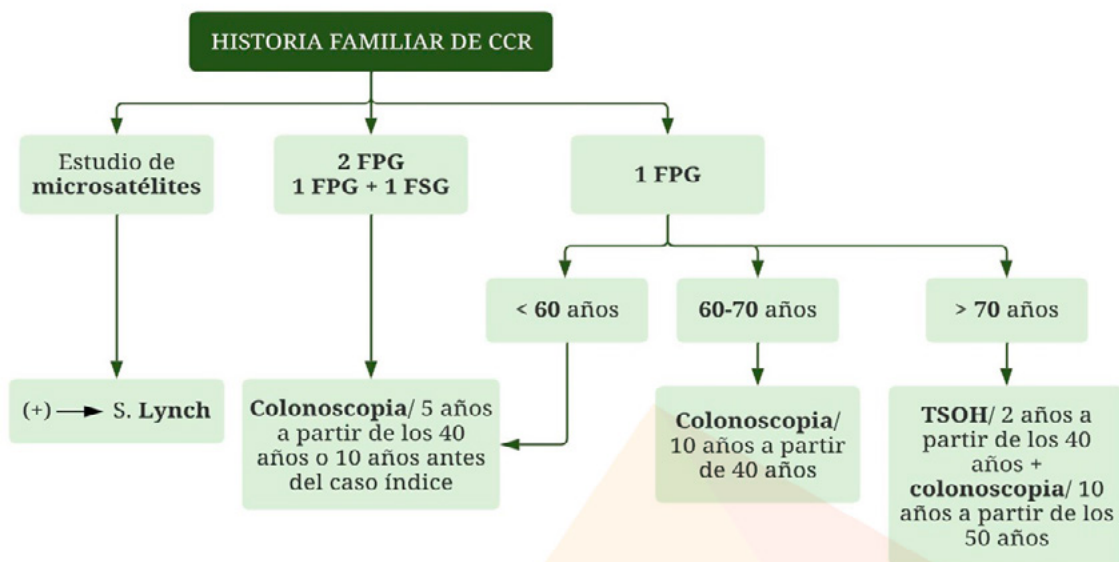
Tabla I. Criterios de sospecha e indicación para el estudio de IMS (inestabilidad de microsátélites).

Seguimiento

El seguimiento debe ajustarse a la alteración molecular detectada y a la historia familiar de cáncer (ver algoritmo 1), e incluye principalmente:

1. **Vigilancia del CCR.** Colonoscopia cada 1-2 años, desde los 25 años (5 años antes de la edad del caso más joven) y colonoscopia anual a partir de los 40 años.
2. **Vigilancia del cáncer de endometrio y del cáncer de ovario.** Estudio anual desde los 30-35 años que incluye exploración ginecológica + Ecografía transvaginal con aspirado endometrial + determinación de CA-125.
3. **Vigilancia del cáncer gástrico.** Endoscopia digestiva alta anual desde los 30-35 años. Debe considerarse la erradicación de *Helicobacter pylori*.
4. **Vigilancia del cáncer urológico.** Estudio anual o bienal desde los 25-30 años que incluye ecografía urológica y citología de orina.

5. **Vigilancias de otros cánceres.** En ocasiones se establecen seguimientos de cáncer de intestino delgado, páncreas, piel, ..., según los perfiles personales e historia familiar, aunque la evidencia de su efectividad no está clara.



Algoritmo 1: Integración del seguimiento del SL con el seguimiento del CCR. FPG: familiar de primer grado; FSG: familiar de segundo grado; TSOH: test de sangre oculta en heces.

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

- La poliposis colorrectal comprende a un grupo de síndromes caracterizados por presentar múltiples pólipos en colon (adenomatosos, serrados o hamartomatosos), riesgo aumentado de CCR y manifestaciones extracolónicas. Hay diversos genes implicados que presentan distintos patrones de herencia y diferentes manifestaciones clínicas:
 - Formas asociadas a mutaciones del gen APC: Autosómica dominante (el 30% de los casos no es heredada y sucede de forma espontánea).
 - Forma clásica de PAF.
 - Forma atenuada de PAF.
 - Adenocarcinoma Gástrico y poliposis proximal gástrica (GAPPS).
 - Síndrome de Gardner.
 - Síndrome de Turcot tipo 2.
- Formas ligadas a mutaciones del gen MUTYH: Autosómica recesiva.
- Otras mutaciones asociadas a síndrome polipósicos adenomatosos: AXIN2, GREM1, NTHL1, POLE, POLD1, MSH3, MLH3.

Criterios de sospecha y diagnóstico

Se basan en la presencia de al menos 10 pólipos colónicos adenomatosos sincrónicos, la existencia de antecedentes familiares de enfermedad o de portar la mutación patogénica y la presencia de lesiones extracolónicas (poliposis gástrica, otros cánceres, anomalías dentarias, retinianas, ...).

Criterios de seguimiento y situaciones asociadas

El seguimiento debe adaptarse a las formas clínicas de presentación.

1. **PAF Clásica.** Sigmoidoscopia flexible o colonoscopia cada 1-2 años, a partir de los 12- 15 años. Si se encuentran adenomas en la sigmoidoscopia, debe realizarse una colonoscopia anual.
2. **PAF Atenuada.** Colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 18-20 años. La cirugía está indicada si hay un alto número de adenomas.
3. **Poliposis Asociada a MUTYH.** Colonoscopia cada 1-2 años, comenzando a los 18-20 años. Se debe considerar la colectomía si los pólipos no pueden controlarse endoscópicamente. Para los casos heterocigotos se debe realizar colonoscopia cada 5 años, comenzando a los 40 años o 10 años antes de la edad del pariente de primer grado en el momento del diagnóstico de CCR.
4. **Poliposis gástrica.** Endoscopia Gastroduodenal (EGD) cada 6 meses - 5 años (según la carga de adenomas) desde los 20-25 años y EGD anual si parecen pólipos grandes o neoplásicos.
5. **Poliposis de intestino delgado.** EGD cada 6 meses - 5 años en función de la carga de adenomas duodenales y cada 2 años a partir de los 20-25 años. Se debe considerar el uso de videocápsula y RMN/TC según lo extendido de la enfermedad.
6. **Cáncer de tiroides.** Palpación, ecografía y PAAF cada 2-5 años a partir de los 18-20 años.
7. **Hepatoblastoma.** Examen clínico + ecografía + alfafetoproteína cada 3-6 meses durante los primeros 5 años de la vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Barnadas Molins A, Algara López M, Córdoba Cardona O, Casas Fernández de Tejerina A, González Béjar M, López Fernández T, et al. Recomendaciones para el seguimiento de las mujeres supervivientes de Cáncer de Mama [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2017 [consultado el 7 de julio 2023]. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Recomendaciones_Seguimiento_Mujeres_Supervivientes_Cancer_de_Mama.pdf
2. González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). Clin Transl Oncol **22**, 193-200 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02262-0>
3. Guillén-Ponce C, Lastra E, Lorenzo-Lorenzo I et al. SEOM clinical guideline on hereditary colorectal cancer (2019). Clin Transl Oncol **22**, 201-212 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02272-y>

4. Robles L, Balmaña J, Barrel I, Grandes S, Graña B, Guillén C, et al. Consenso en cáncer hereditario entre la Sociedad Española de Oncología Médica y las sociedades de atención primaria. *Medicina de Familia SEMERGEN* [Internet]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-consenso-cancer-hereditario-entre-sociedad-S1138359313000208>
5. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*; 2020 38:18, 2080-2106. Disponible en <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.00299>
6. Weiss JM, Guptas S, Burke CA et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*; 2021 19(10), 1122-1132. Disponible en: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/19/10/article-p1122.xml>
7. Yen T, Stanich PP, Axell L, et al. APC-Associated Polyposis Conditions. 1998 Dec 18 [Updated 2022 May 12]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/>

Algoritmos - infografías

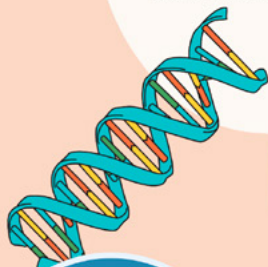


CÁNCER HEREDITARIO



Generalidades

- ❖ Se hereda la **predisposición**.
- ❖ **90%** de las consultas de consejo genético en cáncer hereditario: CM, CO, Sd Lynch y PAF.
- ❖ Herencia más frecuente: **AD con expresividad y penetrancia variable**.



CRITERIOS DE SOSPECHA

- Presentación **precoz**.
- **Alta incidencia** en la familia.
- Mismo cáncer en **diferentes miembros** de la misma familia.
- **Varios familiares directos** en la misma rama.
- **Multifocalidad**.
 - Tumores **síncronos**: ≥ 2 primarios en < 6 meses.
 - Tumores **metacrónicos**: 2º tumor primario entre 6 meses y 10 años del primero.
- Afectación **bilateral** en órganos pares.
- Diagnóstico de tumores **poco frecuentes**.
- Asociación con **malformaciones y defectos del desarrollo**.

CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO (CMOH)

Herencia Autosómica dominante

Criterios de selección	Independiente de la hª familiar	• Mujer con CM y CO (metacrónico o sincrónico). • CM ≤ 40 años. • CM bilateral (el primero ≤ 50 años). • CM triple negativo ≤ 60 años. • CO epitelial no mucinoso de alto grado (o trompa de Falopio o primario de peritoneo). • Ascendencia con mutaciones fundadoras. • Mutación somática BRCA detectada en cualquier tipo de tumor con una frecuencia alélica $> 30\%$ (si se conoce). • CM HER (-) metastásico elegibles para considerar terapia con inhibidores PARP. • Mutación conocida en línea germinal en un familiar.
	≥ 2 familiares de 1º grado con	• CM bilateral + otro CM < 60 años. • CM + CO. • 2 casos de CM < 50 años. • CM < 50 años y C de próstata o páncreas < 60 años. • CM en el varón.
	≥ 3 familiares afectados	Al menos dos de 1º grado con CM y/o CO , C de páncreas o C de próstata (Gleason > 6), diagnosticados a cualquier edad .
Seguimiento		
• Autoexploración mamaria > 18 años (dudosa eficacia). • RMN mama anual con contraste 25-70 años. • Mamografía anual 30-75 años (en hombres solo si ginecomastia). • Ecografía transvaginal y CA 125 semestral > 30 años (5-10 años antes del caso más joven). • PSA anual > 40 años. • Si familiar con C de páncreas: RMN y endoscopia > 50 años (o 10 años antes del caso más joven). • Colonoscopia quinquenal > 40 años. • Valorar cribado melanoma en piel y ojo. • Si mutación BRCA1 y BRCA2, considerar cirugía profiláctica.		

CM: cáncer de mama; CO: cáncer de ovario; PAF: poliposis adenomatosa familiar; AD: autosómica dominante; SL: síndrome de Lynch; CCR: carcinoma colorrectal; PAC: poliposis adenomatosa colónica.

CÁNCER HEREDITARIO

Generalidades

- ❖ Se hereda la **predisposición**.
- ❖ **90%** de las consultas de consejo genético en cáncer hereditario: CM, CO, Sd Lynch y PAF.
- ❖ Herencia más frecuente: **AD con expresividad y penetrancia variable**.

CRITERIOS DE SOSPECHA

- Presentación **precoz**.
- **Alta incidencia** en la familia.
- Mismo cáncer en **diferentes miembros** de la misma familia.
- **Varios familiares directos** en la misma rama.
- **Multifocalidad**.
 - Tumores **síncronos**: ≥ 2 primarios en < 6 meses.
 - Tumores **metacrónicos**: 2º tumor primario entre 6 meses y 10 años del primero.
- Afectación **bilateral** en órganos pares.
- Diagnóstico de tumores **poco frecuentes**.
- Asociación con **malformaciones y defectos del desarrollo**.

SÍNDROME DE LYNCH

Herencia Autosómica dominante

Criterios de Amsterdam II (cumplir todos):

≥ 3 familiares afectados de CCR o neoplasia asociada a SL que cumplan **TODOS** los criterios siguientes:

- Al menos 1 familiar de 1º grado de los otros dos.
- Afectación de 2 generaciones consecutivas.
- Al menos 1 diagnosticado < 50 años.
- Se excluye la poliposis adenomatosa familiar.

➤ *Neoplasias asociadas a SL: cáncer gástrico, intestino delgado, CCR, tracto hepatobiliar, páncreas, endometrio, ovario, uréter, pelvis renal, sistema nervioso central, adenoma sebáceo de piel y queratoacantomas.*

Criterios de Bethesda revisados (cumplir 1):

- CCR en < 50 años.
- CCR sincrónico, metacrónico o cualquier neoplasia asociada a SL independientemente de la edad.
- CCR con fenotipo de IMS alta en paciente < 60 años.
- CCR a cualquier edad con ≥ 2 familiares de 1º grado o 2º grado con CCR o neoplasia asociada a SL.
- CCR a cualquier edad, con ≥ 1 familiar de 1º grado con CCR u otro cáncer relacionado a SL diagnosticado antes de los 50 años.

Seguimiento

- **CCR**: colonoscopia c/ 1-2 años, desde los 25 años (5 años antes de la edad del caso más joven) + anual a partir de los 40 años.
- **C. Endometrio y CO**: exploración ginecológica + ecoTV con aspirado endometrial + CA 125 anual desde los 30-35 años.
- **Cáncer gástrico**: EDA anual desde los 30-35 años. Considerarse erradicación de *Helicobacter Pylori*.
- **Cáncer urológico**: citología de orina + ecografía urológica c/1-2 años desde los 25-30 años.

CM: cáncer de mama; CO: cáncer de ovario; PAF: poliposis adenomatosa familiar; AD: autosómica dominante; SL: síndrome de Lynch; CCR: carcinoma colorrectal; PAC: poliposis adenomatosa colónica.

CÁNCER HEREDITARIO

- ❖ Se hereda la **predisposición**.
- ❖ **90%** de las consultas de consejo genético en cáncer hereditario: CM, CO, Sd Lynch y PAF.
- ❖ Herencia más frecuente: **AD con expresividad y penetrancia variable**.

Generalidades

CRITERIOS DE SOSPECHA

- Presentación **precoz**.
- **Alta incidencia** en la familia.
- Mismo cáncer en **diferentes miembros** de la misma familia.
- **Varios familiares directos** en la misma rama.
- **Multifocalidad**.
 - Tumores **síncronos**: ≥ 2 primarios en < 6 meses.
 - Tumores **metacrónos**: 2º tumor primario entre 6 meses y 10 años del primero.
- Afectación **bilateral** en órganos pares.
- Diagnóstico de tumores **poco frecuentes**.
- Asociación con **malformaciones y defectos del desarrollo**.

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

Formas asociadas a mutaciones del gen APC: **herencia AD**
Formas asociadas a mutaciones del gen MUTYH: **herencia AR**

Criterios de sospecha y diagnóstico

- Presencia de al menos **10 pólipos colónicos adenomatosos sincrónicos**.
- **Antecedentes familiares** de enfermedad o de portar la mutación patogénica.
- Presencia de **lesiones extracolónicas** (poliposis gástrica, otros cánceres, anomalías dentarias, retinianas,...).

Seguimiento

- **PAF clásica**: sigmoidoscopia flexible o colonoscopia c/ 1 o 2 años, a partir de los 12 o 15 años. Si adenomas en la sigmoidoscopia, realizar colonoscopia anual.
- **PAF atenuada**: colonoscopia c/ 1-2 años a partir de los 18-20 años y cirugía si alto nº de adenomas.
- **Poliposis asociada a MUTYH**: colonoscopia c/1-2 años desde los 18-20 años, y considerar colectomía si mal control endoscópico.
- **Heterocigotos MUTYH**: colonoscopia c/ 5 años desde los 40 años o 10 años antes de la edad del familiar de 1º grado en el momento del diagnóstico.
- **Poliposis gástrica**: EGD c/ 6 meses – 5 años (según carga de adenomas) desde los 20-25 años. EGD anual si pólipos grandes o neoplásicos.
- **Poliposis de intestino delgado**: EGD c/ 6 meses – 5 años según carga de adenomas duodenales y c/ 2 años a partir de los 20-25 años. Considerar videocápsula, RMN/TC según extensión de la enfermedad.
- **Cáncer de tiroides**: palpación + ecografía + PAAF c/ 2-5 años a partir de los 18-20 años.
- **Hepatoblastoma**: EF + ecografía + AFP c/ 3-6 meses durante los primeros 5 años de la vida.

CM: cáncer de mama; CO: cáncer de ovario; PAF: poliposis adenomatosa familiar; AD: autosómica dominante; SL: síndrome de Lynch; CCR: carcinoma colorrectal; PAC: poliposis adenomatosa colónica.

