

FUNDAMENTOS CLÍNICOS DEL CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER HEREDITARIO

Enrique Lastra, Beatriz Nieto, María García, Cristina Bayona, Eva Fonseca, Ana López, Blanca Hernando, Rosario Hernández, Carlos García-Girón.

Unidad de Consejo Genético, Servicio de Oncología Médica. Hospital General Yagüe.

Resumen

Describimos cómo se aplican a la asistencia sanitaria los conocimientos en cáncer hereditario dentro. El Consejo Genético es el proceso de información llevado a cabo en Unidades de Consejo Genético en las que se estima el riesgo individual de mutación y de cáncer, se realizan pruebas genéticas autorizadas mediante Consentimiento Informado, se entrega el resultado y se recomiendan medidas de seguimiento y reducción de riesgo. El test genético se ofrecerá si existe un gen susceptible de estudio, y es posible interpretar su resultado para ayudar al diagnóstico del síndrome hereditario así como para el manejo médico-quirúrgico del individuo en riesgo. Es imprescindible que se haga en el contexto del Consejo Genético antes y después de la prueba.

Palabras clave: Cáncer hereditario, consejo genético, Unidades de Consejo Genético, test genético.

Abstract

We describe the Genetic Counseling as the translation of the hereditary cancer knowledge to the clinical practice. Genetic counseling is a process for information, which takes place at the Genetic Counseling Units, where individual cancer risk and mutation risk are estimated, genetic tests are performed authorized through the Informed Consent Document, the genetic test's results are discussed, and screening and risk reducing strategies are recommended. The genetic test is offered when there is a suitable gene for the study, with meaningful results for the diagnosis of the hereditary syndrome and for the medical and surgical management of individuals at risk. It is essential that the genetic test be done within the Genetic Counseling before and after the test.

Key words: Hereditary cancer, genetic counseling, Genetic Counseling Units, genetic test.

INTRODUCCIÓN

A finales del siglo XIX se empezó a pensar que la herencia podía tener un papel importante en familias que concentraban gran cantidad de casos de cáncer a edades tempranas. Durante décadas, los familiares han expresado a los facultativos sus preocupaciones sobre el origen de los tumores en la familia, la probabilidad de padecerlos, y la posibilidad de detectarlos a tiempo o evitarlos. El descubrimiento de genes implicados en síndromes de cáncer hereditario, y el desarrollo de estrategias de cribado y prevención, han permitido a los clínicos ofrecer respuestas certeras a la cre-

ciente demanda de información sobre las neoplasias familiares.

Cuando se sospecha un síndrome de cáncer hereditario, el Consejo Genético (CG) es la herramienta adecuada para el asesoramiento médico. El CG constituye el proceso mediante el cual se comunica a una persona su riesgo de cáncer, la probabilidad de transmisión del riesgo a la descendencia, y la posibilidad de emprender medidas de diagnóstico precoz y profilaxis. Esta tarea implica una nueva orientación sanitaria del individuo que requiere, a menudo, de un apoyo psicológico para entender y soportar la información, las recomendaciones... y para ayudar en la toma de decisiones.

En las Unidades de Consejo Genético (UCG) se asiste a familias con alta carga tumoral en las que se adivina un patrón hereditario. En ellas se pretende identificar síndromes

Correspondencia:

Unidad de Consejo Genético
Servicio de Oncología Médica. Hospital General Yagüe
Avda. del Cid 96. 09005 Burgos
E-mail: enrique.lastra@telefonica.net y giron@hgv.es

con genes de predisposición a cáncer hereditario susceptibles de estudio, y aconsejar medidas eficaces de *screening* y prevención. Éstos son objetivos deseables de las UCG para facilitar el manejo clínico de las familias.

Las UCG pueden enmarcarse dentro de Clínicas de Cáncer Familiar (CCF), con participación especialista multidisciplinar. La misión de las CCF se extiende a velar por las recomendaciones, al asesoramiento en "otras" agregaciones familiares de neoplasias, a la participación en registros de cáncer, y a la promoción de estudios clínicos, genéticos y moleculares más amplios.

Un paso adelante en la labor de las CCF lo constituiría el desarrollo de programas de CG en cáncer hereditario para población de alto riesgo. El impacto en salud de estos programas sería reducir la incidencia, morbilidad y mortalidad de cáncer, mediante la aplicación de medidas de prevención primaria y secundaria a sujetos seleccionados, con un balance coste-beneficio favorable.

La traducción de los conocimientos en cáncer hereditario a la asistencia sanitaria constituye la base clínica del CG, de la que nos ocuparemos en este capítulo. La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ha desarrollado guías^(1,2) y material de formación^(3,4) muy útiles en este campo y que nos servirán de constante referencia.

CONSEJO GENÉTICO: EL PROCESO DE INFORMAR

1. *El proceso.* Identificar a las familias con síndromes de cáncer hereditario, estimar la probabilidad de mutación y el riesgo de cáncer, asesorar antes de las pruebas genéticas, obtener el consentimiento informado, realizar el test genético, discutir los resultados, cifrar el riesgo final y establecer las medidas de seguimiento y prevención definitivas, constituyen las diferentes etapas del CG en la práctica clínica.

En este largo camino, hacer entender, integrar y asumir conceptos sobre cáncer hereditario a las familias es un oficio complicado. Mutaciones genéticas y riesgo de

cáncer, probabilidad de transmisión hereditaria, medidas de profilaxis, *screening*... son términos y circunstancias hipotéticas difíciles de comprender para muchas personas. Sin embargo, éste es un requisito previo indispensable si queremos que un sujeto adopte decisiones en favor de su salud. Así, el CG exige una dedicación intensa y prolongada en el tiempo, a menudo, perpetuada generacionalmente.

2. *La información.* En CG la simple transmisión de mensajes entre un comunicador y un receptor no es suficiente. Es necesario asegurarnos de que el familiar perciba correctamente la información, la procese y la encaje bien emocionalmente, para asumir un nuevo rol activo y positivo que le procure un prolongado estado de bienestar.

La información, además, ha de ser veraz. Es decir, deben comunicarse objetivamente los beneficios y perjuicios de las diferentes etapas del proceso. Sólo se avanzará en cada una de ellas si las ventajas superan a los inconvenientes, y si el individuo y su familia son conscientes de esa ganancia clínica.

3. *El objetivo.* El mejor destino final en el recorrido del CG es recomendar unas medidas de diagnóstico precoz y prevención eficaces a sujetos portadores de mutación patogénica, y descartar un mayor riesgo de cáncer en aquellos no portadores. Estas ventajas se extenderían a la descendencia futura. Mantener en el horizonte la perspectiva de un beneficio real en salud para toda la familia facilita la comprensión en cada paso del CG. Por lo tanto, el CG tiene su mayor sentido en los síndromes de cáncer hereditario en los que se puede ofrecer una prevención primaria y/o secundaria. Así también se desprende de las guías ASCO cuando se recomienda una prueba genética si se puede interpretar su resultado y existen opciones clínicas cuando es positivo^(1,2).

IDENTIFICACIÓN DE FAMILIAS CON CÁNCER HEREDITARIO

1. *Características clínicas.* La lista de síndromes de cáncer hereditario es larga (véase la tabla 1)⁽⁵⁾. La mayoría de ellos

sigue un modelo de herencia autosómico dominante con penetrancia variable. Por lo tanto, las familias afectadas suelen presentar unas características que facilitan su diagnóstico clínico: múltiples casos de cáncer en la familia o en un individuo, aparición a edades jóvenes, bilateralidad o multiplicidad de los tumores, neoplasias en ciertas

etnias o en un sexo determinado, estigmas físicos asociados...

2. *La historia familiar.* Detectar estos pedigrís es labor de todo facultativo que recoge una historia clínica. En la misma han de constar los antecedentes familiares con los siguientes requisitos: miembros de, al menos, 3 generaciones; interrogatorio sobre

Tabla 1. Síndromes de predisposición hereditaria a cáncer

(Modificado de Garber, J.E., Offit K. *Hereditary Predisposition. Syndromes. J Clin Oncol* 2005; 23: 276-292)

• S. cáncer de mama y ovario hereditario	• S. Muir Torre	• Cáncer testicular hereditario
• S. Li-Fraumeni	• Xeroderma pigmentoso	• S. predisposición rhabdoide
• S. Cowden	• S. Rothmund Thomson	• S. predisposición a cáncer vascular/sistema nervioso central
• S. Bannayan-Riley-Ruvalcaba	• S. Bloom	• Paraganglioma hereditario
• Ataxia telangiectasia	• Anemia de Fanconi	• Retinoblastoma
• S. Lynch	• S. Shwachman-Diamond	• S. predisposición rhabdoide
• Poliposis adenomatosa fam.	• S. Nijmegen	• Exostosis múltiple
• Poliposis adenom. atenuada	• S. Canale-Smith	• S. cáncer renal/leiomioma
• Cáncer gástrico hereditario	• S. Wiskott-Aldrich	• Complejo de Carney
• Poliposis juvenil	• Inmunodeficiencia común variable	• S. Werner
• S. Peutz-Jeghers	• Inmunodeficiencia combinada severa	• Neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN 1)
• S. cáncer de páncreas y melanoma hereditario	• S. linfoproliferativo ligado a cromosoma X	• Neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (MEN 2)
• Pancreatitis hereditaria	• Cáncer próstata hereditario	• Cáncer familiar papilar de tiroides
• S. Turcot	• S. Simpson-Golabi-Behmel	• Neurofibromatosis tipo 1
• T. estroma gastrointestinal familiar	• S. von Hippel-Lindau	• Neurofibromatosis tipo 2
• S. melanoma hereditario	• S. Beckwith-Wiedemann	• Esclerosis tuberosa
• S. Gorlin	• S. tumor de Wilms	• Complejo de Carney
• S. Cowden	• Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental	• S. Birt-Hogg Dubé
• Translocación constitucional t(3;8)	• S. carcinoma renal papilar	• Cáncer de vejiga hereditario

todos los familiares; registro de los datos del tumor (edad de aparición, bilateralidad, histología, tratamiento...); confirmación de los casos de cáncer mediante documento médico oficial; etnia, raza y lugar de procedencia de la familia. En ocasiones, a pesar de una buena historia, existen ciertos sesgos que encubren un síndrome hereditario: escasez de familiares, adopción, predominio de un sexo y/o de jóvenes en la familia, familiares no emparentados (condición desconocida), existencia de medidas preventivas en algunos miembros...

El médico que identifique una familia con características de cáncer hereditario, o dudosa por los elementos de confusión, ha de remitirla a las UCG para una mejor valoración. Por ello, las diferentes disciplinas médicas pueden vincularse a las UCG y colaborar dentro de las CCF.

3. *Los criterios de selección.* Para familias con cáncer hereditario existen criterios clínicos de selección. En los síndromes de cáncer hereditario sin posibilidad de aportaciones médicas relevantes, interesa también detectar a las familias para participación en estudios, y ofrecerles los avances científicos que puedan surgir dentro de un campo de la medicina en constante evolución.

En aquellos síndromes más frecuentes, debidos a mutaciones en un gen susceptible de estudio, y con evidencia científica de recomendaciones clínicas eficaces, interesa alcanzar el mayor grado de consenso internacional y un alto nivel de acuerdo entre expertos para establecer dichos criterios. Tal es el caso del síndrome de Lynch, y el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH). En la poliposis adenomatosa familiar (PAF), el diagnóstico endoscópico del proceso nos revela el síndrome hereditario por sí solo.

Sin embargo; los criterios de selección para estos síndromes no están exentos de matices y críticas, por lo que se precisa un mayor número de estudios en este área. Así, por ejemplo, en el síndrome de Lynch han existido diferentes ampliaciones de los originales criterios de Ámsterdam, has-

ta llegar a la versión más reciente de los criterios de Bethesda revisados⁽⁶⁾. A pesar de ello, existe discrepancia sobre si la mejor aproximación al síndrome de Lynch en población general, ha de basarse en las referencias clínicas familiares o en determinaciones moleculares (estudio de inmunohistoquímica o inestabilidad microsatélite en pieza tumoral)^(7,8). En el CMOH, basándose en la historia clínica familiar, no es infrecuente recurrir a modelos estimativos de la probabilidad de existencia de mutación que orienten hacia la presencia del síndrome y a la necesidad de realizar un estudio genético. Incluso en la PAF atenuada, es difícil definir a partir de qué número de pólipos habría que sospecharla y proceder a un estudio del gen APC o del MYH.

Por tanto, en los puntos de controversia relativos a la selección de familias de riesgo, en ausencia de trabajos aclaratorios, las propias UCG han de establecer finalmente sus criterios, en base a la propia experiencia, a la prevalencia de mutaciones en su población o área geográfica, y a una relación coste-efectiva favorable. Los programas poblacionales constituyen un buen escenario para definir la prevalencia real de mutaciones y de síndromes de cáncer hereditario. En ellos interesa mantener una tasa de detección de familias de riesgo sensible y algunos autores⁽⁹⁾ apoyan esta línea.

PROBABILIDAD DE MUTACIÓN Y ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER

1. *Los modelos estadísticos de predicción.* De la obtención de una buena historia familiar han de derivarse datos clínicos, epidemiológicos, biológicos y moleculares que permitan predecir la probabilidad de existencia de una mutación patogénica y cifrar el riesgo individual de cáncer. La indicación para realizar un test genético se establece tras esta aproximación inicial. Si se lleva a cabo el estudio genético, su

resultado contribuirá al cálculo final del riesgo de cáncer.

La gran cantidad de variables que hay que tener en cuenta para estas estimaciones han hecho que se desarrollen modelos estadísticos de predicción para varios síndromes de cáncer hereditario. El número y sofisticación de estos modelos es creciente, así que es importante asegurarse de su correcto desarrollo, rigurosa evaluación y correcta aplicación (véase la tabla 2)⁽¹⁰⁾.

2. *Aplicaciones.* Uno de los principales objetivos de estos modelos es identificar candidatos para realizar un estudio genético. Si pretendemos detectar a todos los portadores, es necesario que estos modelos tengan una alta sensibilidad y también es deseable, clínica y económicamente, que sean muy específicos para evitar hacer tests genéticos a individuos con baja probabilidad de mutación.

Además, los modelos de predicción de riesgo de cáncer cumplen otras funciones⁽¹⁰⁾: facilitar la toma de decisiones clínicas en el CG, diseñar estrategias de prevención

poblacionales, identificar individuos de alto riesgo, estimar costes de la carga tumoral poblacional, asistir en la creación de índices riesgo/beneficio, y planificar ensayos clínicos.

3. *Limitaciones.* No existen modelos de predicción para todos los síndromes de cáncer hereditario. Un inconveniente importante de estos modelos es también la variabilidad predictiva que presentan entre ellos. Dentro de un programa poblacional, esta desventaja puede salvarse optando por aquel modelo de mayor sensibilidad aunque sea en detrimento de la especificidad y del coste económico. También es aconsejable aplicar aquel modelo creado a partir de bases de datos procedentes de familias similares a la que estamos aconsejando. Para evitar problemas entre los diferentes modelos, los expertos en este área recomiendan para el futuro desarrollo de los mismos: incorporar todo tipo de información sobre factores de riesgo (incluidos marcadores biológicos), crear mecanismos de validación, e integrarlos dentro de los grandes centros clínicos y de investigación.

Tabla 2. Modelos de predicción de riesgo de cáncer y probabilidad de portar Mutación

(Modificado de Freedman A.N., Seminara D., Gail M.H., Hartge P., Colditz G.A. et al Cancer Risk Prediction Models: A Workshop on Development, Evaluation, and Application. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 715-23)

Riesgo cáncer mama	Riesgo portador BRCA	Alto riesgo cáncer mama	Riesgo cáncer colon y recto	Riesgo portador MMR Genes*	Riesgo cáncer próstata	Riesgo cáncer pulmón	Riesgo cáncer ovario	Riesgo otros tumores
Ottman Anderson	Couch Shattuck- Eidens	Gilpin Fisher	Selva- chandran Imperiale	Wijnen	Ohuri Bruner	Bach	Hartge	Colditz
Gail Taplin Claus Rosner	Parmigiani Frank Antoniou de la Hoya				Eastham Optenberg			
Colditz Ueda Tyrer	Vahteristo Hartge Apicella Jonker Berry							

*MMR genes: Mismatch repair genes (genes de reparación de errores en el ADN: LH1 y MSH2 en este modelo)

ASESORAMIENTO PREVIO A LA PRUEBA GENÉTICA: EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Una vez que la familia ha sido valorada en la UCG, y se ha estimado una probabilidad adecuada de existencia de mutación patogénica para un síndrome con posibilidades de actuación clínica, debe recibir una orientación previa al test. Hay que informar sobre conceptos de genética aplicados al cáncer hereditario, el síndrome que atañe a la familia, el riesgo "a priori" de mutación y de cáncer, la probabilidad de transmisión de la mutación, y las medidas de seguimiento y prevención.

El probando es aquel miembro de la familia vivo que ha desarrollado cáncer en el que existen las mayores probabilidades de encontrar una mutación y por quien debe iniciarse el estudio genético. Con él debe negociarse este paso dentro del CG, siempre que exista ventaja en darlo y el sujeto la perciba. Antes de acceder a realizar el test, el probando ha de otorgarnos su autorización por escrito en documento legal, para lo que tiene que conocer correctamente las implicaciones de un test genético. Debe ser mayor de edad, salvo en los síndromes en los que la neoplasia pueda aparecer durante la infancia y tengan que ser los padres quienes autoricen la prueba. Los elementos del Consentimiento Informado para este test en cáncer han sido perfectamente definidos⁽¹¹⁾. Así, el probando debe conocer:

1. Lo que pretende el test, determinar si una mutación se puede detectar en un gen específico de susceptibilidad a cáncer.

2. Lo que se puede aprender de los dos resultados posibles (positivo y negativo), incluyendo información de la magnitud de los riesgos de salud asociados a un resultado positivo, así como de los riesgos que pueden persistir incluso después de un resultado negativo.

3. La posibilidad de que después de la prueba no se obtenga ninguna información adicional acerca del riesgo de cáncer, o de que se encuentre una mutación de significado incierto que pueda requerir estudios adicionales.

4. La opción de estimar el riesgo de cáncer sin realizar el estudio genético.

5. El riesgo de transmisión de una mutación a la descendencia.

6. La importancia de comunicarse con otros familiares que pueden compartir el riesgo familiar heredado de cáncer, realizando todos los esfuerzos para contactar con ellos y procurarles el acceso al CG y a la prueba genética.

7. Las opciones médicas de seguimiento y prevención de cáncer para los individuos con un test positivo, a veces con limitaciones en la evidencia científica sobre su eficacia, así como las recomendaciones de screening aceptadas si el test genético es negativo.

8. La validez técnica del test, la sensibilidad y especificidad de la metodología analítica.

9. Los riesgos de daño psicológico y de ruptura de la dinámica familiar, tanto si se encuentra como si no se encuentra una mutación.

10. Los riesgos de discriminación en el empleo o en compañías de seguros si se revela el resultado del test genético, por lo que es necesario un alto grado de confidencialidad de los datos en comparación con otros resultados analíticos.

11. Los riesgos de que se descubran miembros familiares no emparentados, y cómo esta información ha de ser manejada (revelada o no revelada).

12. Los costes del estudio genético, del asesoramiento, de las medidas de seguimiento y prevención, que pueden no ser cubiertos por terceros pagadores.

Además, es deseable que en el Consentimiento Informado exista la posibilidad de revocación, o la posibilidad de que el probando autorice a conocer el resultado a otras personas.

LA PRUEBA GENÉTICA Y EL MÉTODO ANALÍTICO

1. *Ventajas e inconvenientes.* El test genético consiste en una extracción de sangre para estudiar el ADN de los linfocitos cir-

culantes en sangre periférica, pretendiendo así identificar mutaciones en línea germinal. En este sentido, cumple una serie de requisitos básicos para ser aceptada por el probando⁽¹²⁾: fácil de aplicar, sencilla, poco molesta, segura, y con el posible impacto psicológico del resultado como principal efecto adverso.

No obstante, puede tener además dos limitaciones importantes para el probando: el tiempo de demora en obtener el resultado, y el coste de la misma. El avance en las técnicas de estudio genético contribuirá, sin duda, a salvar estos escollos.

2. *Validez del test genético.* En la prueba genética se emplean métodos de detección válidos (con adecuada sensibilidad y especificidad). Estos métodos interesan que tengan una alta capacidad de detección de mutaciones (sensibilidad), y que las alteraciones que encuentren lo sean realmente (especificidad). Las técnicas son varias con diferente validez dependiente también del gen a estudio (Véase tabla 3). De todas ellas, la secuenciación directa es considerada el *gold standard*. El test genético tiene limitación en fiabilidad cuando se encuentran mutaciones de significado incierto o mutacio-

nes no informativas en familias con claro patrón hereditario.

ENTREGA DE RESULTADOS DEL ESTUDIO GENÉTICO: SU INTERPRETACIÓN CLÍNICA

La discusión del resultado de la prueba genética ha de realizarse siempre en persona, por cuanto se está revelando información íntima y confidencial de notable repercusión en el riesgo de cáncer y en el asesoramiento de una persona. Con ser importante el resultado del test genético, a veces no es definitivo como veremos a continuación, ni tampoco es imprescindible para el CG como se ha mencionado más arriba. Por tanto, la prueba genética no siempre es necesaria ni suficiente.

Además de entregar el resultado del estudio genético, se debe evaluar el impacto psicológico que produce en el individuo, y hay que estar atentos a posibles daños: miedo, ansiedad, sentimiento de culpabilidad, estigmatización, dolor, anticipación de una pérdida...

Los resultados de la prueba genética pueden ser indeterminados (o no informativos), positivos, o negativos. El ideal del estu-

Tabla 3. Técnicas de estudio genético

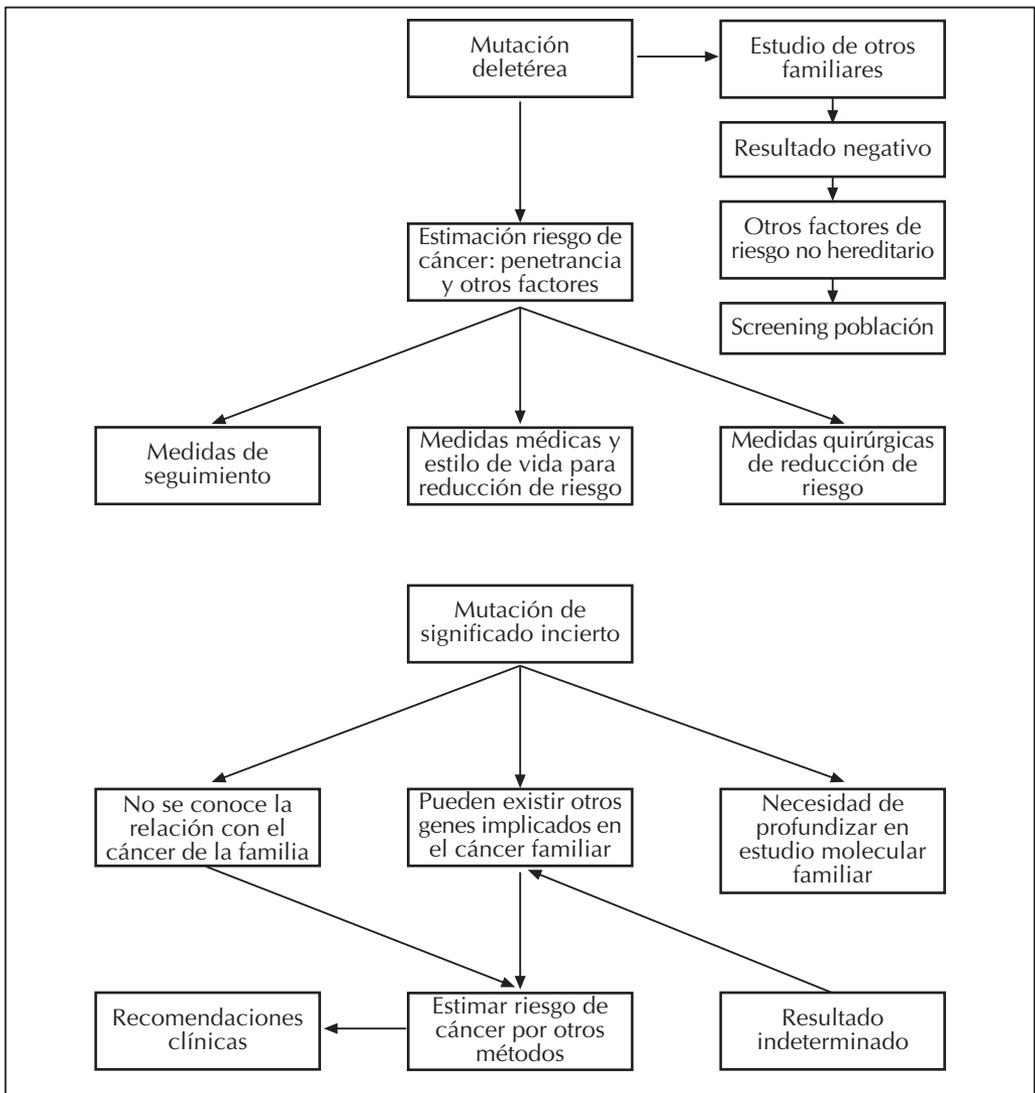
- Test de la proteína truncada (PTT)
- Polimorfismos de conformación de cadena sencilla (SSCP)
- Anal. de heterodúplex por electroforesis de geles sensibles a la conformación (CSGE)
- Electroforesis de geles con gradiente de desnaturalización (DGGE)
- Cromatografía líquida de alto rendimiento de desnaturalización (DHPLC)
- Digestión con enzimas de restricción
- Transcriptasa inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)
- Amplificación múltiple con sonda dependiente de ligación (MLPA)
- Reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real
- Secuenciación directa
- Análisis de heterodúplex por electroforesis capilar (AHEC)

dio genético se produce cuando los resultados nos permiten clasificar a los familiares en verdaderos positivos y en verdaderos negativos (véase la figura 1).

1. *Interpretación clínica de un resultado indeterminado o no informativo.* Cuando no se consigue detectar una mutación genética en una familia. Este resultado no permite confirmar ni descartar que pueda existir una predisposición

hereditaria, por lo que no podremos especificar bien el riesgo individual de desarrollar cáncer. Éste se determinará de nuevo por la historia personal y familiar, con ayuda de los métodos estadísticos de estimación si es necesario. Si resultara alto, a los familiares directos sanos también se les consideraría, en principio, de alto riesgo para establecer las recomendaciones oportunas.

Figura 1. Manejo clínico en cáncer hereditario según el resultado del estudio genético



Un resultado indeterminado puede deberse a que el método utilizado ha producido un falso negativo⁽¹³⁾, o bien a que la alteración genética familiar reside en otro gen desconocido e incluso en múltiples genes de baja penetrancia con modelo de herencia poligénico, o a que el probando estudiado sea una fenocopia (un caso esporádico dentro de una familia con cáncer hereditario), o a que la agregación familiar no sea realmente hereditaria (verdadero negativo) sino debida al azar u otros factores.

2. *Interpretación clínica de un resultado positivo patogénico.* Si se logra identificar una alteración genética responsable de la susceptibilidad al cáncer en la familia estaremos ante un resultado positivo. Son mutaciones que suelen afectar a la producción o función de la proteína. De esta manera, otros miembros de la familia podrán saber también si han heredado esta alteración (portadores) o no (no portadores), y tendremos a la familia perfectamente catalogada en verdaderos positivos y verdaderos negativos. La mayoría de los síndromes de cáncer hereditario tienen una herencia mendeliana autosómico dominante, por lo que la probabilidad de que un individuo sano presente la mutación deletérea encontrada en un familiar de primer grado es del 50%.

3. *Interpretación clínica de un resultado verdadero negativo.* Los miembros no portadores de la mutación patogénica familiar quedan excluidos del riesgo hereditario para padecer cáncer.

4. *Interpretación clínica de un resultado positivo tipo variante genética de significado incierto.* Cuando se determina un cambio en la secuencia del gen pero no es posible determinar si puede ocasionar un cambio estructural importante para la expresión o funcionalidad de la proteína, y se desconoce si está asociada a un aumento en el riesgo de cáncer. Para su interpretación, a falta de estudios funcionales, pueden ayudar observaciones clínico-genéticas en la familia que no suelen ser definitivas⁽¹⁴⁾:

Si en el estudio genético de otros familiares, la variante no segrega con el cáncer o la variante se hereda por la rama que no presenta casos de neoplasia, probablemente no tenga relevancia en la historia familiar de cáncer.

Si la variante ha sido detectada junto a otras mutaciones deletéreas, quizás no sea patogénica.

Si la variante segrega sólo con el cáncer, será sospechosa de asociarse con el riesgo familiar de cáncer.

Se pueden plantear análisis de alelos para determinar si el alelo tiene una mayor frecuencia en pacientes con cáncer que en la población general, lo cual invitaría también a sospechar la patogenicidad de la variante.

A pesar de que estas observaciones ayuden a interpretarlas, en general, ante las mutaciones de significado incierto procederemos clínicamente igual que en la interpretación de un resultado indeterminado.

5. *Interpretación clínica de un resultado positivo no patogénico de tipo polimorfismo:* si se identifica una variante genética presente en la población general, no suele tener un valor patogénico como gen único; sin embargo, no puede descartarse un efecto modificador del riesgo. En general, procederemos como en la interpretación clínica de un resultado no informativo.

ESTIMACIÓN FINAL DEL RIESGO

1. *Estimación con un resultado verdadero positivo: la penetrancia.* En los portadores se podrá cifrar el riesgo de cáncer con mayor exactitud dependiendo de la penetrancia del gen para desarrollar un tumor (e incluso una segunda neoplasia metacrónica). La penetrancia es la proporción de individuos con un genotipo específico que muestran el fenotipo propio de la enfermedad, en un momento determinado (mayor cuanto más edad). En función de este riesgo de cáncer se establecerán las recomendaciones oportunas de reducción de riesgo y prevención secundaria según la evidencia científica de su eficacia en cada síndrome de cáncer hereditario.

Los resultados de penetrancia de una mutación se obtienen mediante estudios de ligamiento en familias seleccionadas con múltiples casos de cáncer, así como en familias con menos miembros afectados por neoplasia y en series de casos de cáncer en la población general no seleccionados por su historia familiar. De los datos obtenidos podemos decir que la penetrancia muchas veces es incierta y probablemente variable. Por ello, habitualmente, las cifras de penetrancia se refieren en forma de rangos orientativos, a menudo bastante amplios. Este es un punto importante a tener en cuenta a la hora de cifrar el riesgo final de cáncer y establecer recomendaciones.

Así, los riesgos acumulados de cáncer en las familias seleccionadas⁽¹⁵⁾, en general son más altos que en no seleccionadas⁽¹⁶⁾. Estudios en múltiples familias con la misma mutación dentro de un grupo étnico muestran diferentes riesgos de desarrollar cáncer. Algunos individuos con mutaciones deletéreas sobreviven hasta edades avanzadas sin desarrollar cáncer. Incluso aquellos portadores de la misma mutación que acaban teniendo un tumor, presentan variación en cuanto al tipo de neoplasia, su histología y características biomoleculares, y en relación a la edad de aparición, la bilateralidad o la multiplicidad⁽¹⁷⁾.

Para explicar esta variabilidad de la penetrancia se postulan varios factores que hay que tener en cuenta al estimar el riesgo final: posible existencia de mutaciones en otros genes reguladores, fenómenos epigenéticos, exposición a carcinógenos o factores de riesgo ambientales, estilo y hábito de vida, factores fisiológicos del propio individuo (endocrinológicos, reproductivos)...

Se hace necesario, por tanto, un mayor avance en el estudio de las relaciones genotipo-fenotipo de los tumores hereditarios que nos permita no sólo establecer un riesgo individual de cáncer más ajustado, sino también conocer aspectos del tumor (histología, características biomoleculares) que puedan ser utilizados como marcadores de pronóstico y también predictivos de respuesta a determinadas maniobras de pre-

vención primaria y cribado, o al tratamiento anti-tumoral cuando la neoplasia se ha desarrollado.

2. *Estimación con un resultado verdadero negativo.* Cuando la prueba genética ofrece un resultado verdadero negativo, el familiar queda excluido del riesgo de cáncer por motivos hereditarios. No obstante, los factores ambientales, e individuales referidos anteriormente, pueden conferir un riesgo mayor con respecto a la población general. Éstos habrán de ser tenidos en consideración para calcular el riesgo personal y proceder al asesoramiento más conveniente.

3. *Estimación con otros resultados.* Cuando el resultado es no informativo, o positivo de significado incierto, o un polimorfismo, se mantendrá la estimación del riesgo personal de desarrollar un tumor realizada pre-prueba. El consejo de medidas de screening y reducción de riesgo se hará en función de este cálculo.

RECOMENDACIONES DE MEDIDAS DE SEGUIMIENTO Y PREVENCIÓN

1. *Evaluación clínica de la evidencia científica en cáncer hereditario.* La Medicina Basada en la Evidencia (MBE) nos da las claves para conseguir aplicar el método científico a la práctica clínica. Dicho en otras palabras, nos permite realizar predicciones clínicas en pacientes individuales basándonos en el conocimiento generado a partir de estudios en grupos de pacientes. Así, el grado de evidencia científica se ordena de mayor a menor según la calidad de la fuente origen de los datos. En el CG de cáncer hereditario deben existir métodos de prevención primaria y secundaria eficaces para poder ser recomendados. La evidencia científica que los sustenta se obtiene de ensayos clínicos metodológicamente rigurosos y con alto grado de información.

Sin embargo, hay que tener en cuenta algunas salvedades: los estudios que demuestren beneficio en supervivencia de una profilaxis primaria para cáncer hereditario son difíciles de realizar. Ello se debe a

que la randomización no siempre es ética-mente aceptable, a que la prevención se suele aplicar en sujetos sanos en situación de riesgo cuya supervivencia global está condicionada por varios factores (si muchos individuos no desarrollan tumor o si aparece a edades tardías, el ensayo se puede prolongar excesivo tiempo), y porque no siempre se conoce exactamente el riesgo de cáncer (la población del ensayo no es homogénea, participan sujetos con riesgo diferente).

Por ello, en cáncer hereditario, cuando hablamos de estudios de prevención primaria, un objetivo más realista que el de supervivencia parece ser el de reducción del riesgo de cáncer. Los análisis de supervivencia aplicando modelos probabilísticos de Markov resultan igualmente válidos, permitiendo inferir los años de vida ganados según múltiples variables^(18,19). Si en Oncología las grandes agencias del medicamento ya tienen en cuenta estos análisis estocásticos para la rápida aprobación de nuevas terapias moleculares⁽²⁰⁾, resulta igualmente aceptable su empleo en cáncer hereditario.

Cuando se realizan ensayos para valorar métodos de diagnóstico precoz en cáncer hereditario, la demora en la aparición del tumor según el riesgo variable de los participantes podría hacer que el estudio se alargara en el tiempo. No se podría obtener información válida para la población de riesgo del momento histórico presente. Por tanto, es aceptable el objetivo de diagnóstico de lesiones pre-cancerosas en la evaluación de la prevención secundaria.

2. *Evaluación del coste-beneficio y del coste-efectividad.* Aún existiendo medidas de diagnóstico precoz y prevención eficaces, en ocasiones no están exentas de algunos riesgos para el individuo, disminuyendo el nivel de aceptación. Otras veces, la limitación está en el coste económico, o en la reproducibilidad generando desconfianza e incertidumbre. Por lo tanto, para el asesoramiento clínico debemos cerciorarnos de que la medida aconsejada presente un balance riesgo-beneficio y coste-beneficio favorable. Cuando existan varias opciones, la más coste-efectiva será la elegida.

Así por ejemplo, en el síndrome de Lynch el beneficio en supervivencia con realización de colonoscopia periódica²¹ supera el gasto y los riesgos de la prueba genética y de la medida de seguimiento. Las cirugías profilácticas y la quimioprevención son coste-efectivas en el CMOH⁽¹⁹⁾.

Para una mejor valoración de los costes del CG en cáncer hereditario, hay que ponerlos en el contexto de otros gastos sanitarios. De esta forma, puede considerarse totalmente razonable el coste en la prueba genética y en las medidas de seguimiento dentro del CMOH si lo comparamos con los gastos aceptados del tratamiento del cáncer colorrectal estadio IV o del glioblastoma multiforme, según los beneficios esperables de cada medida.

Cuando existen medidas clínicas eficaces, seguras, y coste-efectivas dentro de síndromes de cáncer hereditario con una adecuada incidencia y prevalencia, se justifica la implantación de un programa de cribado de alto riesgo, de prevención y de CG dentro de una población. Además debería estar respaldado por el sistema sanitario⁽²⁾ (véase figura 2). El CMOH, la PAF y el síndrome de Lynch cumplirían estos requisitos.

3. *Evaluación de las recomendaciones.* Después de aconsejar medidas de cribado y profilaxis, se debe hacer un seguimiento de la aceptación, nivel de adhesión, tasa de ejecución, eficacia, grado de satisfacción y calidad de vida. Los programas poblacionales constituyen un buen ámbito para realizar esta supervisión, dado que los múltiples especialistas que colaboran en las medidas, aportan información de su evolución en un trabajo coordinado con las CCF. De esta forma, los programas son fiel reflejo de la realidad en un área geográfica.

4. *Manejo clínico de los síndromes de cáncer hereditario.* Las recomendaciones en el CMOH, síndrome de Lynch y PAF serán comentadas en otros artículos de este número, por lo que no nos referiremos a ellas. El síndrome de neoplasias endocrinas múltiples MEN2 (carcinoma medular de tiroides en casi todos los pacientes, feocromocitoma maligno en el 50% e hiperplasia tiroidea), se

asocia a mutaciones en el gen RET. La primera medida en los portadores es la realización de tiroidectomía total profiláctica con disección ganglionar cervical central. La edad recomendada para su realización está entre los 3 y 5 años. Antes de la cirugía, siempre deberá tenerse en cuenta la posible existencia de un feocromocitoma. Además, los portadores heterocigotos han de seguir en la edad adulta y, al menos hasta los 35 años, screening abdominal de feocromocitoma, catecolaminas en orina de 24 horas y metanefrinas en plasma. También puede ser aconsejable la extirpación profiláctica de ambas adrenales preservando la corteza⁽²²⁾.

En otros síndromes de cáncer hereditario el asesoramiento clínico puede no tener tanto peso científico, pero sí es posible dar alguna orientación de utilidad para el individuo y la familia. Cada componente de la familia debe valorar en la UCG el riesgo-beneficio de someterse a la prueba genética, conociendo que la utilidad de las medidas que seguirían a un resultado positivo no han alcanzado suficiente demostración científica.

5. *Manejo del retinoblastoma hereditario (RBH)*. Conocer el estado de portador

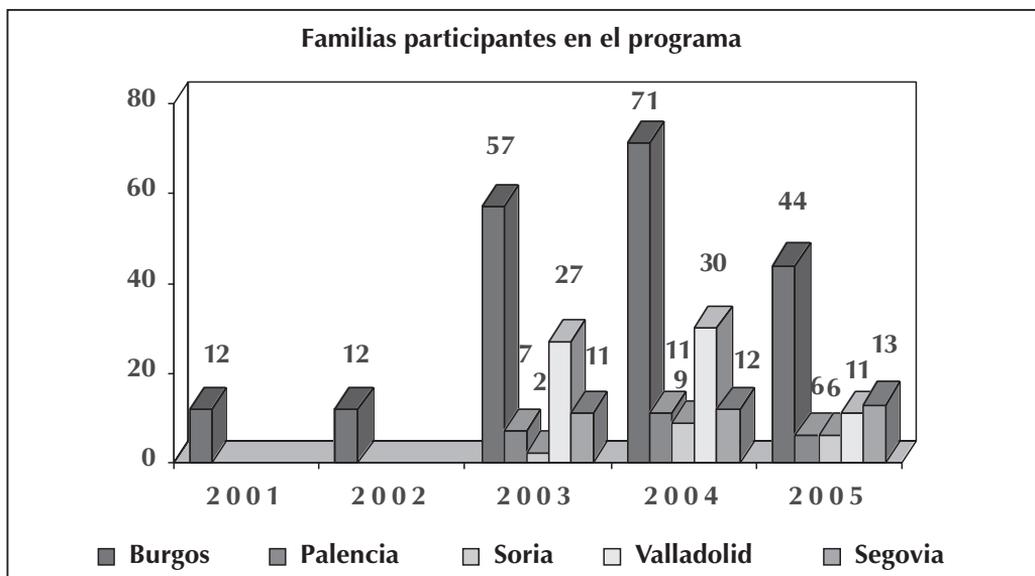
desde el nacimiento permitiría aplicar alguna medida para conservar ambos ojos. Conocer el estado de no portador evitaría al recién nacido un costoso seguimiento⁽²³⁾. La radioterapia se desaconseja porque favorece segundas neoplasias.

6. *Manejo clínico del síndrome de Li-Fraumeni*. No hay medidas de diagnóstico precoz y prevención de los sarcomas en edad pediátrica. Cuando se llega a edad adulta el cáncer de mama puede ser subsidiario de métodos de cribado. Se desaconseja la radioterapia.

7. *Manejo clínico del cáncer gástrico difuso hereditario*. Los portadores de mutación en el gen e-cadherina, deben seguir un régimen de gastroscopías anuales con biopsias ciegas y ecografía endoscópica. Así se pueden escapar sin diagnóstico hasta un 50% de neoplasias infiltrativas. Por ello, la gastrectomía profiláctica es una alternativa, no exenta de desventajas.

8. *Manejo clínico del cáncer de páncreas hereditario*. La letalidad del cáncer de páncreas dificulta la disponibilidad de un probando para el estudio genético. Además la ausencia de evidencia sobre la eficacia de

Figura 2. Participación anual de familias con cobertura sanitaria para el Programa Poblacional de CG en CMOH de la Junta de Castilla y León



una prevención secundaria y la excesiva morbi-mortalidad de una duodenopancreatocetomía cefálica profiláctica, hacen recomendable remitir estas familias a centros donde se lleven a cabo estudios clínicos.

9. *Manejo clínico del melanoma hereditario.* El desarrollo de nevus displásico y melanoma en familiares no portadores, pone en cuestión la utilidad del test genético en CDKN2A. Las recomendaciones han de extenderse a todos los miembros de la familia: evitar exposición solar y seguimiento cutáneo fotográfico bianual.

10. *Manejo clínico del cáncer de próstata hereditario.* Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Urología para varones con historia familiar de cáncer de próstata incluyen la realización de tacto rectal y determinación de antígeno prostático específico (PSA) entre los 50 y 70 años de edad⁽²⁴⁾. El empleo de finasteride profiláctico proporciona un moderado retraso en la aparición de cáncer, pero podría seleccionar tumores de más alto grado y favorecer disfunciones sexuales⁽²⁵⁾.

11. *Manejo clínico del síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN1).* El screening en portadores debe comenzarse entre los 5 y 10 años de edad con determinaciones hormonales.

12. *Manejo clínico del síndrome de von Hippel-Lindau (VHL).* En este síndrome los feocromocitomas suelen ser múltiples, con menor tendencia a la malignización, los tumores renales suelen ser multifocales y bilaterales. El seguimiento para feocromocitoma debe comenzar a partir de los 5 años para portadores de mutación en el gen VHL y, además, realización de pruebas de imagen (ecografía, TAC, RMN) desde la adolescencia que servirán también para el *screening* de tumores renales.

CONCLUSIONES

Se puede ofrecer un estudio genético en síndromes de cáncer hereditario en los que existe un gen de predisposición susceptible de estudio, con posibilidad de interpretar adecuadamente el resultado de una prueba

que ayude a diagnosticar el cuadro familiar, y contribuya al manejo médico-quirúrgico de los miembros con riesgo hereditario. Es en este contexto donde podemos alcanzar los mayores beneficios en cáncer hereditario: la exclusión del riesgo en familiares no portadores y generacionalmente en su descendencia, así como la recomendación de medidas de prevención secundaria y de reducción del riesgo.

Ahora bien, el test genético no siempre es necesario ni suficiente. Aunque se cumplan estos requisitos aún quedan situaciones de incertidumbre para comprender el significado real de algunas mutaciones y para estimar el riesgo individual de cáncer. También el estudio genético puede implicar daños psicológicos y algunas medidas de seguimiento y profilaxis tienen sus limitaciones e inconvenientes. Además, tanto las dudas como las certezas deben transmitirse a la familia en un lenguaje comprensible, y debemos asegurarnos de su correcta percepción, entendimiento y asimilación positiva para que se adopte siempre la mejor decisión en favor de la salud.

Por todo ello surge el CG como el proceso correcto para la orientación clínica de estos síndromes de cáncer hereditario. El CG pretende detectar las familias de riesgo, informar acerca del síndrome de cáncer hereditario, estimar el riesgo individual de mutación y de cáncer, realizar la prueba genética previa obtención del consentimiento informado, interpretar y comunicar su resultado y recomendar las medidas de cribado y reducción del riesgo con sus beneficios y perjuicios. Debe existir un asesoramiento pre-prueba y posterior a la misma, e incluso podría llevarse a cabo de forma correcta sin realizar el estudio genético si así lo deseara el probando.

Así, el CG encaja en aquella definición de Ramón y Cajal: "... la medicina es, y seguirá siendo, una ciencia difícil, un arte delicado, un humilde oficio y una noble misión". El CG existe por los altos objetivos que persigue, soportado por una notable evidencia científica, requiriendo de una generosa entrega y dedicación, pero siem-

pre tendremos campos oscuros del saber que habrá que ir desentrañando, y hasta entonces sólo nos quedará el arte de acompañar a las familias, del diálogo y la comunicación, del compartir información y decisiones ... en definitiva, el humanismo impecadero de la medicina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Society of Clinical Oncology. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996; 14:1730-40.
2. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21:2397-406.
3. American Society of Clinical Oncology. Resource document for curriculum development in cancer genetics education. *J Clin Oncol* 1997;15: 2157-69.
4. Offit K, Garber J, Grady M. *Cancer Genetics & Cancer Predisposition Testing*, 2nd Edition. Alexandria, VA, 2004, American Society of Clinical Oncology.
5. Garber JE, Offit K. Hereditary Cancer Predisposition Syndromes. *J Clin Oncol* 2005; 23:276-92.
6. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschhoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:261-8.
7. Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bcl S, Alonda C, Llor X, et al. Accuracy of Revised Bethesda Guidelines, Microsatellite Instability, and Immunohistochemistry for the Identification of Patients With Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *JAMA* 2005; 293:1986-94.
8. Hampel H., Frankel W.L., Martin E., Arnold M., Khanduja K., Kuebler P., et al. Screening for the Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851-60.
9. Domchek SM, Eisen A, Calzone K, Stopfer J, Blackwood A, Weber BL. Application of Breast Cancer Risk Prediction Models in Clinical Practice. *J Clin Oncol* 2003; 21(4):593-601.
10. Freedman AN, Seminara D, Gail MH, Hartge P, Colditz GA, Ballard-Barbash R, et al. Cancer Risk Prediction Models: A Workshop on Development, Evaluation, and Application (Commentary). *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:715-23.
11. Offit K. *Clinical cancer genetics: Risk counselling and management*. New York, NY: Wiley-Liss Inc, 1998.
12. Cerdá T. Programas de cribado: características y condiciones para su puesta en marcha. *Medicine* 2003;8:6312-7.
13. Geller G, Botkin JR, Green MJ, Press N, Biesecker BB, Wilfond B, et al. Genetic testing for susceptibility to adult-onset cancer. The process and content of informed consent. *JAMA* 1997;277: 1467-74.
14. Thull DL, Vogel VG. Recognition and management of hereditary breast cancer syndromes. *Oncologist* 2004;9:13-24.
15. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62:676-89.
16. Antoniu A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L., et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1117-30.
17. Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, Kaufman B, Hornreich G, Lishinsky E, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1997; 60:1059-67.
18. Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, Rubin SC, Weber B. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: A decision analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22:1045-54.

19. Grann VR, Jacobson JS, Thomason D, Hershman D, Heitjan DF, Neugut AI. Effect of prevention strategies on survival and quality-adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an updated decision analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:2520-9.
20. Berry SM, Berry DA. Accounting for Multiplicities in Assessing Drug Safety: A Three-Level Hierarchical Mixture Model. *Biometrics* 2004; 60:418-26.
21. Jarvinen H.J., Mecklin J.P., Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995;108: 1405-11.
22. Yip L, Lee J, Shapiro SE, Waguespack SG, Sherman SI, Hoff AO et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 1004; 198:525-35
23. Noorani HZ, Khan HN, Gallie BL, Detsky AS. Cost comparison of molecular versus conventional screening of relatives at risk for retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 1996; 59:301-7.
24. Littrup PJ, Goodman AC, Mettlin CJ. The benefit and cost of prostate cancer early detection. The investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *CA Cancer J Clin* 1993; 43:134-49.
25. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:215-224.

