



## EL CÁNCER HEREDITARIO EN MUJERES

**Rafael Morales Chamorro**

Hospital de Alcázar de San Juan  
rmchamorro@sescam.jccm.es

**Isabel Chirivella González**

Hospital Clínico Universitario de Valencia  
chirivella\_isa@gva.es

**Gemma Llort Pursals**

Corporació Sanitaria Parc Taulí  
gemllort@yahoo.es

**Ana Beatriz Sánchez Heras**

Hospital General Universitario de Elche  
sanchez\_ana@gva.es

## HEREDITARY CANCER IN WOMEN

**Raquel Serrano Blanch**

Hospital Reina Sofía  
rsblanch@hotmail.com

**Alexandre Teule Vega**

Hospital Duran i Reynals  
ateule@iconcologia.net

**Carmen Guillén Ponce**

Hospital Universitario Ramón y Cajal  
carmenguillenponce@gmail.com

**Begoña Graña Suárez**

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña  
begona.grana.suarez@sergas.es

**Cómo citar este artículo/Citation:** Morales Chamorro, R.; Chirivella González, I.; Llort Pursals, G.; Sánchez Heras, A. B.; Serrano Blanch, R.; Teule Vega, A.; Guillén Ponce, C.; Graña Suárez, B. (2015). "El cáncer hereditario en mujeres". *Arbor*, 191 (773): a238. doi: <http://dx.doi.org/10.3989/arbtor.2015.773n3008>

**Copyright:** © 2015 CSIC. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution-Non Commercial (by-nc) Spain 3.0.

Recibido: 9 diciembre 2014. Aceptado: 24 abril 2015.

**RESUMEN:** La mayoría de los casos de cáncer son esporádicos, entre un 20-30% presentan agregación familiar, mientras que solo el 5 -10% son de carácter hereditario. Las familias e individuos en los que se sospecha que padecen cáncer hereditario deben someterse a un proceso de asesoramiento genético, que es de gran importancia para la prevención y detección temprana de tumores malignos. Los síndromes más frecuentes de cáncer hereditario son el síndrome de mama-ovario hereditario, la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Lynch. El diagnóstico genético facilita realizar una estimación de los riesgos de desarrollar diferentes cánceres, permitiendo tomar decisiones de vigilancia y preventivas que reducen estos riesgos. El objetivo final es reducir la mortalidad por cáncer mediante el diagnóstico precoz y la prevención.

**PALABRAS CLAVE:** BRCA1; BRCA2; cáncer colorrectal; cáncer de endometrio; cáncer hereditario; cáncer de mama; cáncer de ovario; consejo genético; genes reparadores; síndrome de Lynch.

**ABSTRACT:** Most cases of cancer are sporadic, whereas 5-10% are hereditary and about 20-30% of cancers tend to cluster in families. Families and individuals who are suspected of suffering from hereditary cancer need to undergo a process known as genetic counseling, which is of considerable importance in the prevention and early detection of malignant tumours. The most common hereditary cancer syndromes are: hereditary breast-ovarian cancer syndrome, familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. Genetic diagnosis allows clinicians to estimate the risks of developing different cancers in order to make decisions over surveillance and prophylactic surgery to reduce these risks. The ultimate goal is to reduce cancer mortality through early diagnosis and prevention.

**KEYWORDS:** BRCA1; BRCA2; breast cancer; colorectal cancer; endometrial cancer; genetic counsel; hereditary cancer; Lynch syndrome; ovarian cancer; repair genes.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Cáncer hereditario y asesoramiento genético

El cáncer es una enfermedad de causa multifactorial en la que intervienen tanto factores ambientales como genéticos. La mayoría de los casos de cáncer son esporádicos mientras que el 5-10% son de carácter hereditario y entre un 20-30% presentan agregación familiar (Hampel *et al.*, 2004). Las familias e individuos en los que se sospecha que padecen cáncer hereditario, deben ser informadas mediante un proceso conocido como asesoramiento o consejo genético. En una consulta de asesoramiento genético se recoge la historia personal y familiar, se informa del riesgo de padecer cáncer y de las posibilidades de transmitirlo a los descendientes, se indica la necesidad de realizar (o no) un estudio genético, y finalmente se establecen estrategias específicas de prevención primaria (como la cirugía reductora de riesgo) y/o secundaria (como el seguimiento periódico). Todo ello es de gran importancia para la prevención y detección temprana de tumores malignos.

El asesoramiento genético debe realizarse por personal cualificado con formación específica. En el diagnóstico y seguimiento de pacientes y familias en riesgo de padecer cáncer hereditario es imprescindible la colaboración multidisciplinar entre diferentes especialistas y profesionales sanitarios con el objeto de llevar a cabo protocolos de actuación adecuados (Lastra-Aras *et al.*, 2013).

### 1.2. Criterios de derivación a unidades de consejo genético

Los criterios clínicos que nos deben alertar sobre la posibilidad de estar ante un paciente o familia en riesgo de padecer cáncer familiar o hereditario son:

1. Varios familiares directos en la misma rama familiar afectados del mismo cáncer o tumores relacionados (esta es la causa más frecuente de consulta).
2. Edad precoz de aparición del tumor.
3. Aparición de varios tumores malignos en el mismo individuo.
4. Afectación bilateral de órganos pares como en el cáncer de mama o renal bilateral.
5. Existencia de varios focos tumorales (multifocalidad) en el mismo órgano.
6. Diagnóstico de tumores poco frecuentes.

7. Defectos o anomalías congénitas asociadas.

Los individuos que presenten una o más de estas características, deben ser remitidos a una unidad especializada en cáncer familiar o hereditario para su valoración.

Tal y como veremos a continuación, los síndromes más frecuentes de cáncer hereditario, y que suponen más del 90% de las consultas son: el síndrome de mama-ovario hereditario, la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Lynch (Graña *et al.*, 2011).

## 2. CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

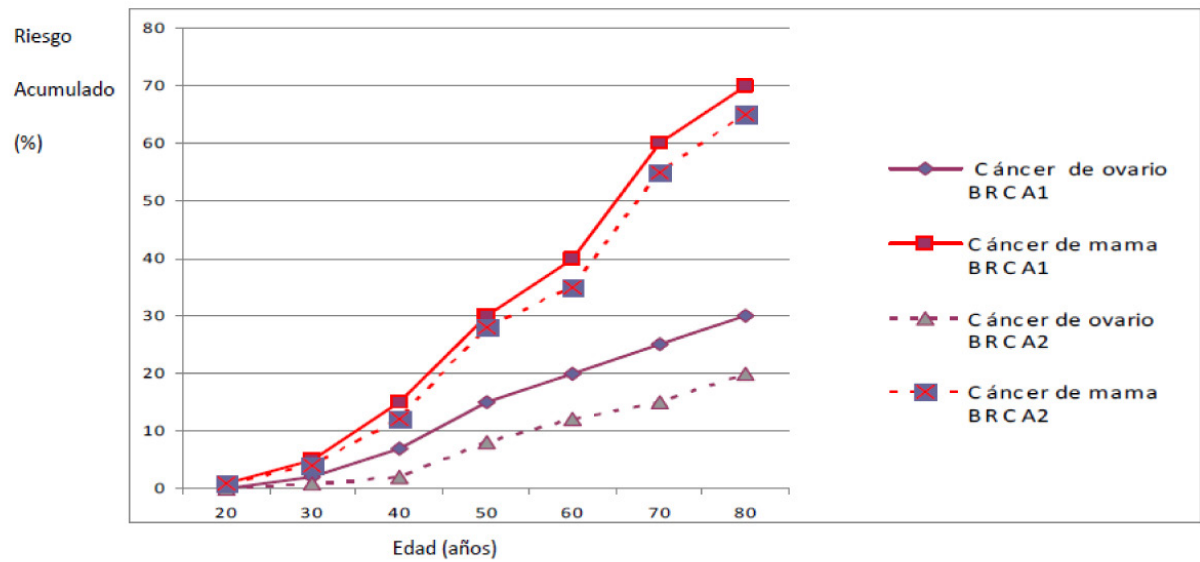
Se han identificado genes de susceptibilidad al cáncer de mama (CM) que según su frecuencia en la población y el riesgo que confieren pueden agruparse en alelos (formas alternativas de un gen) de penetrancia alta (muy infrecuentes), moderada (infrecuentes) o baja (frecuentes). Hasta el momento, *BRCA1* y *BRCA2* son los genes de alta penetrancia que se asocian con una mayor proporción de casos de CM y cáncer de ovario (CO) hereditario. Existen otros síndromes de alta penetrancia, como el síndrome Li-Fraumeni, Cowden, Peutz-Jeghers y cáncer gástrico difuso hereditario, muy bien definidos a nivel clínico e identificados a nivel genético pero cuya contribución al CM hereditario es muy baja (<1-2%). Sin embargo, el panorama actual va a cambiar con los avances tecnológicos en secuenciación masiva paralela, y con la reciente introducción de paneles que analizan múltiples genes de predisposición hereditaria al cáncer, aunque se debe recordar que por el momento no existen recomendaciones y guías clínicas para su manejo y seguimiento.

### 2.1. Síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario asociado a mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*

Aproximadamente un 3-5% de los CM y un 10% de los CO se asocian a mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, responsables del síndrome del cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH). Las estimaciones de la penetrancia de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* son muy variables. Un reciente meta-análisis estima un riesgo acumulado de CM y CO a los 70 años de edad para portadoras de mutación de *BRCA1* del 57% y 40%, respectivamente. Para portadoras de mutación de *BRCA2*, las estimaciones de penetrancia son del 49% para CM y 18% para CO (Chen y Parmigiani, 2007) (Figura 1).

Se han estudiado las características histopatológicas de las neoplasias de mama en portadoras de mutación en los genes *BRCA1/2*. Las neoplasias de mama

**Figura 1.** Riesgo acumulado de padecer cáncer de mama y ovario en portadoras de mutación en *BRCA1* y *BRCA2*



en *BRCA1* tienden a ser de alto grado, p53 positivas, con tinción positiva para citoqueratinas basales, y además, con frecuencia presentan un perfil inmunohistoquímico triple negativo (no expresan receptores de estrógeno ni de progesterona, ni la oncoproteína HER-2). La tasa de detección de mutaciones en *BRCA1* en pacientes con un CM triple negativo varía entre el 9-28%, dependiendo de los criterios de selección de las pacientes, pudiendo ser superior en pacientes con edad joven al diagnóstico y/o con historia familiar de CM (Fostira *et al.*, 2012). Sin embargo, los CM asociados a mutaciones en *BRCA2* y los que aparecen en personas con fuerte agregación familiar de cáncer de mama pero sin identificarse una mutación en *BRCA1* ni *BRCA2* (BRCAX) representan un grupo heterogéneo de neoplasias sin un fenotipo específico.

**2.2. Criterios de selección para el estudio de los genes *BRCA1* y *BRCA2***

Los criterios de selección para indicar el estudio de los genes *BRCA1* y *BRCA2* pueden diferir en función de la guía clínica que consultemos, aunque suelen ser bastante similares, y la mayoría de ellos comparten unas tasas de detección de mutaciones, que suelen ser de al menos el 10%. Estos criterios deben ser revisados y modificados periódicamente en función de la evidencia y conocimientos científicos que se vayan adquiriendo (Tabla 1).

**2.3. Estrategias reductoras de riesgo en portadoras de mutación en los genes *BRCA1* y *BRCA2***

Durante la última década se han publicado numerosos estudios que investigan la eficacia de las diferentes estrategias preventivas en portadoras de mutación, como la prevención primaria (principalmente mediante quimioprevención y cirugías reductoras de riesgo) y las estrategias de prevención secundaria dirigidas a la detección precoz del CM y CO con el objetivo de mejorar el pronóstico de la enfermedad.

**2.3.1. Cribado del cáncer de mama**

En portadoras de mutación en *BRCA1/2* se recomienda iniciar el cribado del CM mediante resonancia magnética mamaria anual a partir de los 25 años. A partir de los 30 años se valora añadir mamografía anual. Los resultados falsos negativos de la mamografía se han asociado con la elevada densidad mamaria a edades jóvenes y a las características radiológicas de las neoplasias en portadoras de mutación en los genes *BRCA1/2* (bordes bien delimitados por un crecimiento expansivo y/o ausencia de calcificaciones, en neoplasias de rápido crecimiento). Estudios prospectivos comparativos han demostrado una mayor sensibilidad de la resonancia mamaria magnética (77-94%) comparado con la mamografía (33-59%) en la detección del CM en portadoras de mutación. La sensibilidad de la ecografía en este grupo de alto ries-

**Tabla 1.** Criterios de selección de estudio de los genes *BRCA1* y *BRCA2*

Independientemente de la historia familiar si:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujer con CM y CO sincrónico o metacrónico.</li> <li>- CM &lt;30 años.</li> <li>- CM bilateral &lt;40 años.</li> <li>- CO epitelial de alto grado (o cáncer de trompa de Falopio o primario de peritoneo).</li> </ul>
2 ó más familiares directos con una combinación de cualquiera de las siguientes características de alto riesgo:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- CM bilateral + otro CM &lt;50 años.</li> <li>- CM en el varón.</li> <li>- CM + CO o cáncer de trompa de Falopio o primario de peritoneo.</li> <li>- ≥2 CO a cualquier edad.</li> <li>- Ambos casos diagnosticados antes de los 50 años.</li> </ul>
3 ó más familiares directos con CM y/o CO:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 3 CM + CO.</li> <li>- ≥ 3 CM.</li> </ul>
CM triple negativo:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosticado &lt;50 años.</li> <li>- Independientemente de la edad al diagnóstico: <ul style="list-style-type: none"> <li>* Si historia familiar de CM/CO y/o</li> <li>* Si histología de cáncer medular.</li> </ul> </li> </ul>

CM: cáncer de mama; CO: cáncer de ovario.

go es similar al de la mamografía (33-65%) (Kriege *et al.*, 2004; Leach *et al.*, 2005; Warner *et al.*, 2004). No tenemos todavía evidencia de cuál es el método de cribado óptimo en mujeres de alto riesgo, especialmente a edades jóvenes entre los 25-30 años, en los que la mamografía puede asociarse con una menor sensibilidad y un mayor riesgo de irradiación. Se está investigando cuáles son la modalidad de imagen y los intervalos de cribado más apropiados.

### 2.3.2. Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP)

Considerando que tanto el cribado del CO no es eficaz para el diagnóstico precoz de esta neoplasia ginecológica, como el mal pronóstico asociado a esta enfermedad en etapas avanzadas, actualmente se recomienda la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP) a mujeres portadoras de mutación en los genes *BRCA1/2* después de haber completado sus deseos gestacionales. Resultados de un meta-análisis de 10 estudios en portadoras de mutación, demuestran una reducción del 80% del riesgo de padecer cáncer tubárico o de ovario tras realizar una SOBP (Rebbeck, Kauff y Domchek, 2009). Además la SOBP reduce el riesgo de CM en aproximadamente un 50%, aunque resultados de un estudio de cohorte prospectivo sugieren que la SOBP puede asociarse con una mayor reducción del riesgo de CM para *BRCA2* si se compara con *BRCA1* (Kauff *et al.*, 2008).

Metcalfe *et al.* han analizado el impacto de la SOBP en la supervivencia después del diagnóstico de una neoplasia de mama en portadoras de mutación. En su estudio incluyeron a 676 mujeres con un seguimiento de 12,5 años, y observaron una reducción del 40% en la mortalidad en todas las pacientes, pero al comparar los resultados entre *BRCA1* y *BRCA2*, se observó un beneficio significativo solo en portadoras de mutación de *BRCA1*, pero no de *BRCA2*. También se observó beneficio en la supervivencia en mujeres con neoplasias de mama receptor estrogénico negativo y no hubo efecto por la edad al diagnóstico ni por haber recibido o no quimioterapia (Metcalfe *et al.*, 2014b).

No conocemos cuál es la edad óptima para realizar la SOBP, aunque los estudios realizados sugieren que el beneficio es superior si se realiza antes de los 40 años y no se observa una reducción significativa del riesgo de CM si se realiza a partir de los 50 años. En general, se recomienda realizar la SOBP entre los 35-40 años, aunque siempre habrá que individualizar en función del deseo gestacional, de cuál es el gen mutado, de la historia familiar y personal, y otros factores de morbilidad que puedan estar asociados en cada paciente. Se recomienda un estudio anatomopatológico minucioso de los ovarios y de las trompas tras la intervención dada la posibilidad de tumores ováricos primarios ocultos.

### 2.3.3. Mastectomía bilateral profiláctica

Los resultados de los principales estudios que comparaban la mastectomía profiláctica con el cribado sugirió que la mastectomía bilateral profiláctica reduce el riesgo de CM en un 90% en mujeres portadoras de mutación en *BRCA1* y *2*, aunque sin evidencia de que esto se traduzca en un beneficio en la supervivencia (Hartmann *et al.*, 2001). Un estudio reciente que incluye 390 mujeres portadoras de mutación con CM estadio I o II, de las que 181 se realizaron mastectomía de la mama contralateral, sugiere que las mujeres portadoras de mutación tratadas con mastectomía bilateral era menos probable que fallecieran por CM que las mujeres que se habían tratado con mastectomía unilateral. Los autores concluyeron que por el pequeño número de eventos en esta cohorte era necesario realizar más estudios que permitieran confirmar estos resultados (Metcalf *et al.*, 2014a). En un 2,7-3% de las mastectomías se detecta enfermedad oculta maligna en la mama, por lo que es necesario un estudio de imagen previo a la cirugía y un estudio histológico cuidadoso.

### 2.3.4. Quimiopreención del cáncer de mama

Los datos disponibles actualmente de quimiopreención con tamoxifeno son muy limitados en portadoras de mutación. Sin embargo, en pacientes con una neoplasia de mama unilateral, que conservan la mama contralateral intacta y no se han sometido a SOBP, se estima que tienen un riesgo de CM contralateral del 40% a 10 años. En dos estudios se ha observado que el tamoxifeno es eficaz para reducir el riesgo de CM contralateral (CMC) en portadoras de mutación en *BRCA1* y *2*. En el estudio caso-control de Narod *et al.*, se incluyeron 538 mujeres portadoras de mutación en *BRCA*, el tratamiento con tamoxifeno se asoció con una reducción del 50% del riesgo de CMC (Narod *et al.*, 2000). Gronwald *et al.* compararon 285 portadoras con CM bilateral y 751 con CM unilateral para determinar el efecto de tamoxifeno en el CMC (Kauff *et al.*, 2008; Metcalf *et al.*, 2014b). El tamoxifeno fue igual de efectivo para *BRCA1* que para *BRCA2*, pero no añadía efecto protector para el CMC en pacientes que ya habían realizado la salpingo-oo-forectomía bilateral (Gronwald *et al.*, 2006). Los inhibidores de la aromatasa y raloxifeno son fármacos prometedores en la quimiopreención del CM, pero no tenemos datos en pacientes portadoras de mutación de *BRCA1/2*.

## 3. CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO

El cáncer de colon, o colorrectal (CCR), es el segundo tipo de tumor más frecuente por incidencia (14,9%) y mortalidad (15,2%) en la mujer, por detrás del cáncer de mama (Ferlay *et al.*, 2013), aunque es menos frecuente que en el hombre, lo que sugiere un posible efecto protector de las hormonas femeninas (Barzi *et al.*, 2013). Existe variaciones en su incidencia según la raza y los estilos de vida, siendo los factores de riesgo más importantes la edad, los factores ambientales, y los factores genéticos.

### 3.1. Clasificación de los síndromes de cáncer colorrectal hereditario

El riesgo vital acumulado poblacional de padecer cáncer colorrectal es del 5-6%, que aumenta al 20% cuando hay un familiar de primer grado, o varios de segundo grado afectos. Este riesgo se eleva hasta un 80-100% en síndromes de predisposición hereditaria como el síndrome de Lynch o la poliposis adenomatosa familiar (Giardiello *et al.*, 2014). Estos cuadros se clasifican por la presencia de un gran o escaso número de pólipos adenomatosos (Tabla 2).

### 3.2. Síndrome de Lynch (SL)

#### 3.2.1. Etiología del síndrome de Lynch

También conocido como cáncer hereditario de colon no polipósico, es el cuadro más frecuente y corresponde al 2-5% de los casos de cáncer colorrectal (Giardiello *et al.*, 2014) siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante. Está causado por la mutación en línea germinal en un alelo de alguno de los genes reparadores del sistema de reparación de despareamientos del ADN (*Mismatch Repair System* o MMR): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, y deleciones del gen *EPCAM* que silencian a *MSH2*. El sistema MMR es muy importante en la homeostasis celular. De forma habitual se producen 1-2 mutaciones en cada replicación del ADN y si el sistema MMR no funciona, las mutaciones pueden oscilar entre 100-1000. Los genes más afectados son los que tienen secuencias de nucleótidos repetitivos, microsatélites, en regiones codificantes, produciéndose lo que se denomina Inestabilidad de Microsatélites (IMS). La IMS se observa en >60% de los tumores de pacientes con SL, su presencia sugiere un defecto del sistema MMR, si bien está presente en el 15% de los CCR esporádicos. Mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) usando anticuerpos monoclonales, se puede detectar la presencia o ausencia de las proteínas de los genes MMR en el tejido tumoral,



**Tabla 2.** Principales síndromes del cáncer colorrectal hereditario

Síndrome	Gen
<b>Escasos pólipos</b>	
Síndrome de Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>
<b>Pólipos adenomatosos</b>	
Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i>
Poliposis adenomatosa asociada a <i>MYH</i>	<i>MUTYH</i>
<b>Pólipos hamartomatosos</b>	
Síndrome Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>
Síndrome poliposis juvenil familiar	<i>SMAD4, BMPR1A</i>
Síndrome poliposis mixta hereditaria	desconocido
Pólipos hiperplásicos	desconocido

lo que ayudaría a identificar la posible alteración genética (Rustgi, 2007). Tanto la IMS como la IHQ de proteínas reparadoras nos permiten realizar el cribado del SL en muestra tumoral previo a valorar el estudio en línea germinal de genes reparadores.

### 3.2.2. Expresión clínica del síndrome de Lynch

El cáncer colorrectal se desarrolla sobre adenomas con patrón vellosos, alto grado de displasia y progresión rápida a carcinoma, de predominio en colon proximal o derecho. Son tumores indiferenciados, de tipo medular, con infiltración linfocitaria tipo Crohn, y diferenciación mucinosa o células en anillo de sello. Suelen tener mayor supervivencia que los casos esporádicos.

Otros tumores asociados al SL son el cáncer de endometrio, cáncer gástrico, CO, cáncer urotelial, cáncer de intestino delgado, gliomas y astrocitomas (síndrome de Turcot), cáncer de glándula sebácea de piel y queratoacantomas (síndrome de Muir-Torre), cáncer de páncreas y cáncer hepatobiliar. El desarrollo de los tumores asociados al SL se produce a edad temprana, 20-10 años antes que los casos esporádicos, pudiendo aparecer múltiples tumores en un mismo individuo. Existen portadores de mutaciones bialélicas, con lesiones cutáneas similares a las de la neurofibromatosis tipo 1, y además cánceres hematológicos en la infancia (Lynch *et al.*, 2009). Análisis de coste-efectividad muestran el beneficio de realizar estudios genéticos para detección de SL (Snowsill *et al.*, 2014).

### 3.2.3. Seguimiento recomendado en el síndrome de Lynch para el cáncer colorrectal

Estudios en pacientes con SL demuestran que el seguimiento con colonoscopias periódicas detecta precozmente el cáncer colorrectal o adenomas. La incidencia de cáncer colorrectal es inferior en individuos seguidos con colonoscopia, así como las tasas de mortalidad. La secuencia adenoma-carcinoma está acelerada en portadores de mutaciones de los genes MMR. Los expertos recomiendan que el intervalo entre colonoscopias no supere los dos años. Varios estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal antes de los 25 años es bajo. Se aconseja comenzar el seguimiento entre los 20-25 años. Las guías europeas aconsejan que la decisión del límite superior de edad de seguimiento se tome de manera individualizada (Vasen *et al.*, 2013). La guía americana recomienda realizar una colonoscopia cada 1-2 años, comenzando entre los 20 y 30 de edad y anualmente después de los 40 años, o alternativamente cada 1-2 años, comenzando a los 25 años, o 5 años antes de la edad del primer diagnóstico de cáncer en la familia (Giardiello *et al.*, 2014). En España las recomendaciones más generalizadas son: una colonoscopia cada 2 años desde los 25 años (o 5 años antes del caso más joven diagnosticado en la familia), pasando a ser anual a partir de los 40 años (Graña *et al.*, 2011).

### 3.2.4. Quimioprevención del cáncer colorrectal

En pacientes con SL, el ácido acetil-salicílico a una dosis de 600 mg/día ha demostrado tener un efecto beneficioso ya que disminuye en más de un 50% el

riesgo de aparición de nuevos cánceres colorrectales, efecto que se mantiene hasta 5 años tras la interrupción del tratamiento. Actualmente está en estudio si con menor dosis (y por tanto menores efectos secundarios) se puede obtener el mismo beneficio (Burn *et al.*, 2011).

### 3.2.5. Cirugía reductora de riesgo para cáncer colorrectal

Los pacientes con SL tienen mayor riesgo de presentar segundos CCR, sincrónicos o metacrónicos, a los 10 años. Cuando se realiza colectomía parcial siempre se debe explorar el colon restante. En pacientes con diagnóstico de cáncer de colon previo, el tratamiento de elección es la colectomía con anastomosis ileorrectal (Giardiello *et al.*, 2014).

### 3.3. Poliposis adenomatosa familiar (PAF)

Es una enfermedad infrecuente con una incidencia de 1 caso por 10.000-20.000 habitantes. Se caracteriza por la aparición de numerosos pólipos adenomatosos gastrointestinales en la segunda década de la vida y por el desarrollo de cáncer colorrectal en prácticamente el 100% de los casos si no se realiza ninguna medida reductora de riesgo. Según el gen responsable hay dos formas de herencia: autosómica dominante con penetrancia superior al 95% asociada al gen *APC*, y una forma autosómica recesiva (30% de los casos), fundamentalmente asociada a *MUTYH* (Nielsen *et al.*, 2007). Clínicamente existen dos variedades, en función del número y densidad diferente de pólipos: más de 100 pólipos es la forma clásica de la PAF (predominio en colon izquierdo), y entre 20-100 la forma atenuada, esta última de aparición más tardía (tercera o cuarta década) y localización proximal (predominio en colon derecho).

#### 3.3.1. Manifestaciones clínicas de la poliposis adenomatosa familiar

La PAF se asocia a manifestaciones extracolónicas de frecuencia heterogénea y variable, incluso dentro de una misma familia, como osteomas (mandíbula y cráneo), anomalías dentales (dientes supernumerarios), quistes epidérmicos y fibromas, tumores desmoides, lesiones neoplásicas digestivas y extradigestivas (adenomas en el duodeno que malignizan en el 4-12% de los casos, pólipos gástricos benignos, cáncer gástrico ~0,5%, cáncer de páncreas ~2%, hepatoblastoma infantil ~1,6%, cáncer papilar de tiroides ~2%, meduloblastoma <1%), hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina sin repercusión funcio-

nal). El síndrome de Gardner es una forma de PAF clásica que se asocia a osteomas, tumores desmoides, quistes epidérmicos y anomalías dentales. Cuando la PAF se acompaña de tumores del sistema nervioso central, especialmente meduloblastomas, se conoce como síndrome de Turcot (cáncer de colon y tumor de SNC). Sin embargo, este síndrome no es exclusivo de pacientes con mutaciones del gen *APC*. También se han descrito tumores del SNC (generalmente glioblastomas) en pacientes con SL.

#### 3.3.2. Seguimiento y tratamiento de las manifestaciones colónicas de la poliposis adenomatosa familiar

La estrategia eficaz para los pacientes con PAF clásica incluye sigmoidoscopia flexible bienal comenzando a los 10-15 años seguida de colonoscopia periódica, colectomía o proctocolectomía profilácticas cuando se detectan pólipos (Vasen *et al.*, 2008). El momento de su realización y el tipo de cirugía son controvertidos. En general, se acepta que la colectomía puede realizarse con seguridad una vez transcurrida la pubertad y solo debe hacerse antes en los casos en que el tamaño y la histología de los pólipos lo aconsejen. El momento para plantear la colectomía es cuando no se puede asegurar un adecuado control endoscópico de los pólipos (número importante mayores de 5 mm o adenomas con alto grado de displasia). El seguimiento endoscópico del colon implica que en el momento en que se identifiquen pólipos adenomatosos se realizarán colonoscopias anuales hasta el momento de la cirugía.

En familias con formas atenuadas se recomienda un protocolo de vigilancia diferente, ya que la edad media de desarrollo de cáncer está alrededor de los 55 años y nunca se observan por debajo de los 20 años. Se recomienda iniciar la vigilancia a los 18-20 años. Debido a la predilección del colon derecho por los pólipos, se debe realizar con colonoscopia total. Tras la colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal, realizar una rectoscopia cada 6-12 meses, según los hallazgos. En los casos seleccionados puede ofrecerse un tratamiento como sulindac o celecoxib para reducir el número de pólipos, aunque ello no permite obviar el cribado. Tras la colectomía total con reservorio ileoanal, realizar ileoscopia cada 1-3 años en función de que exista o no transformación adenomatosa.

#### 3.3.3. Quimioprofilaxis

Sulindac (antiinflamatorio no esteroideo) ha demostrado una reducción >50% del número de adenomas colorrectales tanto en colon como en recto re-

manente postcirugía, pero no previene el desarrollo de adenomas en la PAF. Celecoxib (antiinflamatorio no esteroideo) mostró reducción del 28% en el número de adenomas colorrectales y duodenales. Los problemas cardiovasculares derivados de su uso han impedido un mayor desarrollo clínico. Tienen un papel de terapia adyuvante a la cirugía junto a la correcta vigilancia endoscópica en pacientes con pólipos residuales. Nunca es una alternativa a la cirugía. Deben emplearse solo en pacientes seleccionados y sin patología cardiovascular destacable.

### 3.4. Síndrome de Peutz-Jeghers

Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos gastrointestinales e hiperpigmentación mucocutánea en máculas o manchas. Este síndrome tiene una incidencia de 1 en 120.000, con penetrancia cercana al 100%. Su herencia es autosómica dominante, el gen implicado es *STK11*. Los pólipos pueden causar obstrucción y sangrado con anemia secundaria. La densidad de los pólipos es mayor en el yeyuno, seguida del íleon, y del duodeno. Pueden aparecer en otras partes del tracto gastrointestinal, incluido el estómago y el intestino grueso. También son frecuentes los adenomas gastrointestinales. La edad al diagnóstico de los pólipos es variable, con una mediana de 10 años. Las máculas son raras al nacimiento y más pronunciadas a los 5 años, aunque pueden palidecer en la pubertad o en la edad adulta. Los niños a menudo presentan máculas azul oscuro o marrones alrededor de la boca, mucosa bucal, ojos, orificios nasales, área perianal y dedos. Histológicamente son acúmulos de melanocitos en la unión dermo-epidérmica, con un incremento de melanina en las células basales.

También pueden presentar tumores gonadales: en mujeres tumores de los cordones sexuales, que pueden ser bilaterales, multifocales y pequeños, con curso más benigno que en la población general y tumores mucinosos de ovarios y trompas de Falopio. En hombres, ocasionalmente se desarrollan tumores de las células de Sertoli de los testículos. Las neoplasias se tratan de manera convencional como en los casos esporádicos. El seguimiento del colon se hace mediante colonoscopia cada 2-3 años desde la adolescencia (Giardiello *et al.*, 2000).

### 3.5. Síndrome de Cowden (SC)

Se caracteriza por la aparición de múltiples hamartomas, y alto riesgo de desarrollar tumores benignos y malignos de tiroides, mama, y endometrio. La incidencia es de 1 en 200.000 con una penetrancia cer-

cana al 100%, su herencia es autosómica dominante y el gen implicado es *PTEN*. El riesgo vital acumulado de cáncer colorrectal se estima que es del 9%, empezando al final de la cuarta década de la vida. El síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley, también provocado por mutación en el gen *PTEN*, produce retraso mental (50%), miopatía proximal (60%), hiperextensibilidad, pectus excavatum y escoliosis (50%) y puede dar lugar al mismo espectro de cánceres que en los individuos con SC. Los pólipos intestinales son sintomáticos. Se recomienda colonoscopia basal a partir de los 35 años, o 5-10 años antes del caso más joven diagnosticado en la familia y con una frecuencia según el número y tipo de pólipos detectados (Heald *et al.*, 2010).

### 3.6. Poliposis juvenil familiar

Se caracteriza por la presencia de pólipos gastrointestinales de tipo "juvenil", hamartomatosos, en 20-50% de casos con historia familiar y patrón de herencia autosómico dominante y penetrancia variable. La edad media de inicio es 18 años. Puede asociarse a anomalías congénitas como malrotación intestinal, alteraciones genitourinarias y defectos cardíacos. La mayoría de los pólipos se localizan en el recto y sigma y se postula que el microambiente estromal alterado es el que favorece la malignización epitelial. El riesgo relativo de padecer cáncer colorrectal es del 34% y la edad media de diagnóstico los 43 años (Brosens *et al.*, 2007). Hay varios genes implicados: *SMAD4*, *BMPR1A*. El seguimiento es mediante colonoscopia anual desde la adolescencia y si no hay pólipos, cada 2-3 años. El tratamiento es igual al de otras poliposis, según hallazgos.

## 4. CÁNCER DE ENDOMETRIO HEREDITARIO

Estudios epidemiológicos han demostrado un mayor índice de cáncer de endometrio en familiares de primer grado con diagnóstico de cáncer de endometrio, indicando que madres y hermanas de pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio presentan un riesgo relativo de 2,7 veces superior a la población general. Aproximadamente un 5,1% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio reportan un antecedente familiar de primer grado diagnosticado de cáncer de endometrio.

Tres grandes síndromes hereditarios incluyen la predisposición hereditaria a desarrollar cáncer de endometrio: el síndrome de Lynch, el síndrome de CMOH y el síndrome de Cowden.



#### 4.1. Síndrome de Lynch

El cáncer de endometrio ha sido identificado como el tumor extracolónico más frecuente en familias con SL. En más del 50% de las mujeres que padecen este síndrome, el cáncer de endometrio es el primer tumor que se diagnostica, antes que el cáncer colorrectal. El riesgo acumulado a lo largo de la vida de padecer cáncer de endometrio en la población general es del 3%, frente a un riesgo del 30-71% en aquellas mujeres diagnosticadas de síndrome de Lynch. En familias diagnosticadas de SL, la mediana de edad al diagnóstico de cáncer de endometrio es de 46 a 54 años, comparado con la mediana de edad de 60 años en la población general. Aquellas mujeres portadoras de mutación deletérea en línea germinal en *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2* desarrollan cáncer de endometrio en un 57-66%, un 21%, un 17-44% y un 15%, respectivamente (Lynch *et al.*, 2009; Vasen *et al.*, 2013).

La mayoría de los cáncer de endometrio asociados al SL son diagnosticados en estadios precoces, con un pronóstico favorable y una supervivencia global a 5 años similar a los cáncer de endometrio esporádico (88% versus 82%).

En mujeres jóvenes (<60 años de edad) afectas de un cáncer de endometrio, aun en ausencia de antecedentes familiares oncológicos, disponemos cada vez de más datos que apoyan realizar las pruebas de cribado molecular del SL en una muestra de cáncer endometrial mediante inmunohistoquímica de expresión de proteínas reparadoras y/o IMS.

Cualquier mujer afecta de SL es recomendable que consulte con su médico responsable ante cualquier sangrado vaginal anormal (sangrado entre períodos, períodos muy abundantes, y prolongados) o cualquier sangrado vaginal post menopausia. En relación con el seguimiento, actualmente no hay evidencia científica suficiente que avale claramente su utilidad en afectas de SL, pero hasta el momento se suele recomendar un seguimiento ginecológico intenso anual en mujeres asintomáticas diagnosticadas de SL. Este cribado consiste en exploración ginecológica, ecografía transvaginal, CA-125 y biopsia o aspirado endometrial. El seguimiento se realizará anualmente, iniciándose a los 30-35 años o 5-10 años antes de la edad del familiar más joven diagnosticado de cáncer (Koornstra *et al.*, 2009).

En casos seleccionados se puede recomendar cirugía ginecológica reductora de riesgo. Aunque la extirpación del útero, ovarios y anejos (histerectomía total más salpingo-ooforectomía bilateral) es efectiva en la

prevención del desarrollo de cáncer de endometrio y cáncer de ovario en mujeres diagnosticadas de SL, no se ha demostrado que esto tenga un beneficio en la supervivencia. Este tipo de cirugía preventiva se podría plantear en aquellas mujeres que ya hayan satisfecho sus deseos genésicos (Schmeler *et al.*, 2006).

#### 4.2. Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

El riesgo de padecer cáncer de endometrio en mujeres portadoras de mutación *BRCA* es contradictorio. Se explica un mayor riesgo (RR= 2,65) de carcinoma de endometrio por la administración de tamoxifeno, más que por la mutación germinal en sí.

#### 4.3. Síndrome de tumores hamartomatosos asociados al gen *PTEN* (PHTS)

El síndrome de tumores hamartomatosos asociados a *PTEN* engloba al síndrome de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, el síndrome de Proteus y el Proteus-Like. Las mutaciones deletéreas en línea germinal en *PTEN* presentan un riesgo de desarrollar cáncer de endometrio del 28%. Dicho riesgo justifica realizar un seguimiento ginecológico estricto, valorar la cirugía ginecológica reductora de riesgo en los casos seleccionados y, muy especialmente, consultar de manera precoz ante cualquier signo o síntoma de alarma.

### 5. CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO

Entre un 10 a un 15% de los casos de cáncer de ovario (fundamentalmente de estirpe epitelial) se consideran hereditarios. Forman parte de las dos entidades más frecuentes que ya hemos descrito con anterioridad: el síndrome de CMOH asociado a mutaciones en *BRCA1* y/o *BRCA2*, y el síndrome de Lynch asociado a mutaciones en los genes reparadores (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*). Con menor frecuencia también aparece en otros síndromes hereditarios como el síndrome de Peutz-Jeghers o el síndrome de Li-Fraumeni.

No hay signos específicos que alerten de manera temprana de la presencia de esta enfermedad. Se debe consultar si aparecen signos de distensión o inflamación del abdomen; dolor en la pelvis o en el abdomen; dificultad para ingerir alimentos o sensación precoz de plenitud al comer; síntomas urinarios como urgencia miccional (sensación constante de tener que orinar) o frecuencia (tener que orinar a menudo). Sin embargo, hay que conocer que estos síntomas también pueden ser causados por enfermedades benignas (no oncológicas) que no tengan ninguna relación con ningún cáncer.

En relación con el seguimiento, actualmente no hay evidencia científica suficiente que avale claramente su utilidad tanto en afectas de SL como del síndrome CMOH asociado a *BRCA1/2*. El cribado consiste en una exploración ginecológica, ecografía transvaginal, CA-125 (añadiendo biopsia endometrial en el caso de las afectas del SL). El seguimiento podría realizarse anualmente, iniciándose a los 30-35 años o 5-10 años antes de la edad del familiar más joven diagnosticado de cáncer en la familia.

Como ya hemos visto a lo largo de este capítulo la SOBP realizada a mujeres portadoras de mutación en los genes *BRCA1/2* tras completar sus deseos genésicos, es la medida más coste-efectiva, garantizando una reducción de al menos el 80% del riesgo de padecer cáncer de ovario o de trompa de Falopio (Rebbeck, Kauff y Domchek, 2009). En relación con las mujeres afectas de SL la SOBP, junto con la histerectomía total, es efectiva en la prevención pero no se ha demostrado que esto tenga un beneficio en la supervivencia (Schmeler *et al.*, 2006).

## 6. CONCLUSIÓN

Los síndromes de predisposición hereditaria a cáncer, repercuten en mayor proporción en las mujeres por afectación de los órganos reproductivos femeninos. La valoración de los antecedentes familiares es un primer paso para la identificación del síndrome e indicación del estudio genético. Las unidades de consejo genético en cáncer asesoran a la persona, y sus familiares, en este proceso diagnóstico. El diagnóstico genético permite hacer una estimación de los riesgos de desarrollar diferentes cánceres, permitiendo tomar decisiones de vigilancia y cirugías profilácticas que reducen estos riesgos.

Las medidas de seguimiento tienen como objetivo reducir la mortalidad por estas enfermedades mediante el diagnóstico precoz y la prevención, aunque no todas han demostrado su eficacia. Las cirugías reductoras de riesgo si han demostrado su eficacia, especialmente la SOBP en portadoras de mutación en *BRCA1* o *BRCA2*. Existen tratamientos de quimioprevención que pueden reducir la incidencia de los tumores, aunque no están exentos de efectos secundarios, por lo que deben ser valorados individualmente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Barzi, A., Lenz, A. M., Labonte, M. J. y Lenz, H. J. (2013). Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*, 19, 21, pp. 5842-5848. DOI: 1078-0432.CCR-13-0325 [pii]10.1158/1078-0432.CCR-13-0325.
- Brosens, L. A., van Hattem, A., Hylind, L. M., Iacobuzio-Donahue, C., Romans, K. E., Axilbund, J. *et al.* (2007). Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut*, 56, 7, pp. 965-967. DOI: gut.2006.116913 [pii]10.1136/gut.2006.116913.
- Burn, J., Gerdes, A. M., Macrae, F., Mecklin, J. P., Moeslein, G., Olschwang, S. *et al.* (2011). Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*, 378, 9809, pp. 2081-2087. DOI: S0140-6736(11)61049-0 [pii]10.1016/S0140-6736(11)61049-0.
- Chen, S. y Parmigiani, G. (2007). Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 11, pp. 1329-1333. DOI: 10.1200/jco.2006.09.1066.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C. *et al.* (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Workwide: IARC CancerBase n° 11 [en línea]. [Disponible en <http://globocan.iarc.fr>].
- Fostira, F., Tsilaidou, M., Papadimitriou, C., Pertesi, M., Timotheadou, E., Stavropoulou, A. V. *et al.* (2012). Prevalence of BRCA1 mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: implications for genetic screening selection criteria: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 134, 1, pp. 353-362. DOI: 10.1007/s10549-012-2021-9.
- Giardiello, F. M., Allen, J. I., Axilbund, J. E., Boland, C. R., Burke, C. A., Burt, R. W. *et al.* (2014). Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *American Journal of Gastroenterology*, 109, 8, pp. 1159-1179. DOI: ajg2014186 [pii]10.1038/ajg.2014.186.
- Giardiello, F. M., Brensinger, J. D., Tersmette, A. C., Goodman, S. N., Petersen, G. M., Booker, S. V. *et al.* (2000). Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*, 119, 6, pp. 1447-1453. DOI: S001650850078005X [pii].
- Graña, B., Lastra, E., Llorca, G., Brunet, J. e Isla, D. (2011). SEOM clinical guidelines for hereditary cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 13, 8, pp. 580-586. DOI: 1352 [pii]10.1007/s12094-011-0701-2.
- Gronwald, J., Tung, N., Foulkes, W. D., Offit, K., Gershoni, R., Daly, M. *et al.* (2006). Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *International Journal of Cancer*, 118, 9, pp. 2281-2284. DOI: 10.1002/ijc.21536.
- Hampel, H., Sweet, K., Westman, J. A., Offit, K. y Eng, C. (2004). Referral for cancer genetics consultation: a review and compilation of risk assessment criteria. *Journal of Medical Genetics*, 41, 2, pp. 81-91.
- Hartmann, L. C., Sellers, T. A., Schaid, D. J., Frank, T. S., Soderberg, C. L., Sitta, D. L. *et al.* (2001). Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 93, 21, pp. 1633-1637.

- Heald, B., Mester, J., Rybicki, L., Orloff, M. S., Burke, C. A. y Eng, C. (2010). Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*, 139, 6, pp. 1927-1933. DOI: S0016-5085(10)01004-8 [pii]10.1053/j.gastro.2010.06.061.
- Kauff, N. D., Domchek, S. M., Friebel, T. M., Robson, M. E., Lee, J., Garber, J. E. et al. (2008). Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 8, pp. 1331-1337. DOI: JCO.2007.13.9626 [pii]10.1200/JCO.2007.13.9626.
- Koornstra, J. J., Mourits, M. J., Sijmons, R. H., Leliveld, A. M., Hollema, H. y Kleibeuker, J. H. (2009). Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncology*, 10, 4, pp. 400-408. DOI: S1470-2045(09)70041-5 [pii]10.1016/S1470-2045(09)70041-5.
- Kriege, M., Brekelmans, C. T., Boetes, C., Besnard, P. E., Zonderland, H. M., Oudejijn, I. M. et al. (2004). Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *New England Journal of Medicine*, 351, 5, pp. 427-437. DOI: 10.1056/NEJMoa031759351/5/427 [pii].
- Lastra-Aras, E., Robles-Díaz, L., Guillen-Ponce, C., Alba, E. y Cruz, J. J. (2013). SEOM recommendations on the structure and operation of hereditary cancer genetic counseling units (HCGCUs). *Clinical and Translational Oncology*, 15, 1, pp. 20-25. DOI: 10.1007/s12094-012-0920-1.
- Leach, M. O., Boggis, C. R., Dixon, A. K., Easton, D. F., Eeles, R. A., Evans, D. G. et al. (2005). Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*, 365, 9473, pp. 1769-1778. DOI: S0140-6736(05)66481-1 [pii]10.1016/S0140-6736(05)66481-1.
- Lynch, H. T., Lynch, P. M., Lanspa, S. J., Snyder, C. L., Lynch, J. F. y Boland, C. R. (2009). Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical Genetics*, 76, 1, pp. 1-18. DOI: CGE1230 [pii]10.1111/j.1399-0004.2009.01230.x.
- Metcalfe, K., Gershman, S., Ghadirian, P., Lynch, H. T., Snyder, C., Tung, N. et al. (2014a). Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *British Medical Journal*, 348, pp. g226.
- Metcalfe, K., Lynch, H. T., Snyder, C. L., Foulkes, W., Tung, N. M., Kim-Sing, C. et al. (2014b). The impact of oophorectomy on survival after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *ASCO Meeting Abstracts*, 32, 15\_suppl, pp. 1507.
- Narod, S. A., Brunet, J. S., Ghadirian, P., Robson, M., Heimdal, K., Neuhausen, S. L. et al. (2000). Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet*, 356, 9245, pp. 1876-1881. DOI: S014067360003258X [pii].
- Nielsen, M., Hes, F. J., Nagengast, F. M., Weiss, M. M., Mathus-Vliegen, E. M., Morreau, H. et al. (2007). Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clinical Genetics*, 71, 5, pp. 427-433. DOI: CGE766 [pii]10.1111/j.1399-0004.2007.00766.x.
- Rebbeck, T. R., Kauff, N. D. y Domchek, S. M. (2009). Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 101, 2, pp. 80-87. DOI: djn442 [pii]10.1093/jnci/djn442.
- Rustgi, A. K. (2007). The genetics of hereditary colon cancer. *Genes and Development*, 21, 20, pp. 2525-2538. DOI: 21/20/2525 [pii]10.1101/gad.1593107.
- Schmeler, K. M., Lynch, H. T., Chen, L. M., Munsell, M. F., Soliman, P. T., Clark, M. B. et al. (2006). Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *New England Journal of Medicine*, 354, 3, pp. 261-269. DOI: 354/3/261 [pii]10.1056/NEJMoa052627.
- Snowsill, T., Huxley, N., Hoyle, M., Jones-Hughes, T., Coelho, H., Cooper, C. et al. (2014). A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome. *Health Technology Assessment*, 18, 58, pp. 1-406. DOI: 10.3310/hta18580.
- Vasen, H. F., Blanco, I., Aktan-Collan, K., Gopie, J. P., Alonso, A., Aretz, S. et al. (2013). Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*, 62, 6, pp. 812-823. DOI: gutjnl-2012-304356 [pii]10.1136/gutjnl-2012-304356.
- Vasen, H. F., Moslein, G., Alonso, A., Aretz, S., Bernstein, I., Bertario, L. et al. (2008). Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*, 57, 5, pp. 704-713. DOI: gut.2007.136127 [pii]10.1136/gut.2007.136127.
- Warner, E., Plewes, D. B., Hill, K. A., Causer, P. A., Zubovits, J. T., Jong, R. A. et al. (2004). Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *Journal of the American Association*, 292, 11, pp. 1317-1325. DOI: 10.1001/jama.292.11.1317292/11/1317 [pii].