

COLECCIÓN DOCENCIA UNIVERSITARIA

# Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes



Serie Ciencias Biomédicas

Editor de la Colección Docencia Universitaria: **Fernando Bandrés Moya**  
Coordinador de la Monografía: **Miguel Urioste Azcorra**

## Editor de la Colección Docencia Universitaria

### **Fernando Bandrés Moya**

*Director del Aula de Estudios Avanzados. Unidad Docente Fundación Tejerina.  
Profesor Titular de Toxicología y Legislación Sanitaria.  
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.*

## Coordinador de la Monografía

### **Miguel Urioste Azcorra**

*Grupo de Genética Humana, Programa de Genética del Cáncer Humano,  
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid.  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).*

## Autores

### **Honorio-Carlos Bando Casado**

*Fundación de Educación para la Salud (FUNDADEPS).  
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

### **Javier Benítez Ortiz**

*Grupo de Genética Humana, Programa de Genética del Cáncer Humano,  
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid.*

### **Alberto Cascón Soriano**

*Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario, Programa de Genética del Cáncer Humano,  
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid.*

### **Juan Cruz Cigudosa García**

*Grupo de Citogenética Molecular, Programa de Genética del Cáncer Humano,  
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid.*

### **Ana de Lara González**

*Instituto Portugués de Oncología de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG).  
Oncóloga Asociada al Centro de Patología de la Mama-Fundación Tejerina, Madrid.*

### **Ana Osorio Cabrero**

*Grupo de Genética Humana, Programa de Genética del Cáncer Humano,  
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid.*

### **José Perea García**

*Servicio de Cirugía, Hospital 12 de Octubre, Madrid.*

### **Mercedes Robledo Batanero**

*Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario, Programa de Genética del Cáncer Humano,  
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid.*

### **Miguel Urioste Azcorra**

*Grupo de Genética Humana, Programa de Genética del Cáncer Humano,  
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid.  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).*



Editor de la Colección Docencia Universitaria  
**Fernando Bandrés Moya**

Coordinador de la Monografía  
**Miguel Urioste Azcorra**

## **Autores**

**Honorio-Carlos Bando Casado**

*Fundación de Educación para la Salud (FUNDADEPS).*

*Instituto de Salud Carlos III.*

**Javier Benítez Ortiz**

*Grupo de Genética Humana, Programa de Genética del Cáncer Humano (PGCH),*

*CNIO, Madrid.*

**Alberto Cascón Soriano**

*Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario, PGCH, CNIO, Madrid.*

**Juan Cruz Cigudosa García**

*Grupo de Citogenética Molecular, PGCH, CNIO, Madrid.*

**Ana de Lara González**

*Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG).*

*Centro de Patología de la Mama-Fundación Tejerina, Madrid.*

**Ana Osorio Cabrero**

*Grupo de Genética Humana, PGCH, CNIO, Madrid.*

**José Perea García**

*Servicio de Cirugía, Hospital 12 de Octubre, Madrid.*

**Mercedes Robledo Batanero**

*Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario, PGCH, CNIO, Madrid.*

**Miguel Urioste Azcorra**

*Grupo de Genética Humana, PGCH, CNIO, Madrid.*

*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).*

© 2011

PLANTEAMIENTOS BÁSICOS DEL CÁNCER HEREDITARIO: PRINCIPALES SÍNDROMES

ISBN: 978-84-937689-6-6

Depósito legal:

**Edita**

ADEMAS Comunicación Gráfica, s.l.

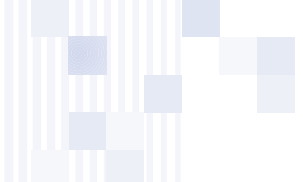
**Diseño y Maquetación**

Francisco J. Carvajal

**Imprime**

Grafo, S.A.

|                                                                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Prólogo                                                                                                                                                        | 5   |
| Presentación                                                                                                                                                   | 7   |
| <b>Honorio-Carlos Bando Casado</b><br><i>Fundación de Educación para la Salud (FUNDADEPS)</i><br><i>Instituto de Salud Carlos III</i>                          |     |
| Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer                                                                                                                | 15  |
| <b>Alberto Cascón Soriano</b><br><i>Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario, PGCH, CNIO, Madrid.</i>                                                             |     |
| Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer                                                                                           | 27  |
| <b>Miguel Urioste Azcorra</b><br><i>Grupo de Genética Humana, PGCH, CNIO, Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)</i> |     |
| El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer                                                     | 47  |
| <b>Miguel Urioste Azcorra</b><br><i>Grupo de Genética Humana, PGCH, CNIO, Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)</i> |     |
| Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario                                                                                                  | 63  |
| <b>Ana Osorio Cabrero</b><br><i>Grupo de Genética Humana, PGCH, CNIO, Madrid</i>                                                                               |     |
| Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal                                                                             | 85  |
| <b>José Perea García</b><br><i>Servicio de Cirugía, Hospital 12 de Octubre, Madrid</i>                                                                         |     |
| Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar                                                                                      | 117 |
| <b>Mercedes Robledo Batanero</b><br><i>Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario, PGCH, CNIO, Madrid</i>                                                           |     |



## Índice

|                                                                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer                                                          | 153 |
| <b>Javier Benítez Ortiz</b>                                                                                                                                      |     |
| <i>Grupo de Genética Humana, Programa de Genética del Cáncer Humano (PGCH), CNIO, Madrid</i>                                                                     |     |
| Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer                                                                                                    | 167 |
| <b>Ana de Lara González</b>                                                                                                                                      |     |
| <i>Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG).<br/>Oncóloga Asociada al Centro de Patología de la Mama. Fundación Tejerina, Madrid</i> |     |
| Glosario                                                                                                                                                         | 187 |
| <b>Juan Cruz Cigudosa García</b>                                                                                                                                 |     |
| <i>Grupo de Citogenética Molecular, PGCH, CNIO, Madrid</i>                                                                                                       |     |
| Direcciones de interés                                                                                                                                           | 199 |
| <b>Miguel Urioste Azcorra</b>                                                                                                                                    |     |
| <i>Grupo de Genética Humana, PGCH, CNIO, Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)</i>                                    |     |

## Prólogo

La presente monografía “Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes”, es la cuarta publicación, que dentro de la Serie Ciencias Biomédicas, se publica en nuestra colección Docencia Universitaria, cuyo primer número se presentó en 2009. Es una de las iniciativas que desde el Aula de Estudios Avanzados atiende las necesidades formativas de nuestros estudiantes, de grado y postgrado, en medicina y ciencias de la salud.

Con este nuevo proyecto, mantenemos uno de nuestros objetivos fundacionales: *“...la promoción, desarrollo, protección divulgación y fomento de toda clase de estudios, así como procedimientos e investigaciones relacionadas con las ciencias de la salud y de la vida, el cáncer en general, el cáncer de mama especialmente, el desarrollo de la medicina, el derecho y las humanidades, la docencia, la investigación e innovación de tecnologías sanitarias”*.

Desde la Fundación Tejerina entendemos que toda innovación docente en materia de publicaciones, en este caso vinculada a la investigación clínica y las nuevas biotecnologías, no es posible sin la colaboración y el compromiso de personas e instituciones, cuya ilusión y trabajo lo hacen posible. Comparten, regalan su experiencia clínica, profesional, científica y humana a la sociedad, alumnos y profesionales, que en permanente formación, constituimos esta nueva sociedad del conocimiento.

Nuestro agradecimiento por ello a cada uno de los autores de este trabajo, en cada uno de sus capítulos, doctores, Urioste, autor y coordinador además de la monografía, Cascón, Osorio, Perea, Robledo, Benitez y Cigudosa. A las instituciones que representan, Comisión de Cáncer Hereditario de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH); al Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Raras (CIBERER); al Programa de Genética del Cáncer Humano del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

Desde nuestra Fundación, nos congratulamos y enriquecemos en esta colaboración, donde además nos sentimos orgullosos de poder participar en alguno de sus capítulos, a través de la Dra. Ana de Lara, a quien de manera especial agradecemos su participación.



## Prólogo

Esperamos y deseamos que los lectores de nuestra colección, vuelvan a encontrar en esta monografía no solo una utilidad técnica o profesional, sino el mejor estímulo que la lectura reposada otorga, el de conocer más para poder compartir mejor el conocimiento. Infinitivos de unos verbos, conocer y compartir, cuya adecuada conjugación nutre la verdadera investigación y su adecuado desarrollo. Surge entonces un nuevo verbo, innovar. La innovación será entonces, un horizonte de reposo, solidez, y ciencia, que al fin y al cabo es el saber para ser mejores personas.

**Armando Tejerina**

*Presidente de la Fundación Tejerina*

**Fernando Bandrés**

*Director del Aula de Estudios Avanzados. Fundación Tejerina*

## Presentación

Aquella tarde el paciente acudía a consulta para recibir el diagnóstico, tras las pruebas realizadas, nervioso e inquieto. El doctor comenzó a situar al paciente en su patología, con espíritu sereno y comunicador, pero cuando llegó el momento, dijo: estamos ante un carcinoma colorrectal. El paciente se quedó estupefacto y enseguida se acordó de su padre, que había fallecido a los 53 años de la misma patología. El médico le insistió que en su caso, el estadio de la enfermedad estaba en sus comienzos y que se podía afrontar con muchas esperanzas. El paciente salió de la consulta con el pensamiento de “tengo que aprender a vivir con esta enfermedad”.

Esta es una historia real, que se produce cada día en los centros hospitalarios de nuestro país, sin embargo las Ciencias de la Salud y de la Vida van avanzando, a través de la investigación y tenemos que aceptar con serenidad y humildad socrática este tren de alta velocidad de la Investigación e innovación biomédica y cogerlo, sin perder un minuto ya que nos llevará a una sociedad de cambio más plural, tolerante y solidaria, que sin duda trae consigo mayores cotas de bienestar para todos y aun planteamiento de valores que deben presidir la existencia humana.

No hay que olvidar la gran labor que debe realizar la universidad, a mi juicio, es la cuna de la investigación científica, que a su vez genera la sociedad del conocimiento. Muchas veces el proceso del aprendizaje de la ciencia se lleva a cabo sin estímulos o reto intelectual, de ahí que un buen profesor es aquél que sabe transmitir, comunicar con entusiasmo y abrir inquietudes en lo que explica, por eso el binomio Universidad-Investigación, la mayoría de las veces va ligado a los avances científicos. Einstein señalaba que la ciencia no es más que un refinamiento del pensamiento cotidiano. La investigación biomédica tiene que contribuir no sólo al progreso, sino también a aportar sus avances al desarrollo de la persona, donde la Bioética tiene que tener un peso específico y su importancia vital. En esta línea Laín Entralgo señalaba que la tarea fundamental del ser humano es contribuir a la empresa de que la Humanidad vaya adelante.

En los próximos años es previsible una explosión de conocimientos científicos y tecnológicos que modificarán profundamente nuestras vidas, especialmente, con el genoma, en el anchuroso campo de la oncología.

La ley de Investigación Biomédica (LIB) de 3 de julio de 2007, establece entre sus principios rectores, el de promover la investigación científica y técnica de

## Presentación

excelencia, el equilibrio entre la libertad de la investigación y la protección de los derechos de las personas implicadas en la misma, la formación del personal sanitario en investigación biomédica y la práctica clínica basada en el conocimiento científico.

La futura ley de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación es otro eslabón para el desarrollo de la investigación en Ciencias de la Salud en España y pretende construir un sistema productivo más sostenible y estable a largo plazo, para consolidar a nuestro país entre los países con mayor producción científica del mundo mejorando la capacidad para transmitir el conocimiento y la innovación.

En la investigación en biomedicina no pueden existir compartimentos estancos ni encorsetados. La investigación en Ciencias de la Salud y de la Vida no puede ser individualista, ni endogámica, a pesar de que este grave problema haya ocurrido en España desgraciadamente con bastante frecuencia.

Nos encontramos en un momento crucial e importante para el desarrollo de la investigación traslacional en España. La investigación básica debe ser un caudal que fluya hacia las necesidades de los pacientes y las patologías más prevalentes.

Hay que caminar dentro del espacio Europeo de Investigación hacia un impulso para la investigación biomédica, señalando que las Ciencias de la Salud y de la Vida tienen que apoyarse en la evolución del saber científico, en definitiva, en la investigación biomédica e innovación. De ahí que el fomento de la investigación es un camino correcto y en esta trayectoria hay que insistir, formando a los mejores investigadores de nuestro país.

Las medidas que la Unión Europea va a adoptar que han venido siendo apoyadas por España, están en incrementar las oportunidades de la formación, fomentar mayor implicación de los investigadores, las universidades y la sociedad, basada en el conocimiento, mejorar la imagen de los investigadores y su trascendencia social.

Al mismo tiempo, es claramente decisivo, el desarrollo de la promoción de la telemedicina, entendida como una herramienta que servirá de apoyo a la difusión de avances científicos y técnicos y de ayuda a los investigadores que podrán comunicarse entre sí, intercambiar experiencias y conocimientos y tener acceso a más fuentes de información.

Actualmente en España, estamos empezando a superar el 1,28% del PIB, por lo cual hay que recabar un mayor esfuerzo de todos, incluido el sector

## Presentación

empresarial y de las fundaciones, que deben implicarse y aceptar mayores cotas de responsabilidad en el fomento y promoción de la cultura de la investigación científica.

Cuando Severo Ochoa regresó de Estados Unidos, hablaba de su gran preocupación por la falta de coordinación de la Investigación Científica en España, que en su momento ya había puesto de manifiesto Ramón y Cajal. Hoy todavía está latente esta problemática y es uno de los retos más importantes de la futura ley de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación.

Es necesaria una profunda coordinación de todos los recursos tanto humanos como materiales y técnicos y a nivel de todo el Estado, para poder sacar un mayor rendimiento a la investigación biomédica.

En un futuro próximo, las grandes inversiones en investigación oncológica deben orientarse hacia aquellos centros, grupos o estructuras, cuyas actividades y resultados permitan garantizar una investigación de alto nivel motivadora, de profesionales con rigor intelectual, y competitiva con otros países.

Pienso que estamos en un momento muy importante para el despegue de la investigación biomédica, por lo que tenemos que apostar por el futuro de la investigación, a pesar de la crisis económica que venimos atravesando. En España son momentos idóneos para realizar nuevos proyectos en desarrollo e innovación y salir reforzados de esta crisis, de lo contrario, nos jugamos el futuro de la sociedad más moderna y sostenible y frustraremos a nuestros investigadores, que son de gran talla, con inquietudes para afrontar nuestros proyectos.

Estamos ante una nueva perspectiva para la investigación en Ciencias de la Salud y de la Vida, donde la innovación tiene que jugar un papel dinamizador apostando por el futuro de la investigación biomédica.

Los planteamientos básicos y las reflexiones que hemos señalado anteriormente vienen al hilo del presente libro, que es una aportación a la innovación en oncología médica. Es un libro innovador, puesto que analiza en profundidad y con rigor científico e intelectual cualificado, la problemática del cáncer hereditario entre lo que cabe señalar el cáncer de mama o el colorrectal.

Los autores, profesionales de primera línea, como los dres. Javier Benítez, Alberto Cascón, Juan Cruz Cigudosa, Ana de Lara, Ana Osorio, José Perea, Mercedes Robledo, y Miguel Urioste en el campo clínico y de investigación oncológica de la Genética Humana.

Ahora paso a presentar a cada autor con el abordaje temático que realizan en el presente libro:

## Presentación

### Dr. Honorio-Carlos Bando Casado

Es doctor en Derecho por la Universidad Complutense de Madrid. Máster en Alta Dirección por el Instituto de Administraciones Públicas (INAP). Ha sido subdirector general de Especialidades en Ciencias de la Salud en la Secretaría de Estado de Universidades e Investigación. Director responsable del Protectorado de Fundaciones. Asesor de la Secretaría de Estado de Política Científica y Tecnológica. Subdirector general de Formación Sanitaria y Relaciones Profesionales del Ministerio de Sanidad. Está en posesión de la Cruz del Mérito Civil y de la Encomienda de la Orden de Sanidad, así como de la Medalla de oro del Consejo de Odontólogos y Estomatólogos. Premio Medical Economics 2009. Patrono de la Fundación Victoria Eugenia. Vicepresidente de las fundaciones FUNDADEPS e IDEPRO. Premio Cultura de la Salud 2010, a su trayectoria profesional. Su último libro: *“Un compromiso con la sanidad. La Promoción Integral de la Salud”* ofrece un proyecto positivo de la cultura de la salud y asegura que es un punto de reflexión para dinamizar las actuaciones de nuestra sociedad en los próximos años.

### Dr. Alberto Cascón Soriano

Doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad de León, Premio Extraordinario de Doctorado. Actualmente trabaja como investigador en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), dentro del laboratorio Cáncer Endocrino Hereditario (Programa de Genética de Cáncer Humano). Es miembro de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), del Consorcio Internacional de Feocromocitoma Familiar (PRESSOR), de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y de la Red Europea para el estudio de Tumores Adrenales (ENS@T). Es coautor de numerosos artículos y publicaciones.

A lo largo de su exposición se describen los mecanismos moleculares asociados al cáncer hereditario (oncogenes, genes, reparadores y genes supresores tumorales), así como distintos tipos de alelos de susceptibilidad al cáncer.

Un pequeño porcentaje de los pacientes que desarrollan algún tipo de cáncer padece un síndrome tumoral hereditario (entre un 5 y un 10%), el cual se debe a factores genéticos de susceptibilidad que porta el individuo desde su nacimiento.

## Dr. Miguel Urioste Azcorra

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid. Fue responsable de la Unidad de Genética Clínica y Citogenética en el Registro Nacional de Defectos Congénitos (ECEMC). Trabajó en el Departamento de Genética de la Universidad Autónoma de Madrid en el área de la Genética Molecular. Antes de incorporarse al CNIO, en mayo de 2000, era adjunto del Servicio de Genética Humana de la Fundación Jiménez Díaz. Desde septiembre de 2005, es el responsable de la consulta de Cáncer Familiar del Programa de Genética del Cáncer Humano del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

Autor o coautor de más de 100 artículos en revistas internacionales, director de varias tesis doctorales, investigador del CIBER de Enfermedades Raras, etc. Profesor honorario del Departamento de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Fue profesor de Genética Humana en la Universidad Francisco de Vitoria entre los años 2003 al 2006. En la actualidad su trabajo se centra en la atención de familias y en la investigación de la susceptibilidad genética al cáncer, y en particular en el cáncer colorrectal.

En el libro presenta la introducción al concepto “síndrome”. Descripción de los síndromes más comunes de predisposición al cáncer en la práctica clínica y de sus características. Se definen los criterios que sirven para el diagnóstico de los síndromes y para la realización de los oportunos estudios genéticos.

Luego desarrolla, como el consejo genético es la herramienta más eficaz para reducir los efectos y luchar contra la aparición de nuevos casos de cáncer. Conlleva la identificación y valoración de las familias, la estimación del riesgo, así como la discusión de aquellas medidas encaminadas a la prevención y diagnóstico precoz del cáncer.

## Dra. Ana Osorio Cabrero

Doctora en Ciencias Biológicas (Madrid). Ha trabajado como investigadora en el Departamento de Genética Humana del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), en investigación relacionada con el cáncer de mama hereditario, con colaboraciones en otros centros tanto a nivel nacional como internacional. Es miembro acreditado de la Asociación Española de Genética Humana, miembro de la Sociedad Española de Oncología Médica, miembro del Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 y miembro de la American Association for Cancer Research.

## Presentación

Una historia familiar de cáncer de mama es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de esta enfermedad. En el caso del cáncer de mama, los estudios epidemiológicos estiman que éste es dos veces más común entre los parientes de primer grado de pacientes, sugiriendo que los factores genéticos son determinantes de riesgo. Existen una serie de características que permiten reconocer los casos de cáncer de mama hereditarios y que los diferencian de los esporádicos, como son los de la aparición de más individuos en la familia afectados de la enfermedad de lo que cabría esperar por su frecuencia en la población general, una edad de aparición más temprana de los mismos, ocurrencia de múltiples tumores en un individuo, casos de bilateralidad, asociación de cáncer de ovario, etc. Estos planteamientos se recogen en este libro en el capítulo: “Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario”.

### Dr. José Perea García

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca. Sobresaliente *Cum Laude* por unanimidad y Premio Extraordinario. Máster en Oncología Molecular, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Actualmente es facultativo especialista del Área de Cirugía del Hospital 12 de Octubre, y profesor asociado de Cirugía General de la Universidad Complutense de Madrid. En dicho hospital forma parte del Grupo Multidisciplinar de Cáncer Colorrectal, así como de la Unidad de Cáncer Digestivo Familiar. A su vez es colaborador del CNIO, con quien participa en varias líneas de investigación, entre ellas varias relacionadas con el cáncer de colon hereditario. Otras líneas de investigación van encaminadas al estudio anatomoclínico y familiar del cáncer colorrectal en jóvenes y del cáncer colorrectal sincrónico y metacrónico.

Aborda el capítulo “Cáncer Colorrectal (CCR) Hereditario”, que adquiere gran importancia debido al aumento de la incidencia del CCR en general en nuestro medio. Se presentan no sólo los síndromes de CCR hereditario más frecuentes, como el síndrome de Lynch y la Poliposis Adenomatosa Familiar, sino el cáncer colorrectal familiar, que va adquiriendo gran importancia y del que posiblemente en los próximos años se identifiquen algunas nuevos mecanismos genéticos de predisposición al CCR. El objetivo del capítulo no sólo va encaminado a poder identificar los diversos síndromes, sino también a conocer sus bases moleculares, y el manejo clínico, seguimiento y tratamiento, de los pacientes.

### **Dra. Mercedes Robledo Batanero**

Es doctora en Ciencias Biológicas, ha formado parte del *staff* de Genética en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid. Desde 1992 ha trabajado en biología molecular aplicada al diagnóstico de enfermedades genéticas y en la caracterización de síndromes tumorales hereditarios de naturaleza endocrina. Desde el año 2000 es jefa del grupo del Cáncer Endocrino Hereditario del CNIO. Es autora de más de un centenar de artículos y capítulos de libros. Profesora honorífica de la Universidad Autónoma de Madrid y miembro de la Sociedad Española de Genética Humana.

En su capítulo analiza los tumores neuroendocrinos raros, desarrollados esporádicamente como asociados a síndromes tumorales endocrinos hereditarios y revisa la lista de genes que hasta el momento se conocen implicados en la aparición de estos tumores. Revisa las características clínicas asociadas a las alteraciones genéticas específicas y la complejidad molecular y la dificultad del estudio de algunos tumores endocrinos.

### **Dr. Javier Benítez Ortiz**

Es doctor en Genética Humana por la Universidad Complutense de Madrid en el año 1982. Durante varios años fue el coordinador del Departamento de Genética Humana de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid. Director del Programa de Genética del Cáncer Humano del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y director del Centro Español de Genotipado, ambos de Madrid. Profesor de la Universidad Francisco de Vitoria de Madrid. Ha sido presidente de la Asociación Española de Genética Humana. Autor de más de 230 publicaciones internacionales.

En su capítulo profundiza en las nuevas tecnologías aplicadas como el análisis de ligamiento para la búsqueda de variantes raras, de alta susceptibilidad. Asociación caso-control para la búsqueda de variantes comunes de riesgo en genes de baja susceptibilidad, y los *Genome Wide Association Studies* (GWAS). Técnicas de secuenciación masiva también para la identificación de variantes raras y nuevos genes de susceptibilidad.

## Presentación

### Dra. Ana de Lara González

Licenciada en Medicina por la Universidad Miguel Hernández de Alicante, especialista en Oncología Médica. Máster Internacional de Especialización en Mastología (UIMP. Fundación Estudios Mastológicos). Miembro de la Sociedad Española de Sexología y Patología Mamaria.

En su capítulo hace un repaso de las principales terapias diana y sus principales indicaciones terapéuticas, diagnósticas y pronósticas en el tratamiento de tumores sólidos.

El uso de terapias diana contra el cáncer, parte del mejor conocimiento del proceso tumoral. Este conocimiento está cambiando desde la manera clásica de clasificar y tratar los distintos tumores según conceptos anatómicos o histológicos, hasta las nuevas clasificaciones con una perspectiva molecular. De forma similar, la identificación de marcadores biológicos favorece un diagnóstico más preciso y la estratificación de los pacientes de acuerdo a su pronóstico.

### Dr. Juan Cruz Cigudosa García

Doctor por la Universidad de Navarra. Ha realizado estancias pre y post doctorales en el Departamento de Genética Clínica del Hospital Universitario de Lund (Suecia), en el laboratorio del profesor F. Mitelman y posteriormente en el Memorial Sloan Kettering Cáncer Center de Nueva York (USA), donde realizó investigación clínica en linfomas hasta 1998. A su regreso a España trabajó como facultativo adjunto de Genética del Hospital Universitario de Canarias (1998-2000). En 2000 se incorporó al Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) como jefe de la Unidad de Citogenética Molecular, dentro del Programa de Genética del Cáncer Humano. Ha publicado más de 100 artículos en revistas internacionales acumulando, sin duda, la mayor experiencia en España, y uno de las mayores en Europa, en el diagnóstico e investigación de alteraciones genéticas mediante biochips de CGH. Es revisor de proyectos científicos de la ANEP y forma parte del Sistema Integral de Seguimiento y Evolución (SISE) del Ministerio de Educación.

Ha sido secretario nacional de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) durante el período 1999-2003. En la actualidad es miembro de Board of Directors de la Asociación Europea de Citogenética (ECA).

Ha abordado el capítulo relativo al glosario de términos y vocabulario técnico que comprende esta obra, así como las direcciones de interés que serán útiles para los lectores.

## Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer

*Alberto Cascón Soriano*

### Introducción

El cáncer, entendido como un crecimiento celular incontrolado que puede invadir otros tejidos, es hoy en día uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo por su incidencia, prevalencia y mortalidad. Se estima que uno de cada tres varones y una de cada cuatro mujeres serán diagnosticados de cáncer a lo largo de su vida. Además, aunque se han hecho grandes progresos encaminados a reducir la incidencia, las tasa de mortalidad y mejorar la supervivencia de los pacientes, el cáncer es todavía responsable de más muertes que las enfermedades cardiovasculares en personas menores de 85 años (1). De hecho, actualmente 1 de cada 4 fallecimientos, en países tan desarrollados como Estados Unidos, se debe a algún tipo de cáncer, siendo el cáncer la segunda causa de muerte en España ([www.seom.org](http://www.seom.org)).

La mayor parte de los pacientes que desarrollan algún tipo de cáncer lo hacen de forma esporádica, es decir, no existe ningún riesgo familiar o hereditario de padecer la enfermedad. En estos casos la enfermedad aparece frecuentemente a edades avanzadas y como consecuencia de la acumulación de alteraciones genéticas producidas a lo largo de la vida del individuo. Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de pacientes que padece un síndrome tumoral hereditario (entre un 5 y un 10%), el cual es identificado en base a su historia personal o familiar, y que se debe a factores genéticos de susceptibilidad que porta el individuo desde su nacimiento (germinalmente). Es importante tener en cuenta que no es el cáncer lo que se hereda, sino la predisposición o susceptibilidad genética a desarrollarlo. Por tanto, el hecho de heredar una susceptibilidad genética a desarrollar cáncer no significa que se acabe desarrollando un tumor, sino que el riesgo de desarrollar la enfermedad es significativamente superior al observado en la población general.

Los avances en el conocimiento de las bases genéticas de las enfermedades permiten actualmente llevar a cabo una prevención encaminada a evitarlas o, al menos, a minimizar sus consecuencias. La identificación de individuos y familias con un riesgo incrementado de desarrollar cáncer permite, además de una valoración individualizada del riesgo de desarrollar la enfermedad, recomendar estrategias de prevención y diagnóstico precoz adecuadas en cada caso. Es importante tener en cuenta también la ventaja que proporciona el identificar un caso hereditario desde el punto de vista terapéutico, ya que el

## Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer

diagnóstico precoz de la enfermedad no sólo puede mejorar su tratamiento sino que, en algunos casos, es fundamental para evitar su diseminación a distancia (metástasis).

Hasta la fecha se han descrito alrededor de 200 síndromes de susceptibilidad hereditaria a padecer cáncer, heredándose la mayor parte de ellos de un modo autosómico dominante (2). Según un modelo de herencia mendeliano (monogénico) existe un 50% de probabilidades de que se herede un alelo alterado y por tanto de que se manifieste la enfermedad. En la herencia dominante, la existencia de un solo alelo mutado sería suficiente para producir la enfermedad y por tanto todos los portadores son potenciales enfermos. Sin embargo, y tal y como se explicará más adelante, hoy en día se sabe que la mayor parte de la susceptibilidad al cáncer sigue un modelo poligénico, siendo posible en estos casos tanto una herencia dominante como recesiva.

Las primeras evidencias sobre una susceptibilidad genética a desarrollar cáncer surgieron a partir de estudios epidemiológicos, realizados en los años cuarenta y cincuenta, los cuales mostraban un riesgo incrementado a padecer cáncer en los familiares de pacientes con cáncer (3). En general, los pacientes procedentes de familias que manifiesten alguna de las siguientes características deberían ser evaluados para la presencia de un cáncer hereditario (4):

- Dos o más familiares diagnosticados de cáncer.
- Un miembro de la familia diagnosticado de cáncer antes de los 50 años de edad.
- Varios miembros de la familia afectados por el mismo tipo de cáncer.
- Un familiar afectado por más de un tipo de cáncer.
- Uno o más miembros de la familia afectados de un cáncer raro.

Sin embargo, no siempre un síndrome tumoral hereditario se puede reconocer fácilmente ya que hay fenómenos como la penetrancia incompleta, la expresividad variable o el *imprinting* genético que pueden ocultar su presencia. Cabe destacar que los individuos con predisposición genética a desarrollar cáncer, aparte de padecer la enfermedad antes que los casos esporádicos, suelen manifestar tumores de localización multifocal o bien un desarrollo bilateral de la enfermedad. Por otra parte, la elevada incidencia de casos de cáncer en una misma familia no implica necesariamente una base genética, sino que pueden existir factores ambientales que la expliquen.

## Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer

### Procesos moleculares asociados con el desarrollo del cáncer

Las células normales poseen genes (proto-oncogenes) cuya información regula y determina todas las funciones celulares, entre otras, el crecimiento y la diferenciación celular. La integridad de estos genes es primordial para el funcionamiento normal de los tejidos, así que la aparición de mutaciones activantes que alteren sus funciones de regulación conduce a que la célula adquiera propiedades nuevas que la capacitan para proliferar de manera diferente al resto de las células normales. Al mismo tiempo, existen otros genes (genes cuidadores) que detectan estos cambios y que activan la maquinaria de reparación del ADN, y que si están inactivos llevan a la acumulación de alteraciones en la célula. Finalmente, si no se pueden corregir estas alteraciones, otros genes (genes guardianes) detienen el ciclo celular y conducen a la célula a la muerte programada o apoptosis. La inactivación de estos dos últimos tipos de genes (genes supresores de tumores), y el consiguiente acúmulo de células, llevará a la creación de nuevos vasos sanguíneos para poder abastecerse de alimento y oxígeno (angiogénesis), y finalmente desencadenarán otros mecanismos para invadir nuevos tejidos (metástasis).

### Oncogenes

Desde principios del siglo pasado se sabe que existen moléculas carcinogénicas, presentes en extractos de cultivos celulares tumorales, que pueden reproducir un tumor. De este modo se descubrió que el agente carcinógeno en el caso del sarcoma de Rous se trataba de un virus y que el gen (oncogen) vírico v-src era el que producía la transformación maligna de las células cuando se infectaban por el virus. Años más tarde se comprobó que existían secuencias homólogas al v-src en el ADN de las células normales humanas. Además, aunque los primeros proto-oncogenes se descubrieron por homología con oncogenes retrovíricos, posteriormente se han descrito nuevos proto-oncogenes que no forman parte del genoma de virus oncogénicos. Los proto-oncogenes son genes normales presentes en todas las células del organismo y que son imprescindibles para el crecimiento, proliferación y supervivencia de las mismas. Las mutaciones de estos genes, dan lugar a proteínas con función alterada que estimulan el crecimiento, la proliferación o la capacidad invasiva de las células, convirtiéndolos en onco-

## Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer

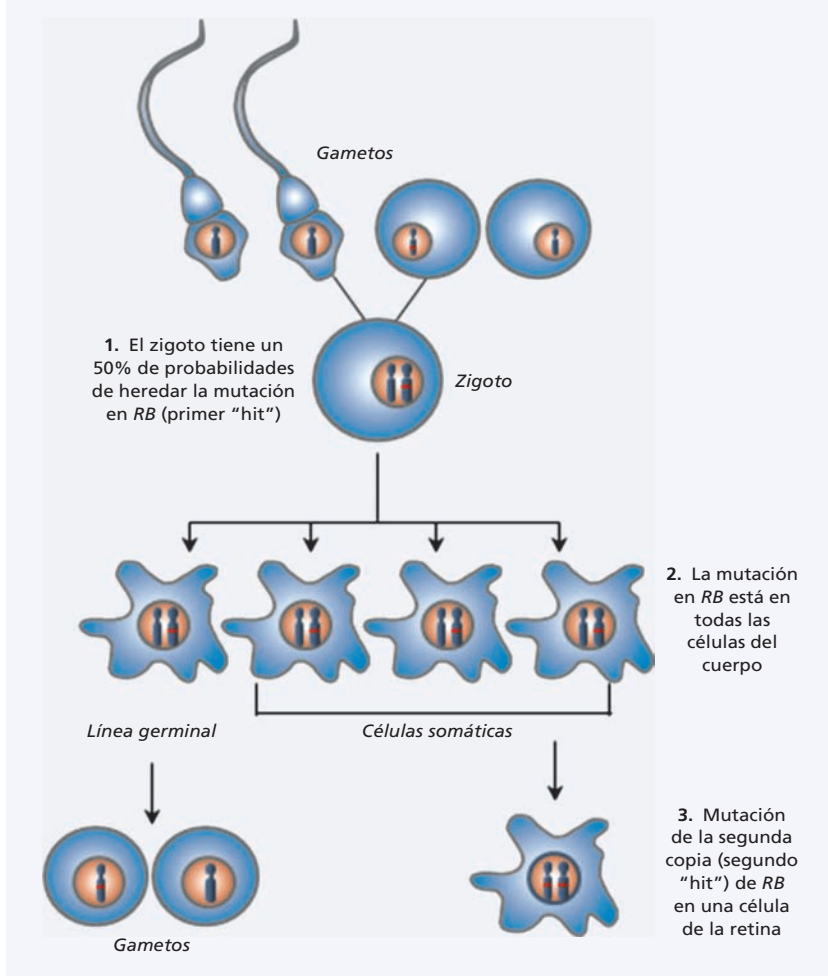
genes (Tabla 1). Los estudios encaminados a caracterizar los genes implicados en los distintos síndromes tumorales hereditarios, han demostrado que el evento más frecuente es la inactivación de algún gen supresor tumoral, siendo muy raras las alteraciones que activan oncogenes en la línea germinal. Es probable que el carácter dominante de las lesiones en los oncogenes tenga efectos letales e impida subsistir aquellos fetos que heredan una mutación de este tipo.

### Genes supresores de tumores

Gracias a experimentos de fusión de células somáticas con células tumorales, en los que las células híbridas resultantes no eran capaces de formar tumores en animales, se obtuvieron los primeros indicios de que existía algo en las células normales que impedía el desarrollo del tumor. Estos factores de control, presentes en la célula normal, eran capaces de revertir el fenotipo tumoral y por lo tanto suprimir la aparición del tumor (supresores tumorales). Años más tarde, Knudson propuso un mecanismo de tumorigénesis para el retinoblastoma hereditario (teoría de los dos *hits*) (Figura 1) (5). En este modelo, Knudson proponía que el retinoblastoma familiar se debía a la presencia de una mutación germinal (primer *hit*) y a la posterior mutación somática (segundo *hit*), mientras que los casos esporádicos se debían a dos mutaciones somáticas. Así surgió el concepto de gen supresor tumoral que más tarde fue generalizado para la mayor parte de los cánceres hereditarios. Finalmente, el aislamiento del primero de estos genes supresores, *RB*, se llevó a cabo durante la segunda mitad de la década de los ochenta (6). En general, la función de estos genes es la de controlar el ciclo celular, evitando un crecimiento y proliferación excesivos en respuesta a daños en el ADN o a señales de supresión del crecimiento procedentes del medio extracelular, y la de promover la muerte celular programada (apoptosis). Los genes supresores tumorales pueden clasificarse, a su vez, en dos subgrupos: los guardianes (*gatekeepers*) y los cuidadores (*caretakers*). Los genes guardianes son los que controlan el crecimiento celular, bloqueando el desarrollo tumoral a través de los puntos de control del ciclo celular o promoviendo la apoptosis. La mutación de estos genes conduce a la aparición de cáncer, ya que las células afectadas no pueden detener el ciclo celular y acaban acumulando más mutaciones que terminan transformando a la célula en cancerosa. Por otro lado, los cuidadores se encargan de proteger la integridad del genoma codificando proteínas cuya función es la de corregir los errores que se producen

## Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer

Figura 1. Modelo de Knudson para el retinoblastoma hereditario



durante el proceso de replicación del ADN anterior a la división celular. La pérdida de función de estos genes lleva a fallos en el proceso de reparación y permite, por tanto, la acumulación de mutaciones en oncogenes y genes guardianes originando finalmente el cáncer. La Tabla 1 muestra algunos (hoy en día se han propuesto más de 170 genes supresores tumorales) (7) de los genes supresores de tumores alterados en diferentes síndromes hereditarios.

## Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer

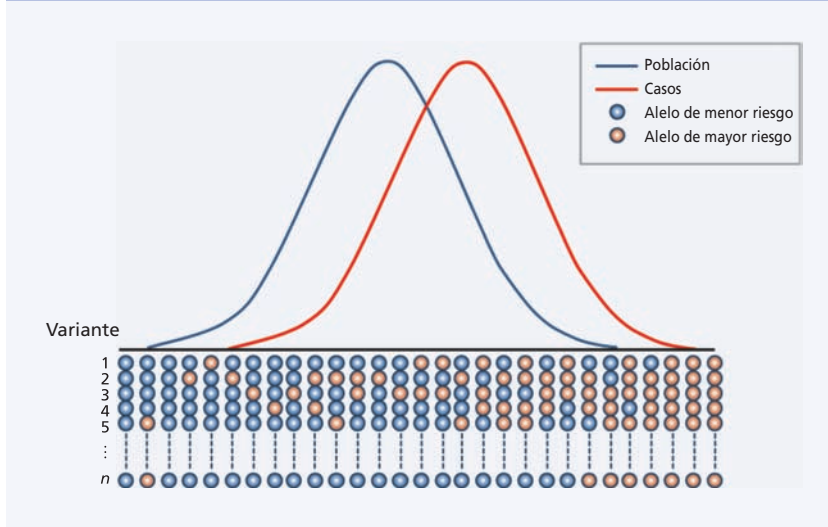
| Tabla 1. Ejemplos de oncogenes y genes supresores de tumores en cáncer hereditario |                                                          |                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                    | Función/Mutación                                         | Gen                                                                                                                                                                                                |
| Oncogenes                                                                          | Proliferación/<br>Crecimiento incontrolado               | <i>RET</i> : Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2<br><i>H-RAS</i> : Síndrome de Costello                                                                                                         |
| Genes guardianes                                                                   | Control del ciclo-apoptosis/<br>Crecimiento incontrolado | <i>TP53</i> : Síndrome de Li-Fraumeni<br><i>RB</i> : Retinoblastoma<br><i>VHL</i> : Síndrome de von hippel-Lindau<br><i>NF1</i> : Neurofibromatosis tipo 1<br><i>SDH</i> : Feocromocitoma familiar |
| Genes cuidadores                                                                   | Reparación/<br>Acumulación de mutaciones en el ADN       | <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> y <i>ATM</i> : cáncer de mama<br><i>APC</i> , <i>MLH1</i> y <i>MSH2</i> : cáncer colorrectal<br><i>TERC</i> : Disqueratosis congénita                                  |

### Alelos de susceptibilidad al cáncer: estrategias de búsqueda

Durante las últimas décadas, las investigaciones centradas en la susceptibilidad hereditaria a desarrollar cáncer han permitido la caracterización de mutaciones que segregaban con la enfermedad en grandes familias (estudios de ligamiento). De este modo se ha podido identificar la mayor parte de los genes (alelos) de alta penetrancia que siguen un modelo de herencia mendeliana. Sin embargo, a pesar de que estos genes confieren un elevado riesgo, sólo explican un pequeño porcentaje de los casos hereditarios (entre un 5-10%) (8). Tanto la gran cantidad de casos de cáncer hereditarios que no se pueden explicar por la presencia de mutaciones en genes de alta penetrancia, como los resultados obtenidos a partir de estudios estadísticos sugieren que la mayor parte de la susceptibilidad al cáncer se explicaría según un modelo poligénico. En este modelo, la transmisión de varios alelos, cada uno con un efecto individual pequeño (alelos de bajo riesgo, con un mayor o menor efecto), puede causar gran parte del riesgo observado en la población (Figura 2) (3). En este modelo encajarían tanto los alelos raros de penetrancia moderada como los alelos comunes de baja penetrancia (9). Para la detección de este tipo de alelos se han necesitado otro tipo de aproximaciones genéticas como los estudios de asociación (tanto mediante el análisis de genes candidatos como a través de los GWAS) o la secuenciación masiva.

## Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer

Figura 2. Modelo poligénico de susceptibilidad al cáncer



Adaptado de Fletcher & Houlston 2010.

### 1. Alelos de alta penetrancia

Los genes de alta penetrancia son aquellos que confieren un elevado riesgo relativo de padecer cáncer en los individuos portadores. A finales de los años ochenta y principios de los noventa se identificaron muchos de estos genes, en su mayor parte supresores de tumores, mediante la aplicación de estudios de ligamiento en familias y clonaje posicional. Los estudios de ligamiento tratan de determinar la posición cromosómica de un posible gen causante de una enfermedad en relación a uno o más marcadores genéticos. Este método está basado en el principio de cosegregación de localizaciones cromosómicas (*loci*) cercanos. A medida que la distancia entre dos *loci* aumenta, la probabilidad de cosegregación disminuye. El método más utilizado en los análisis de ligamiento genético es el de *LOD Score*. Gracias a este tipo de estudios se han podido identificar, entre otros, varios genes implicados en el cáncer de mama y ovario hereditario (*BRCA1* y *BRCA2*), genes de susceptibilidad al cáncer colorectal no polipósico (*APC*, *MLH1* y *MSH2*) y el gen causante del melanoma hereditario (*CDKN2A*). Cabe destacar, que este tipo de análisis no ha conseguido hasta la

## Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer

fecha detectar genes de alta penetrancia relacionados con el cáncer de próstata y de testículo a pesar de que los estudios epidemiológicos han demostrado su fuerte condición hereditaria (3).

### 2. Alelos raros de penetrancia moderada

Según la hipótesis de las variantes raras, una proporción significativa de la susceptibilidad hereditaria de las enfermedades crónicas humanas se debe a la suma de los efectos de una serie de variantes de baja frecuencia presentes en diferentes genes (10). Cada una de estas variantes conferiría un incremento moderado del riesgo relativo de padecer la enfermedad. Entre estos alelos raros de moderada penetrancia se incluyen SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) de baja frecuencia, variantes subpolimórficas (por ejemplo en *APC*) y mutaciones (11). Dado que las alteraciones en estos genes no causan un riesgo lo suficientemente alto como para estar representados por grandes *pedigrees*, estas variantes no pueden identificarse por estudios convencionales de ligamiento (12, 13). La detección de este tipo de alelos se ha llevado a cabo fundamentalmente a través de la resecuenciación de genes candidatos que codifican proteínas involucradas en las rutas alteradas en portadores de mutaciones de alta penetrancia. De este modo se han detectado variantes de moderada penetrancia para cáncer de mama en *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1* y *PALB2*, todos ellos genes que codifican proteínas involucradas en las rutas de *BRCA1* y *BRCA2* (14). Otro ejemplo de variantes de penetrancia moderada se ha visto en la susceptibilidad a desarrollar adenomas colorectales, donde se han podido detectar variantes en los genes *AXIN1* y *CTNNB1*, involucrados en la ruta de *APC* (15).

Poniendo como ejemplo el cáncer de mama hereditario, si se consideran todos los genes de alta y moderada penetrancia conocidos hasta la fecha, todavía quedaría una proporción de un 70-75% de casos que no presentan estas variantes genéticas, por lo que deben existir otro tipo de variantes que expliquen la susceptibilidad hereditaria.

### 3. Alelos comunes de baja penetrancia

Durante mucho tiempo se ha especulado sobre la posibilidad de que las variantes polimórficas comunes contribuyesen a la susceptibilidad hereditaria al cáncer, pero las primeras evidencias han comenzado a aparecer recientemente. De

## Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer

nuevo, los análisis de ligamiento no tienen suficiente poder para detectar efectos pequeños por lo que la estrategia adecuada en este caso es el empleo de estudios de asociación. En este tipo de estudios, se compara la frecuencia de una variante genética en individuos con la enfermedad (casos) frente a individuos sin la enfermedad (controles). Habrá una asociación alélica positiva cuando la distribución de los genotipos difiera en casos y controles. Existen dos aproximaciones distintas. La primera la constituyen los estudios de asociación centrados en genes localizados en regiones o rutas candidatas. En este caso, la selección de los genes candidatos se basa bien en la propia función del producto génico bien en los datos derivados de modelos animales, estudios de ligamiento, datos de expresión o meta-análisis previamente descritos (16). En este tipo de estudios, se suelen elegir variantes situadas en regiones de interés de los genes (codificantes o reguladoras), con lo que se puede asociar directamente el fenotipo con el genotipo asociado. Desafortunadamente, debido a limitaciones en el número de muestras analizadas y su diseño, muchos de los resultados de estos estudios no han podido ser confirmados en series independientes. Por otra parte, gracias al desarrollo de las nuevas plataformas tecnológicas que permiten evaluar cientos de miles de SNPs en una gran cantidad de muestras, se han llevado a cabo estudios de asociación en todo el genoma (GWAS), eliminando el sesgo derivado de los análisis de genes candidatos. Estos estudios se basan en el concepto de desequilibrio de ligamiento (LD), seleccionándose para ello SNPs representativos de un determinado haplotipo (*tag SNP*) gracias a la información procedente del Proyecto HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>). La asociación proporcionará la evidencia de que el *locus* estudiado, o un *locus* cercano a éste, en LD, está relacionado con la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad (9). A finales del año 2009, se habían publicado cerca de 450 GWAS para diferentes enfermedades de los que más de 50 se centraban en cáncer (17). Algunos ejemplos de asociaciones encontradas mediante GWAS son:

- Dos *loci* en cáncer de tiroides 9q22.33 y 14q13.3.
- Un único *locus* asociado con cáncer de pulmón: 15q25 (allí mapean los genes receptores colinérgicos nicotínicos).
- Diez *loci* diferentes asociados con cáncer colorectal: 8q24.21, 18q21.1, 15q13.3, 11q23.1, 8q23.3, 10p14, 19q13.11, 20p12.3, 14q22.2 y 16q22.1.
- Más de 20 *loci* diferentes se han encontrado para la susceptibilidad a desarrollar cáncer de mama, aunque sólo 4 de ellos se han encontrado en 2 o más estudios: 2q35, 5q11.2, 10q26.13 y 16q12.1.

## Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer

Existen todavía, sin embargo, muchos casos de cáncer hereditario para los que todavía no se ha encontrado una explicación genética mediante la utilización de las técnicas previamente descritas. En los últimos años, los avances tecnológicos aplicados a la secuenciación automatizada han dado un salto significativo, abaratándose los costes y, sobre todo, aumentando la capacidad de secuenciación en forma masiva. En el capítulo 7 se comentan en detalle algunas de las nuevas tecnologías y estrategias para la investigación de las bases moleculares del cáncer hereditario. Gracias a estos avances se puede obtener la secuencia nucleotídica completa de más de 20.000 genes codificantes así como un número aún desconocido de elementos funcionales (reguladores) localizados en intrones y regiones intergénicas (18). De este modo, gracias tanto a la secuenciación del genoma completo como a la del exoma (secuencia genética restringida a los exones) de los propios tumores, se están caracterizando tanto las mutaciones conductoras (*drivers*), responsables de la transformación oncogénica, como las mutaciones pasajeras (*passengers*), cambios que no confieren ventajas proliferativas y no contribuyen al desarrollo del cáncer, de diferentes tipos tumorales (19, 21). Igualmente, y gracias a una selección adecuada de los pacientes, se podrá encontrar también el o los genes responsables de la enfermedad en individuos con síndromes tumorales hereditarios mediante la secuenciación exónica de su ADN germinal. Esto último será especialmente útil en el caso de efectos monogénicos, siendo la interpretación de los resultados en el caso de enfermedades poligénicas mucho más complicada.

## Bibliografía

- (1) Jemal, A., Siegel, R., Xu, J. et al.: "Cancer statistics". *CA Cancer J Clin*, 60, 277-300, 2010.
- (2) Nagy, R., Sweet, K. y Eng, C.: "Highly penetrant hereditary cancer syndromes". *Oncogene*, 23, 6445-6470, 2004.
- (3) Fletcher, O. y Houlston, R. S.: "Architecture of inherited susceptibility to common cancer". *Nat Rev Cancer*, 10, 353-361, 2010.
- (4) Sifri, R., Gangadharappa, S. y Acheson, L. S.: "Identifying and testing for hereditary susceptibility to common cancers". *CA Cancer J Clin*, 54, 309-326, 2004.

## Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer

- (5) Knudson, A. G. Jr.: "Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma". *Proc Natl Acad Sci USA*, 68, 820-823, 1971.
- (6) Friend, S. H., Bernards, R., Rogelj, S. et al.: "A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma". *Nature*, 323, 643-646, 1986.
- (7) Yang, Y. y Fu, L. M.: "TSGDB: a database system for tumor suppressor genes". *Bioinformatics*, 19, 2311-2312, 2003.
- (8) Houlston, R. S. y Peto, J.: "The search for low-penetrance cancer susceptibility alleles". *Oncogene*, 23, 6471-6476, 2004.
- (9) Pharoah, P. D., Dunning, A. M., Ponder, B. A. et al.: "Association studies for finding cancer-susceptibility genetic variants". *Nat Rev Cancer*, 4, 850-860, 2004.
- (10) Fearnhead, N. S., Winney, B. y Bodmer, W. F.: "Rare variant hypothesis for multifactorial inheritance: susceptibility to colorectal adenomas as a model". *Cell Cycle*, 4, 521-525, 2005.
- (11) Bodmer, W. y Bonilla, C.: "Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases". *Nat Genet*, 40, 695-701, 2008.
- (12) Peto, J. y Houlston, R. S.: "Genetics and the common cancers". *Eur J Cancer*, 37, Suppl 8, S88-96, 2001.
- (13) Risch, N. y Merikangas, K.: "The future of genetic studies of complex human diseases". *Science*, 273, 1516-1517, 1996.
- (14) Stratton, M. R. y Rahman, N.: "The emerging landscape of breast cancer susceptibility". *Nat Genet*, 40, 17-22, 2008.
- (15) Fearnhead, N. S., Wilding, J. L., Winney, B. et al.: "Multiple rare variants in different genes account for multifactorial inherited susceptibility to colorectal adenomas". *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 15992-15997, 2004.
- (16) Esparragon, F. R., Pérez, J. C. y Bello, M. A.: "Practical Guide to genetic association studies. Considerations for its clinical use". *Nefrología*, 29, 582-588, 2009.
- (17) Galvan, A., Ioannidis, J. P. y Dragani, T. A.: "Beyond genome-wide association studies: genetic heterogeneity and individual predisposition to cancer". *Trends Genet*, 26, 132-141, 2010.
- (18) Stratton, M. R., Campbell, P. J. y Futreal, P. A.: "The cancer genome". *Nature*, 458, 719-724, 2009.

## Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer

- (19) Dalglish, G. L., Furge, K., Greenman, C. et al.: "Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes". *Nature*, 463, 360-363, 2010.
- (20) Greenman, C., Stephens, P., Smith, R. et al.: "Patterns of somatic mutation in human cancer genomes". *Nature*, 446, 153-158, 2007.
- (21) Sjoblom, T., Jones, S., Wood, L. D. et al.: "The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers". *Science*, 314, 268-274, 2006.

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

*Miguel Urioste Azcorra*

### Introducción

Cuando un individuo consulta porque ha tenido cáncer al igual que otros miembros de su familia, la primera pregunta que se plantea el profesional que le atiende es si puede estar ante un posible caso de cáncer hereditario. Se han descrito unos 200 síndromes de predisposición al cáncer (SPC). La cuestión no es que el profesional conozca en detalle las características de cada uno de estos SPCs. Es más realista y práctico que aquel profesional que no está especializado en este tema sepa, cuando menos, reconocer aquellas circunstancias que caracterizan al cáncer hereditario. El cáncer es una enfermedad frecuente y la mayoría de los especialistas tratarán en uno u otro momento con pacientes y familias afectadas. Es importante que estos profesionales identifiquen un posible caso de cáncer hereditario y pongan en marcha el proceso del consejo genético cuyo objetivo final es reducir el impacto que el cáncer tiene en estas familias.

A lo largo de este capítulo trataremos de contribuir a la identificación del cáncer hereditario en general, dando a conocer sus rasgos característicos y las herramientas que pueden ayudar en el proceso de reconocimiento de un SPC, para terminar ofreciendo información resumida sobre algunos de los SPCs más frecuentes: los criterios para su diagnóstico, los genes implicados, datos de frecuencia, etc.

### Definición de síndrome

El término síndrome se utiliza para referirse a un conjunto de alteraciones o síntomas que están patológicamente relacionados, en el que puede o no conocerse la causa. Hablamos de síndrome cuando identificamos un conjunto de características que diferenciamos de otros conjuntos o características aisladas, y que asumimos tienen una base común (1).

No todos los rasgos fenotípicos del síndrome aparecen siempre con la misma frecuencia. Algunos pueden ser frecuentes, mientras que otros pueden aparecer con poca frecuencia. El término espectro fenotípico se refiere al total de alteraciones o signos que pueden observarse en un síndrome y a su frecuencia en la población con el síndrome. Saber si un determinado signo o al-

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

teración es parte de un síndrome no es una tarea sencilla. En general, si su frecuencia en la población de personas con el síndrome es superior a su frecuencia en la población control o general, puede considerarse como parte del síndrome.

En los SPCs, el cáncer suele ser la alteración fenotípica más severa y, en muchos casos, la más característica. En algunos síndromes el cáncer es la única manifestación fenotípica. Por ejemplo en el Síndrome Li-Fraumeni, en el Cáncer de Mama y Ovario Hereditario, o en el Cáncer Gástrico Difuso Hereditario. En otros síndromes, junto al cáncer pueden aparecer otras manifestaciones, como por ejemplo, en el síndrome de von Hippel Lindau, o en la Neurofibromatosis, en los que se observa un conjunto de tumores benignos y malignos afectando a diferentes órganos o tejidos. Hay un tercer tipo de SPCs, en el que el cáncer es un signo más dentro de un conjunto de manifestaciones fenotípicas complejas, como ocurre en el síndrome de Cowden, en el Peutz-Jeghers, o en el síndrome de Rothmund-Thompson. En estos síndromes se observan múltiples defectos del desarrollo, tumores benignos y cánceres.

## Predisposición hereditaria al cáncer

Dentro del 5-10% de cánceres que tienen una base hereditaria (2), están incluidos todos los síndromes de predisposición al cáncer. La mayoría de los SPCs son poco frecuentes, y en todos ellos el riesgo para cáncer excede el riesgo poblacional, si bien las cifras de riesgo son muy diferentes de unos a otros. Además, estos síndromes manifiestan una gran variabilidad en su expresividad, de modo que, dentro de una misma familia podemos observar marcadas diferencias en la edad de aparición, el tipo de tumor, su localización, en la agresividad o en la tasa de supervivencia.

La identificación de familias con SPCs es clínicamente relevante ya que el riesgo de sus miembros para desarrollar cáncer es elevado. La práctica totalidad de los SPCs conocidos hasta la fecha, son procesos monogénicos (las bases moleculares de la predisposición al cáncer en general se describen en el capítulo 1, y en los capítulos correspondientes se tratan las alteraciones genéticas que causan SPCs específicos) y, en consecuencia, se heredan siguiendo patrones mendelianos relativamente sencillos de identificar. Sin una adecuada historia familiar, muchos SPCs pueden no ser identificados y ser considerados

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

como tumores de carácter esporádico. La historia familiar es, sin duda, la herramienta más eficaz para determinar la probabilidad de que una familia tenga un SPCs, y para poder llevar a cabo el proceso de asesoramiento genético (3). Tanto la historia familiar como los modelos mendelianos de herencia y el proceso de consejo genético se tratan en el siguiente capítulo de este libro.

### Características del cáncer hereditario

El cáncer hereditario presenta una serie de características que conviene conocer para su identificación y diferenciación del cáncer esporádico. El cáncer es una enfermedad frecuente y es habitual encontrar casos de cáncer en la mayoría de las familias. Más del 90% de los tumores van a ser esporádicos, es decir, los factores ambientales van a tener un peso importante en su aparición. Existen muchos factores ambientales con un posible efecto cancerígeno. Muchos de ellos están recogidos en el capítulo primero de libro de K. Schneider (4).

Sólo un 3-5% de todos los tumores muestran un claro carácter hereditario. Identificar estos casos es importante desde el punto de vista sanitario ya que a través del consejo genético las familias afectadas van a poder beneficiarse de las medidas de prevención y detección precoz para lograr una efectiva reducción de la mortalidad por cáncer. Las principales características del cáncer hereditario son:

1. Alta incidencia de cáncer en la familia. Suele ser la señal de alarma más común y la principal causa de consulta. En estas familias se observa una elevada agregación de cánceres que va más allá de la mera concurrencia debida al azar.
2. Ocurrencia del mismo tipo de cáncer. Generalmente se observa cómo el mismo tipo de cáncer —mama, colon, gástrico, etc.— aparece en generaciones sucesivas de acuerdo a los modelos mendelianos de herencia. A veces puede observarse una frecuencia anormalmente elevada de tumores en una única generación, cuya explicación podría estar en la existencia en la familia de una posible mutación en un gen autosómico recesivo.
3. Aparición del cáncer a edad temprana. Los SPCs son en su mayoría entidades con expresión en la edad adulta. El cáncer hereditario suele aparecer antes de la edad en la que es frecuente la aparición de la for-

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

ma esporádica de ese mismo tipo de cáncer. Por ejemplo, la edad media de aparición del cáncer colorrectal esporádico es de 64 años en nuestro medio, mientras que la edad media de aparición del cáncer colorrectal asociado al síndrome de Lynch es de 44 años, es decir, 20 años más joven (5). También en nuestro país, la media de aparición del cáncer de mama es de 57-58 años (6). Por el contrario, los cánceres de mama asociados a mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* tienen una edad media de aparición de 43 años (7).

4. Bilateralidad en el caso de afectación de órganos pares. Es frecuente observar bilateralidad en los casos hereditarios de retinoblastoma, de cáncer de mama, en los cánceres renales, etc.
5. Multifocalidad. No es raro observar que los tumores hereditarios se inician de manera independiente en varios focos repartidos por el órgano donde asientan, en vez de aparecer en un único foco.
6. Aparición de varios cánceres en el mismo individuo. En estos casos es importante determinar si se trata de neoplasias primarias o de recurrencias de un tumor anterior. Sólo cuando se trata de varias neoplasias primarias es más probable que exista un síndrome de cáncer hereditario. En este punto no conviene olvidar que, en ocasiones, las segundas neoplasias pueden guardar relación con el tratamiento de neoplasias anteriores.
7. Asociación del cáncer con defectos del desarrollo. Muchos de los síndromes de cáncer hereditario se caracterizan por presentar un fenotipo complejo, donde el cáncer es un rasgo más dentro de un conjunto de manifestaciones o signos, en el que son comunes defectos del desarrollo mayores y menores. Un buen ejemplo de esto es el síndrome de Beckwith-Wiedemann que se caracteriza por sobrecrecimiento, occipucio prominente, macroglosia, cardiomegalia, hiperplasia pancreática, nefromegalia, edad ósea acelerada, onfalocele, pliegues característicos en los lóbulos de las orejas, y riesgo incrementado para desarrollar tumor de Wilms, carcinoma hepatocelular, hepatoblastoma, carcinoma adrenortical, gonadoblastoma, teratoma gástrico congénito, rhabdomyosarcoma o neuroblastoma (8). Es decir, el síndrome muestra un espectro fenotípico amplio que incluye múltiples defectos del desarrollo, además de cáncer.

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

Cuando en un paciente o en una familia, se observa alguna o varias de estas características resumidas en los siete puntos previos, es conveniente remitirlos a una unidad especializada en cáncer hereditario para asesoramiento y realización de pruebas genéticas específicas, si procede. Tras su evaluación y estudio, es muy posible que la familia llegue a conocer sus riesgos para cánceres específicos, y se podrán, además, establecer las oportunas medidas de vigilancia y seguimiento y programar aquellas que permitan hacer una prevención primaria de los tumores en los individuos a riesgo. Es decir, la identificación y evaluación de familias con SPCs facilita una efectiva reducción de la mortalidad por cáncer.

### Síndromes de predisposición hereditaria al cáncer

Hasta la fecha se han descrito alrededor de 200 síndromes de predisposición hereditaria al cáncer. Tratar de describir cada uno de ellos excede el propósito de este capítulo. En la Tabla 1 se muestran los SPCs más comunes, en los que se conoce el gen o los genes responsables y algunos datos de frecuencia y penetrancia. La Tabla 1 se ha confeccionado con la información procedente de varios textos y revisiones sobre síndromes de predisposición al cáncer (2, 4, 9-13), y con la información contenida en el catálogo de enfermedades genéticas de Victor McKusick (14). En la Tabla se indica también el gen o genes responsables del síndrome, el número con el que la entidad se reconoce en el catálogo de McKusick (14), la incidencia del síndrome en la población, la penetrancia y el riesgo para desarrollar cáncer.

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

Tabla 1. Síndromes de predisposición al cáncer más frecuentes

| Nombre del síndrome                                         | Genes responsables                                                                                                                                                                         | Número OMIM | Modelo de herencia | Penetrancia           | Incidencia         | Riesgo cáncer |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|-----------------------|--------------------|---------------|
| Adenoma de hipófisis aislado familiar (15)                  | <i>AIP</i>                                                                                                                                                                                 | 102200      | AD                 | Desconocida           |                    | ¿?            |
| Anemia de Fanconi (16)                                      | <i>FANCA FANCB</i><br><i>FANCC FANCD1</i><br>( <i>BRCA2</i> ) <i>FANCD2</i><br><i>FANCE FANCF</i><br><i>FANCG FANCL</i><br><i>FANCI FANCI</i><br><i>FANL FANCM</i><br><i>FANCN (PALB2)</i> | 227650      | AR                 | 100% en hh            | 1/360.000          | 50%           |
| Ataxia-telangiectasia (17)                                  | <i>ATM</i>                                                                                                                                                                                 | 208900      | AR                 | 100% en hh            | 1/30.000-1/100.000 | 30-40%        |
| Birt-Hogg-Dubè, síndrome de (18)                            | <i>FLCN</i>                                                                                                                                                                                | 135150      | AD                 | Desconocida, reducida | Raro               | ¿?            |
| Bloom, síndrome de (19)                                     | <i>RECQL3</i>                                                                                                                                                                              | 210900      | AR                 | 100%                  | Raro               | 20%           |
| Cáncer de mama y ovario hereditarios (20)                   | <i>BRCA1 BRCA2</i>                                                                                                                                                                         | 114480      | AD                 | 60%                   | 1/500-1/2.500      | 60%           |
| Carcinoma gástrico difuso hereditario (21)                  | <i>CDH1</i>                                                                                                                                                                                | 137215      | AD                 | 70-80%                | Raro               | 70-80%        |
| Complejo de Carney (22)                                     | <i>PRKRA1A</i>                                                                                                                                                                             | 160980      | AD                 | Desconocida, reducida | Raro               | ¿?            |
| Costello, síndrome de (23)                                  | <i>HRAS</i>                                                                                                                                                                                | 218040      | AD                 |                       |                    | 10-15%        |
| Esclerosis Tuberosa (24)                                    | <i>TSC1 TSC2</i>                                                                                                                                                                           | 191100      | AD                 | 95-100%               | 1/6.000-10.000     | ¿?            |
| Gorlin, síndrome de (25, 26)*                               | <i>PTCH1 PTCH2</i>                                                                                                                                                                         | 109400      | AD                 | 90-97%                | 1/57.000           | 90%           |
| Hiperparatiroidismo (27)                                    | <i>HRPT2</i>                                                                                                                                                                               | 145001      | AD                 | 90%                   | Raro               |               |
| Leiomiomatosis uterina y cáncer renal hereditarios (28, 29) | <i>FH</i>                                                                                                                                                                                  | 605839      | AD                 | Desconocida           | Raro               | 15-60%        |
| Li-Fraumeni, síndrome (30)                                  | <i>TP53</i>                                                                                                                                                                                | 151623      | AD                 | 90-95%                | Raro               | 90%           |
| Lynch, síndrome de (31, 32)                                 | <i>MLH1 MSH2</i><br><i>MSH6 PMS2</i>                                                                                                                                                       | 120435      | AD                 | 80-90%                | 1/200-1/1.000      | 80% (¿?)      |
| Melanoma maligno familiar (33, 34)                          | <i>CDKN2A CDK4</i>                                                                                                                                                                         | 155600      | AD                 | 30% a los 50a         | 1/10.000           | 90%           |
| Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (35, 36)                | <i>MEN1</i>                                                                                                                                                                                | 131100      | AD                 | 100% a los 60a        | 2-10/100.000       | <10%          |
| Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (36)                    | <i>RET</i>                                                                                                                                                                                 | 171400      | AD                 | 70-100%               | 1/25.000           | 70% a los 70a |
| Neurofibromatosis 1 (37, 38)                                | <i>NF1</i>                                                                                                                                                                                 | 162200      | AD                 | 100%                  | 1/3.500            | 2-5%          |
| Neurofibromatosis 2 (39)                                    | <i>NF2</i>                                                                                                                                                                                 | 101000      | AD                 | 100% a los 60a        | 1/40.000           |               |
| Nijmegen, síndrome de (40)                                  | <i>NBS1</i>                                                                                                                                                                                | 251260      | AR                 | 100%                  | Raro               |               |

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

| Nombre del síndrome                          | Genes responsables                                                                                                     | Número OMIM                                                                  | Modelo de herencia                                 | Penetrancia                               | Incidencia            | Riesgo cáncer                    |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Paraganglioma familiar (41, 42)              | <i>SDHB SDHC SDHD SDHS</i>                                                                                             | 168000                                                                       | AD                                                 | 75% SDHB<br>90% SDHD<br>Resto desconocida | Raro                  | 75% SDHB<br>90% SDHD<br>Resto ¿? |
| Peutz-Jeghers, síndrome de (43)              | <i>STK11</i>                                                                                                           | 175200                                                                       | AD                                                 | 95-100%                                   | 1/120.000             | 50%                              |
| PTEN-hamartomas, síndrome de (44, 45)        | <i>PTEN</i>                                                                                                            | 158350<br>153480<br>176920                                                   | AD y esporádico (en función del síndrome asociado) | Cowden: 99%                               | Cowden: 1/200.000     | Cowden50%                        |
| Poliposis adenomatosa familiar (46)**        | <i>APC</i>                                                                                                             | 175100                                                                       | AD                                                 | 100%                                      | 1/6.000-1/13.000      | 100%                             |
| Poliposis asociada a MUTYH (47, 48)          | <i>MUTYH</i>                                                                                                           | 604933                                                                       | AR                                                 | Alta en hh                                | Raro                  | Alto                             |
| Poliposis juvenil (49)                       | <i>SMAD4 BMPR1A</i>                                                                                                    | 174900                                                                       | AD                                                 | 90-100%                                   | 1/100.000             | 20%                              |
| Retinoblastoma hereditario (50)              | <i>RB1</i>                                                                                                             | 180200                                                                       | AD                                                 | 90%                                       | 1/13.500-1/25.000     | 90%                              |
| Rothmund-Thomson, síndrome de (40)           | <i>RECQL4</i>                                                                                                          | 268400                                                                       | AR                                                 | 100% en hh                                | Raro                  | ¿?                               |
| Simpson-Golabi-Behmel, síndrome de (51)      | <i>GPC3 CXORF5</i>                                                                                                     | 312870                                                                       | LX-R                                               | Desconocida                               | Raro                  |                                  |
| Síndrome linfoproliferativo ligado al X (52) | <i>SH2</i>                                                                                                             | 308240                                                                       | LX-R                                               | Desconocida                               | Raro                  |                                  |
| Sotos, síndrome de (53, 54)                  | <i>NSD1</i>                                                                                                            | 117550                                                                       | esporádico                                         | 100%                                      | Raro                  | 2-3%                             |
| Tumor de Wilms familiar (55, 56)***          | <i>WT1</i>                                                                                                             | 194070                                                                       | AD                                                 | 100%                                      | 1/10.000              | 100%                             |
| Von Hippel-Lindau, síndrome de (57)          | <i>VHL</i>                                                                                                             | 193300                                                                       | AD                                                 | 90-95%                                    | 1/36.000-1/45.500     | 45%                              |
| Werner, síndrome de (40)                     | <i>RECQL2</i>                                                                                                          | 277700                                                                       | AR                                                 | 100%                                      | 1/50.000-1/1.000.000  | 10%                              |
| Xeroderma pigmentosum (58)                   | <i>XPA</i><br><i>XPC</i><br><i>ERCC2</i><br><i>ERCC3</i><br><i>ERCC4</i><br><i>ERCC5</i><br><i>DDB2</i><br><i>POLH</i> | 278700<br>278720<br>278730<br>610651<br>278760<br>278780<br>278740<br>278750 | AR                                                 | 100%                                      | 1/250.000-1/1.000.000 | 90%                              |

AD: autosómico dominante.

AR: autosómico recesivo.

LX-R: ligado al X recesivo.

hh: homocigotos.

\* Mutaciones germinales que predisponen a la aparición de meduloblastoma se han descrito en el gen *SUFU* (OMIM#607035) (59).

\*\* Otras formas de susceptibilidad a cáncer colorrectal se han asociado a mutaciones en el gen *AXIN2* (OMIM#604025) (60).

\*\*\* Mutaciones bialélicas en *BRCA2* se han descrito en tumor de Wilms familiar (61).

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

### Criterios diagnósticos de los síndromes de predisposición al cáncer

Con el fin de contribuir al mejor diagnóstico de los SPCs se han elaborado una serie de criterios, en su mayoría clínicos, que facilitan la labor de los profesionales sanitarios para la valoración de un posible caso de SPCs. Estos criterios son en su mayoría producto de reuniones de expertos de distintas especialidades. Los signos clínicos y los datos familiares valorados para la elaboración de los criterios son heterogéneos, varían de un síndrome a otro, y no están universalmente consensuados. Estos criterios son herramientas de trabajo que pueden utilizarse para identificar o sospechar un determinado síndrome, para hacer una primera evaluación del riesgo, o para valorar la indicación del estudio genético. A continuación se muestran los criterios definidos para los SPCs más comunes:

#### Cáncer de mama/ovario

Según el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), las familias de riesgos alto y moderado para cáncer de mama y ovario tendrían al menos una de las siguientes características (62):

##### 1. Familias de riesgo alto<sup>1</sup>

- Un caso de cáncer de mama a edad  $\leq 40$  años.
- Cáncer de mama y cáncer de ovario en la misma paciente, a cualquier edad.
- Dos o más casos de cáncer de mama, uno de ellos diagnosticado a edad  $\leq 50$  años, o bilateral.
- Un caso de cáncer de mama diagnosticado a edad  $\leq 50$  años o bilateral, y un cáncer de ovario en un familiar de primer o segundo grado.
- Tres casos de cánceres de mama u ovario (al menos uno de ovario), en familiares de primer o segundo grado.

<sup>1</sup> Las familias de alto riesgo son candidatas a: 1) consulta de consejo genético; 2) análisis de los genes BRCA1 y BRCA2, y 3) medidas de seguimiento consensuadas.

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

- Dos casos de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado.
- Un caso de cáncer de mama en varón, y otro caso de cáncer de mama (varón o mujer) u ovario en un familiar de primer o segundo grado.

### 2. Familias de riesgo moderado<sup>2</sup>

- Dos cánceres de mama en parientes de primer grado, diagnosticados entre los 51 y 60 años.
- Un cáncer de mama en un familiar de primer grado y otro en un familiar de segundo grado, si la suma de las edades al diagnóstico es  $\leq 118$  años.

## Cáncer colorrectal

### Criterios de Ámsterdam I (63)

Para el diagnóstico deben de cumplirse todos los siguientes criterios:

- Al menos tres familiares con cáncer colorrectal.
- Un caso debe ser pariente en primer grado de los otros dos.
- Al menos dos generaciones sucesivas afectadas.
- Al menos uno de los casos debe ser diagnosticado antes de los 50 años.
- La Poliposis Adenomatosa Familiar debe estar excluida como posibilidad diagnóstica.

### Criterios de Ámsterdam II (64)

Para el diagnóstico deben de cumplirse todos los siguientes criterios:

- Al menos tres familiares con cáncer asociado al Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico o HNPCC (cáncer colorrectal, de endometrio,

<sup>2</sup> Las familias de riesgo moderado pueden beneficiarse de una consulta de Consejo Genético, y en ellas es recomendable medidas de seguimiento de los órganos diana más allá de las aplicadas en la población general.

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

de estómago, de ovario, de uréter/pelvis renal, de cerebro, del intestino delgado, del conducto hepato biliar y cutáneo —tumores sebáceos—), confirmados mediante estudio histopatológico.

- Un caso debe ser pariente en primer grado de los otros dos.
- Al menos dos generaciones sucesivas afectadas.
- Al menos un caso debe ser diagnosticado antes de los 50 años.
- La Poliposis Adenomatosa Familiar debe estar excluida como posibilidad diagnóstica.

### Criterios de Bethesda (65)

Si se cumple al menos uno de los siguientes criterios, debe realizarse despistaje del síndrome de Lynch (inestabilidad de microsatélites y estudio inmunohistoquímico) en tejido tumoral (ver capítulo 5):

- Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años de edad.
- Presencia de tumores colorrectales sincrónicos, metacrónicos, u otros tumores asociados a HNPCC<sup>3</sup>, independientemente de la edad.
- Cáncer colorrectal con una histología asociada a la inestabilidad de microsatélites<sup>4</sup> diagnosticado en pacientes con edad <60 años
- Al menos un pariente de primer grado con cáncer colorrectal o un tumor asociado con HNPCC<sup>3</sup> y diagnosticados antes de los 50 años.
- Al menos dos parientes de primer o de segundo grado con cáncer colorrectal o un tumor asociado con HNPCC<sup>3</sup> diagnosticado a cualquier edad.

## Cáncer de próstata

### 1. Familias de riesgo alto (66)

- Tres casos de cáncer de próstata a cualquier edad.
- Dos casos de cáncer de próstata, uno diagnosticado antes de los 60 años, en parientes de primer y segundo grado.

<sup>3</sup> Los tumores asociados con el cáncer colorrectal hereditario no-polipósico (CCHNP) son: cáncer colorrectal, de endometrio, de estómago, ovario, uréter o pelvis renal, conducto biliar, páncreas, de cerebro (más común glioblastoma, síndrome de Turcot), adenomas de glándula sebácea y queratocantomas (síndrome de Muir-Torre) y carcinoma del intestino delgado.

<sup>4</sup> Presencia de infiltrado linfocitario en el tumor, reacción linfocítica como en la enfermedad de Crohn, diferenciación de células en anillo de sello/mucinoso, o patrón de crecimiento medular.

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

### 2. Familias de riesgo moderado

- Un familiar de primer grado con cáncer de próstata diagnosticado antes de los 60 años
- Dos familiares de primer grado o uno de primero y uno de segundo, con cáncer de próstata diagnosticado después de los 60 años.

### Melanoma familiar

Dos o más casos de melanoma invasivo en familiares de primer grado (67).

### Síndrome de Li-Fraumeni

Para su diagnóstico debe de cumplir todos los criterios siguientes (68):

- *Probandus* con sarcoma diagnosticado antes de los 45 años.
- Un familiar de primer grado con cualquier cáncer antes de los 45 años.
- Un familiar de primer o segundo grado con cáncer antes de los 45 años o sarcoma a cualquier edad.

Se han definido unos criterios para lo que se conoce como Síndrome de Li-Fraumeni-like. Para su diagnóstico la familia debe cumplir todos los criterios siguientes (69):

- *Probandus* con cualquier cáncer infantil o un sarcoma, tumor cerebral o tumor adrenocortical diagnosticado antes de los 45 años
- Un familiar de primer o segundo grado con cualquier cáncer asociado o “típico” del síndrome Li-Fraumeni (sarcoma, mama, cerebro, leucemia o suprarrenal), a cualquier edad.
- Un familiar de primer o segundo grado con cualquier cáncer antes de los 60 años de edad.

### Síndrome de Peutz Jeghers (PJ)

Debe sospecharse el síndrome cuando en la familia se cumple al menos uno de los siguientes criterios (70):

- Familiar de primer o segundo grado con tres o más pólipos PJ, histológicamente confirmados.

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

- Familiar de primer o segundo grado con pólipos PJ (cualquier número) e historia familiar sugestiva del síndrome.
- Familiar de primer o segundo grado con la pigmentación característica y una historia familiar sugestiva del síndrome.
- Familiar de primer o segundo grado con pólipos PJ (cualquier número) y pigmentación característica.

## Síndrome de Cowden

### Criterios patognomónicos (71)

Lesiones mucocutáneas: tricolemomas faciales, queratosis acral, pápulas papilomatosas, lesiones mucosas.

### Criterios mayores

- Carcinoma de mama.
- Carcinoma de tiroides (no medular), especialmente el folicular.
- Macrocefalia, megalencefalia ( $PC \geq 97$  percentil).
- Enfermedad de Lhermitte-Duclos (LDD).
- Carcinoma de endometrio.

### Criterios menores

- Otras lesiones de tiroides (adenoma, bocio multinodular, etc.).
- Retraso mental ( $IQ \leq 75$ ).
- Hamartomas gastrointestinales
- Mastopatía fibroquística.
- Lipomas.
- Fibromas.
- Tumores o malformaciones gastrointestinales.

Debe sospecharse el síndrome en un individuo que presenta:

1. Sólo las lesiones mucocutáneas patognomónicas si:
  - a) hay 6 o más pápulas faciales, siendo 3 o más tricolemomas, o
  - b) pápulas cutáneas faciales y papilomatosis de la mucosa oral, o

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

- c) papilomatosis de la mucosa oral y queratosis acral, o
- d) queratosis palmoplantar, 6 o más.
- 2. Dos criterios mayores, pero uno debe ser macrocefalia o LDD.
- 3. Un criterio mayor y tres menores.
- 4. Cuatro criterios menores.

En una familia con un individuo diagnosticado de Cowden, debe sospecharse el síndrome en aquellos miembros con:

- 1. Alguno de los criterios patognomónicos.
- 2. Cualquiera de los criterios mayores, con o sin menores.
- 3. Dos criterios menores.

### Neoplasia Endocrina Múltiple, tipo I

Dos casos de tumores enteropancreáticos, hiperplasia paratiroides y/o adenoma de hipófisis en parientes de primer o segundo grado o en un mismo individuo (72).

### Neoplasia Endocrina Múltiple, tipo 2 (72)

- Dos casos de CMT en parientes de primer y segundo grado.
- Un pariente de primer o segundo grado con CMT y otro con hiperplasia de paratiroides o adrenocarcinoma (puede ser la misma persona).

### Síndrome de von Hippel Lindau (73)

Con historia familiar de la enfermedad:

- 1. Hemangioblastoma único de retina.
- 2. Hemangioblastoma único de cerebelo.
- 3. Carcinoma renal de células claras.
- 4. Feocromocitoma.
- 5. Cistoadenoma seroso microquístico en el páncreas.

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

### Sin historia familiar de la enfermedad:

1. Dos o más hemangioblastomas retinianos o cerebelares.
2. Hemangioblastoma retiniano o cerebelar único en presencia de otro tumor visceral asociado.

### Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)

Dos o más de los siguientes rasgos (74):

- Seis o más manchas CAL:
  - De 1,5 cm o mayor en individuos adultos.
  - De 0,5 cm o mayor en individuos prepuberales.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o uno, o más neurofibromas plexiformes.
- Punteado axilar o inguinal.
- Glioma óptico.
- Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas de iris).
- Lesión ósea característica (pseudoartrosis, arqueamiento tibia, defectos vertebrales, escoliosis, etc.).
- Displasia del esfenoides.
- Displasia o adelgazamiento del córtex óseo.
- Pariente en primer grado con NF1.

### Bibliografía

- (1) Cohen, M. J.: *The Child with Multiple Birth Defects*, 2.<sup>a</sup> ed., Nueva York: Oxford University Press, 1997.
- (2) Bert Vogelstein, K. W. K.: *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2.<sup>a</sup> ed., Nueva York: McGraw-Hill, 2002.
- (3) Bennett, R. L., Steinhaus, K. A., Uhrich, S. B. et al.: "Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors". *Am J Hum Genet*, 56, 745-52, 1995.

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

- (4) Schneider, K.: *Counselling About Cancer. Strategies for Genetic Counselling*, 2.ª ed., Nueva York: Wiley-Liss, 2002.
- (5) Casimiro, C.: "Etiopathogenic factors in colorectal cancer. Nutritional and life-style aspects. 2". *Nutr Hosp*, 17, 128-38, 2002.
- (6) Mahillo Ramos, E. L. C. A., Ruiz Simón, A. et al.: *Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1994-1997)*. Proyecto "El Álamo II".
- (7) Díez, O., Osorio, A., Duran, M. et al.: "Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects". *Hum Mutat*, 22, 301-12, 2003.
- (8) Rump, P., Zeegers, M. P., Van Essen, A. J.: "Tumor risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: A review and meta-analysis". *Am J Med Genet A*, 136, 95-104, 2005.
- (9) Frank, S. A.: "Genetic predisposition to cancer - insights from population genetics". *Nat Rev Genet*, 5, 764-72, 2004.
- (10) Offit, K.: *Clinical Cancer Genetics*, Nueva York: Wiley-Liss, 1998.
- (11) Nagy, R., Sweet, K., Eng, C.: "Highly penetrant hereditary cancer syndromes". *Oncogene*, 23, 6445-6470, 2004.
- (12) Lindor, N. M., Greene, M. H.: "The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program". *J Natl Cancer Inst*, 90, 1039-1071, 1998.
- (13) Marsh, D., Zori, R.: "Genetic insights into familial cancers - update and recent discoveries". *Cancer Lett*, 181, 125-164, 2002.
- (14) McKusick, V.: *Online Mendelian Inheritance in Man (TM)*. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
- (15) Vierimaa, O., Georgitsi, M., Lehtonen, R. et al.: "Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene". *Science*, 312, 1228-1230, 2006.
- (16) Zhi, G., Wilson, J. B., Chen, X. et al.: "Fanconi anemia complementation group FANCD2 protein serine 331 phosphorylation is important for fanconi anemia pathway function and BRCA2 interaction". *Cancer Res*, 69, 8775-8783, 2009.

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

- (17) Broeks, A., Urbanus, J. H., Floore, A. N. et al.: "ATM-heterozygous germline mutations contribute to breast cancer-susceptibility". *Am J Hum Genet*, 66, 494-500, 2000.
- (18) Schmidt, L. S., Nickerson, M. L., Warren, M. B. et al.: "Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dube syndrome". *Am J Hum Genet*, 76, 1023-1033, 2005.
- (19) Wu, L., Hickson, I. D.: "The Bloom's syndrome helicase suppresses crossing over during homologous recombination". *Nature*, 426, 870-874, 2003.
- (20) Milne, R. L., Osorio, A., Cajal, T. R. et al.: "The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain". *Clin Cancer Res*, 14, 2861-2869, 2008.
- (21) Fitzgerald, R. C., Caldas, C.: "Familial gastric cancer - clinical management". *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 20, 735-743, 2006.
- (22) Stratakis, C. A., Kirschner, L. S., Carney, J. A.: "Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation". *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 4041-4046, 2001.
- (23) White, S. M., Graham, J. M. Jr., Kerr, B. et al.: "The adult phenotype in Costello syndrome". *Am J Med Genet A*, 136, 128-135, 2005.
- (24) Mak, B. C., Yeung, R. S.: "The tuberous sclerosis complex genes in tumor development". *Cancer Invest*, 22, 588-603, 2004.
- (25) High, A. y Zedan, W.: "Basal cell nevus syndrome". *Curr Opin Oncol*, 17, 160-166, 2005.
- (26) Fan, Z., Li, J., Du, J. et al.: "A missense mutation in PTCH2 underlies dominantly inherited NBCCS in a Chinese family". *J Med Genet*, 45, 303-308, 2008.
- (27) Carpten, J. D., Robbins, C. M., Villablanca, A. et al.: "HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome". *Nat Genet*, 32, 676-680, 2002.
- (28) Toro, J. R., Nickerson, M. L., Wei, M. H. et al.: "Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America". *Am J Hum Genet*, 73 (1), 95-106, 2003.
- (29) Wei, M. H., Toure, O., Glenn, G. M. et al.: "Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer". *J Med Genet*, 43, 18-27, 2006.

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

- (30) Olivier, M., Goldgar, D. E., Sodha, N. et al.: "Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype". *Cancer Res*, 63, 6643-6650, 2003.
- (31) Aaltonen, L. A., Salovaara, R., Kristo, P. et al.: "Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease". *N Engl J Med*, 338, 1481-1487, 1998.
- (32) Vasen, H. F., Moslein, G., Alonso, A. et al.: "Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer)". *J Med Genet*, 44, 353-362, 2007.
- (33) Bataille, V.: "Genetic epidemiology of melanoma". *Eur J Cancer*, 39, 1341-1347, 2003.
- (34) Laud, K., Marian, C., Avril, M. F. et al.: "Comprehensive analysis of cdkn2a (p16ink4a / p14arf) and cdkn2b genes in 53 melanoma index cases considered to be at heightened risk of melanoma". *J Med Genet*, 43, 39-47, 2005.
- (35) Bassett, J. H., Forbes, S. A., Pannett, A. A. et al.: "Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1". *Am J Hum Genet*, 62, 232-244, 1998.
- (36) Marx, S. J.: "Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2". *Nat Rev Cancer*, 5, 367-375, 2005.
- (37) Arun, D., Gutmann, D. H.: "Recent advances in neurofibromatosis type 1". *Curr Opin Neurol*, 17, 101-105, 2004.
- (38) Lázaro, C., Ravello, A., Gaona, A. et al.: "Neurofibromatosis type 1 due to germ-line mosaicism in a clinically normal father". *N Engl J Med*, 331, 1403-1407, 1994.
- (39) Baser, M. E., Kuramoto, L., Joe, H. et al.: "Genotype-phenotype correlations for nervous system tumors in neurofibromatosis 2: a population-based study". *Am J Hum Genet*, 75, 231-239, 2004.
- (40) Duker, N. J.: "Chromosome breakage syndromes and cancer". *Am J Med Genet*, 115, 125-129, 2002.
- (41) Pawlu, C., Bausch, B. y Neumann, H. P.: "Mutations of the SDHB and SDHD genes". *Fam Cancer*, 4, 49-54, 2005.
- (42) Ricketts, C. J., Forman, J. R., Rattenbury, E. et al.: "Tumour Risks and Genotype-Phenotype-Proteotype Analysis in 358 Patients with Germline Mutations in SDHB and SDHD". *Hum Mutat*, 31, 41-51, 2010.

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

- (43) Yee, N. S., Furth, E. E., Pack, M.: "Clinicopathologic and molecular features of pancreatic adenocarcinoma associated with Peutz-Jeghers syndrome". *Cancer Biol Ther*, 2, 38-47, 2003.
- (44) Eng, C.: "PTEN: one gene, many syndromes". *Hum Mutat*, 22, 183-198, 2003.
- (45) Nelen, M. R., Kremer, H., Konings, I. B. et al.: "Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations". *Eur J Hum Genet*, 7, 267-273, 1999.
- (46) Jo, W. S., Chung, D. C.: "Genetics of hereditary colorectal cancer". *Semin Oncol*, 32, 11-23, 2005.
- (47) Poulsen, M. L., Bisgaard, M. L.: "MUTYH Associated Polyposis (MAP)". *Curr Genomics*, 9, 420-435, 2008.
- (48) Leite, J. S., Isidro, G., Martins, M. et al.: "Is prophylactic colectomy indicated in patients with MYH-associated polyposis?". *Colorectal Dis*, 7, 327-331, 2005.
- (49) Handra-Luca, A., Condroyer, C., de Moncuit, C. et al.: "Vessels' morphology in SMAD4 and BMPR1A-related juvenile polyposis". *Am J Med Genet A*, 138A, 113-117, 2005.
- (50) Alonso, J., García-Miguel, P., Abelairas, J. et al.: "Spectrum of germline RB1 gene mutations in Spanish retinoblastoma patients: Phenotypic and molecular epidemiological implications". *Hum Mutat*, 17, 412-422, 2001.
- (51) Gillan, T. L., Hughes, R., Godbout, R. et al.: "The Simpson-Golabi-Behmel gene, GPC3, is not involved in sporadic Wilms tumorigenesis". *Am J Med Genet A*, 122, 30-36, 2003.
- (52) Sumegi, J., Seemayer, T. A., Huang, D. et al.: "A spectrum of mutations in SH2D1A that causes X-linked lymphoproliferative disease and other Epstein-Barr virus-associated illnesses". *Leuk Lymphoma*, 43, 1189-1201, 2002.
- (53) Lapunzina, P.: "Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review". *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 137C, 53-71, 2005.
- (54) Tatton-Brown, K., Douglas, J., Coleman, K. et al.: "Genotype-Phenotype Associations in Sotos Syndrome: An Analysis of 266 Individuals with NSD1 Aberrations". *Am J Hum Genet*, 77, 193-204, 2005.

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

- (55) Rahman, N., Arbour, L., Houlston, R. et al.: "Penetrance of mutations in the familial Wilms tumor gene FWT1". *J Natl Cancer Inst*, 92, 650-652, 2000.
- (56) Ruteshouser, E. C., Huff, V.: "Familial Wilms tumor". *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 129, 29-34, 2004.
- (57) Kim, W. Y., Kaelin, W. G.: "Role of VHL gene mutation in human cancer". *J Clin Oncol*, 22, 4991-5004, 2004.
- (58) Norgauer, J., Idzko, M., Panther, E. et al.: "Xeroderma pigmentosum". *Eur J Dermatol*, 13, 4-9, 2003.
- (59) Taylor, M. D., Liu, L., Raffel, C. et al.: "Mutations in SUFU predispose to medulloblastoma". *Nat Genet*, 31, 306-310, 2002.
- (60) Lammi, L., Arte, S., Somer, M. et al.: "Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer". *Am J Hum Genet*, 74, 1043-1050, 2004.
- (61) Reid, S., Renwick, A., Seal, S. et al.: "Biallelic BRCA2 mutations are associated with multiple malignancies in childhood including familial Wilms tumour". *J Med Genet*, 42, 147-151, 2005.
- (62) de la Hoya, M. D. I.: *Documento de consenso sobre cáncer de mama hereditario. Documentos de Consenso en Cáncer Hereditario*. Madrid: Dispublic, 13-15, 2004.
- (63) Vasen, H. F., Mecklin, J. P., Khan, P. M., Lynch, H. T.: "The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)". *Dis Colon Rectum*, 34, 424-425, 1991.
- (64) Vasen, H. F., Watson, P., Mecklin, J. P., Lynch, H. T.: "New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC". *Gastroenterology*, 116, 1453-1456, 1999.
- (65) Umar, A., Boland, C. R., Terdiman, J. P. et al.: "Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability". *J Natl Cancer Inst*, 96, 261-268, 2004.
- (66) Bratt, O.: "Hereditary prostate cancer: clinical aspects". *J Urol*, 168, 906-913, 2002.
- (67) Kefford, R. F., Newton Bishop, J. A., Bergman, W., Tucker, M. A.: "Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: A consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium". *J Clin Oncol*, 17, 3245-3251, 1999.

## Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer

- (68) Li, F. P. y Fraumeni, J. F. Jr.: "Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome?". *Ann Intern Med*, 711 747-752, 1969.
- (69) Birch, J. M., Hartley, A. L., Tricker, K. J. et al.: "Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families". *Cancer Res*, 54, 1298-1304, 1994.
- (70) Giardiello, F. M., Welsh, S. B., Hamilton, S. R. et al.: "Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome". *N Engl J Med*, 316, 1511-1514, 1987.
- (71) Eng, C.: "Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria". *J Med Genet*, 37, 828-830, 2000.
- (72) Brandi, M. L., Gagel, R. F., Angeli, A. et al.: "Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2". *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 5658-5671, 2001.
- (73) Lonser, R. R., Glenn, G. M., Walther, M. et al.: "Von Hippel-Lindau disease". *Lancet*, 361, 2059-2067, 2003.
- (74) Gutmann, D. H., Aylsworth, A., Carey, J. C. et al.: "The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2". *JAMA*, 278, 51-57, 1997.

# El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

Miguel Urioste Azcorra

## Introducción

El artículo 55 de la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 (BOE de 4 de Julio de 2007) señala que *“1. Cuando se lleve a cabo un análisis genético con fines sanitarios será preciso garantizar al interesado un asesoramiento genético apropiado, en la forma en que reglamentariamente se determine, respetando en todo caso el criterio de la persona interesada. 2. El profesional que realice o coordine el consejo genético deberá ofrecer una información y un asesoramiento adecuados, relativos tanto a la trascendencia del diagnóstico genético resultante, como a las posibles alternativas por las que podrá optar el sujeto a la vista de aquél”*. La regulación de esta actividad ha sido necesaria porque, hoy más que nunca, los análisis genéticos ofrecen un amplio abanico de posibilidades y finalidades, y algunas de ellas conllevan importantes responsabilidades para el profesional sanitario.

Además de la confirmación diagnóstica de la sospecha clínica, mediante el análisis genético también es posible hacer diagnósticos presintomáticos de enfermedades que aparecerán en la edad adulta, como la Poliposis Adenomatosa Familiar. Cabe también la opción de poder hacer estudios predictivos, ofreciendo al usuario una probabilidad de padecer una enfermedad concreta a una determinada edad. Por ejemplo, los análisis genéticos de los genes de susceptibilidad al cáncer, como pueden ser los genes *BRCA1* y *BRCA2* o los genes de reparación del ADN, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*, son pruebas frecuentes en la práctica clínica diaria. Aquellas personas que resulten ser portadoras de mutaciones en alguno de estos genes, tendrán una probabilidad que, según el gen y el tipo de tumor, oscilará entre el 40 y el 80% para desarrollar un cáncer de mama, o colorrectal o de endometrio; estos tumores, además, aparecerán a una edad temprana, por término medio entre los 40 y 45 años. Finalmente, ciertos análisis genéticos también van a permitir predecir el pronóstico o la respuesta al tratamiento de un determinado tumor. Para ello, pueden analizarse ciertas características moleculares del tumor o analizar la presencia de variantes genéticas en el individuo afectado. Por ejemplo, si un cáncer colorrectal muestra lo que se conoce como inestabilidad de microsatélites (ver capítulo 5 sobre el síndrome de Lynch), el pronóstico será más favorable que el de aquellos cánceres colorrectales que no exhiban esta característica. Sin embargo, en estos tumores con inestabilidad de microsatélites, el tratamiento con 5-fluorouracilo, uno de los tratamientos estándares en

## El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

el cáncer colorrectal, parece no ser eficaz, al menos en aquellos casos con estadios II y III (1).

La Ley de Investigación Biomédica 14/2007 en su artículo 3, define el consejo o asesoramiento genético como aquel *“procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genético, sus ventajas y riesgos y, en su caso, asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. Tiene lugar tanto antes como después de una prueba o cribado genético e incluso en ausencia de los mismos”*.

El consejo genético es un proceso inseparable de las enfermedades genéticas. La gran mayoría de las enfermedades humanas tienen un componente genético. Algunas de ellas, las menos frecuentes, tienen su origen en alteraciones de un solo gen (monogénicas), o del número o la estructura de algún cromosoma (cromosomopatías). En otro tipo de enfermedades, el componente genético no viene determinado por una mutación en un único gen, sino por variantes en un conjunto de genes que interactúan con factores ambientales. Estas últimas son las enfermedades multifactoriales, con una etiología compleja y dentro de las que se encuentran las patologías más comunes como son la hipertensión arterial, la diabetes o el cáncer. El cáncer es una enfermedad causada por alteraciones en cromosomas y en genes. Estas alteraciones ocurren a nivel somático, no afectando a la línea germinal del individuo. Por ello, la mayoría de los cánceres no son hereditarios.

Hay, sin embargo, una proporción de cánceres, alrededor del 5%, que son producto de mutaciones en genes que confieren una elevada susceptibilidad a desarrollarlos. Estas mutaciones, se heredan de los progenitores y pasarán a la descendencia. Es decir, la susceptibilidad a desarrollar tumores va a transmitirse en la familia, pasando de una generación a la siguiente. Ya no se trata, por tanto, de detectar, tratar y realizar el seguimiento de un paciente con cáncer. El profesional sanitario se encuentra con responsabilidades adicionales que obligan a informar al paciente y a su familia de que la enfermedad puede volver a aparecer en otros miembros, y de los métodos disponibles para prevenir la recurrencia, o al menos reducir el riesgo (2).

### Identificación y selección de las familias

La identificación de familias con un posible síndrome de predisposición y, por tanto con alto riesgo para desarrollar cáncer, no es una labor sencilla. Desde un

## El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

punto de vista clínico, en estas familias pueden observarse algunas características que deben alertar al profesional sobre la posibilidad de encontrarse ante un síndrome de predisposición al cáncer: Una edad temprana en el momento del diagnóstico del cáncer; la afectación bilateral cuando el cáncer afecta a órganos pares, como mamas, riñones u ojos; ocurrencia de más de un tumor primario en una misma persona; historia familiar en la que aparecen varios casos de cáncer, generalmente del mismo tipo, afectando a generaciones consecutivas, etc. (3).

Cuando se identifique alguna de estas características debe reflejarse en el árbol familiar cuya realización es de gran ayuda en el proceso de consejo genético. El árbol familiar se compone con la información familiar y aquellos datos patológicos relevantes para nuestro propósito —identificar en la familia una posible susceptibilidad al cáncer de origen genético—, a lo largo de tres generaciones consecutivas al menos, señalando los miembros afectados y los sanos, averiguando las edades en las que se diagnosticó el tumor o tumores, el tipo de cáncer, las fechas y causas de la muerte, etc. En la Figura 1 se muestra el árbol de una familia con cáncer de mama y ovario hereditario, utilizando la simbología aceptada internacionalmente para la construcción del mismo (revisado por Bennett et al.) (4).

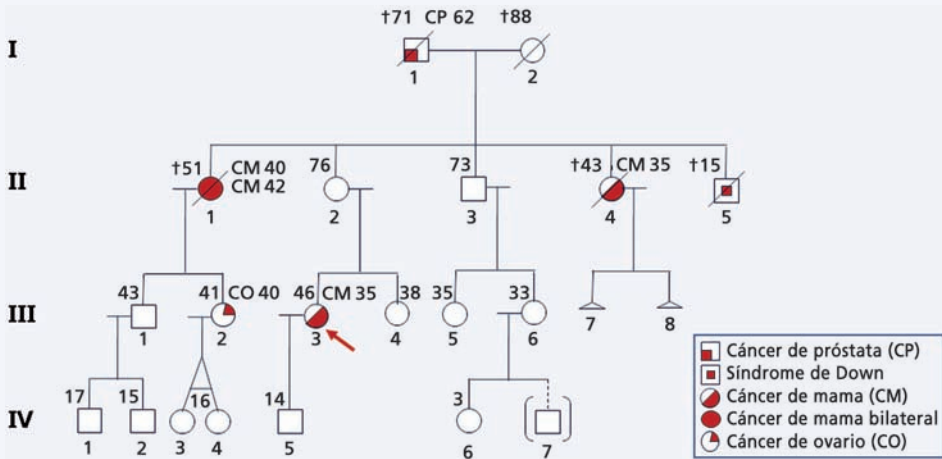
La ocurrencia de los cánceres debe documentarse con informes clínicos, quirúrgicos o, mejor, histopatológicos, y deben reflejarse los lugares y fechas en que fueron atendidos o intervenidos los pacientes. Esta información será necesaria si se desea obtener material conservado de algún tumor. Es importante también recoger información de otras enfermedades genéticas o de la presencia de defectos congénitos en la familia. Los datos sobre exposiciones ambientales potencialmente peligrosas también deben anotarse, señalando el agente y la duración de la exposición.

### Evaluación del riesgo. Modelos de herencia

Una vez recogida la información familiar y dibujado el árbol, el profesional que atiende a la familia debe saber que la práctica totalidad de los síndromes de predisposición al cáncer conocidos hasta la fecha son procesos monogénicos y, en consecuencia, se heredan siguiendo patrones mendelianos relativamente sencillos de identificar. Llegar a determinar un patrón de herencia concreto supone un importante avance, ya que nos va a permitir precisar los riesgos de cáncer en los miembros de la familia.

## El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

Figura 1. Familia con Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (CMOH)



El probandus identificado con la flecha (individuo III.3), es una mujer de 46 años que tuvo un cáncer de mama a los 35. Han aparecido otros tres casos de cáncer de mama en mujeres jóvenes (35, 40 y 42 años), dos de ellos en la misma mujer (II.1). Hay además un cáncer de ovario en una mujer de 40 años. La enfermedad podría venir por la línea paterna de la primera generación ya que el individuo I.1 tuvo un cáncer de próstata a los 62 años. En el CMOH es frecuente observar cáncer de próstata a veces con una edad de aparición más joven que en los casos esporádicos.

Los patrones de herencia mendelianos dependen de la localización cromosómica del gen responsable y de la clase de fenotipo. Una explicación más extensa de los modelos de herencia puede obtenerse consultando textos de Genética como el clásico Thompson & Thompson (5). En resumen podemos esperar sólo cuatro patrones básicos de herencia mendeliana: autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al sexo dominante y, por último, ligado al sexo recesivo.

### Herencia autosómica dominante

Es aquella en la que el gen responsable del rasgo o enfermedad se localiza en un autosoma, y el fenotipo que se asocia a ese gen se manifiesta independientemente del estado del otro alelo, se manifiesta tanto en heterocigosis como en homocigosis.

El autosómico dominante es el modelo de herencia más común en los síndromes de predisposición al cáncer. Es el modelo que siguen el Cáncer de Mama y Ovario Hereditario, la Poliposis Adenomatosa Familiar, el Síndrome

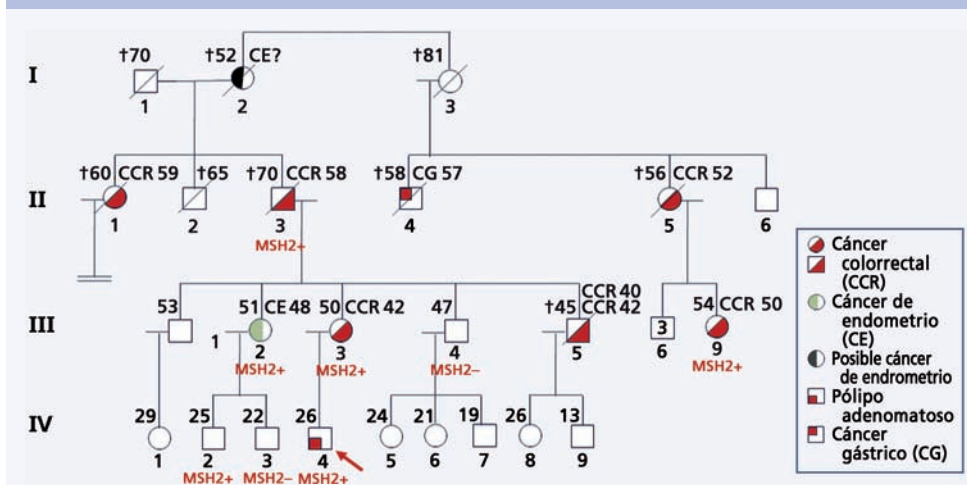
## El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

de Lynch o Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico y otros muchos. Conviene señalar que en estos síndromes la susceptibilidad a desarrollar el cáncer se transmite de forma autosómica dominante, siendo necesario para que aparezca el cáncer que, a nivel somático, las células acumulen nuevas mutaciones, entre ellas la mutación en el otro alelo, el normal, del gen implicado.

En la Figura 2 puede verse la genealogía de una familia con síndrome de Lynch, en la que se identifica una herencia autosómica dominante. En la familia se observa que el cáncer, frecuente y no exclusivamente colorrectal, se transmite verticalmente, y ha afectado probablemente a tres generaciones consecutivas (el cáncer de endometrio de la paciente I.2 no pudo confirmarse). El cáncer lo transmiten tanto las mujeres como los varones, hay transmisión de varón a varón y los afectados son tanto mujeres como varones. La probabilidad de que un individuo transmita el gen mutado a su descendencia es del 50%.

Los individuos que transmiten la enfermedad son afectados, han tenido cáncer, excepto el individuo I.3 de la Figura 2. Esta mujer falleció con 81 años sin haber desarrollado la enfermedad, no tuvo cáncer a pesar de ser portadora del gen alterado que ha transmitido a dos de sus hijos, que han desarrollado cánceres colorrectal y gástrico. En esta mujer ha ocurrido una falta de penetrancia. La

Figura 2. Familia con Síndrome Lynch asociada a mutación en el gen *MSH2*, y herencia Autosómica Dominante



El probandus (IV.4) es un varón de 26 años que consulta porque le han extirpado un pólipo colónico adenomatoso. Su madre y otros miembros de la familia han tenido cáncer colorrectal a edades jóvenes. Otros familiares han tenido otros tipos de cáncer, endometrio (individuo III.2 y posiblemente I.2). Para más información ver el texto.

## El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

*penetrancia* es la probabilidad de que un gen se manifieste en el fenotipo (5). Se dice que la penetrancia es completa cuando siempre que el gen está presente se manifiesta el rasgo o la enfermedad. En el resto de los casos, la penetrancia es incompleta y suele expresarse como un porcentaje. Si un determinado rasgo tiene una penetrancia del 90%, quiere decir que de cada 100 individuos que tengan el gen responsable, 90 manifestarán el rasgo y 10 no lo harán. Una penetrancia incompleta puede confundir la interpretación del modelo de herencia y dificultar el asesoramiento, ya que un individuo que no presenta el rasgo aparentemente interrumpe la transmisión vertical de la patología, y hace pensar que no ha heredado el gen alterado y, por tanto, no va a transmitir la enfermedad.

En la Figura 2 podemos también observar como las manifestaciones fenotípicas difieren entre los distintos individuos portadores de la mutación en el gen *MSH2*. Algunos pacientes han desarrollado cáncer colorrectal a edades tempranas, por ejemplo la mujer III.3, con 42 años. Otros miembros de la familia han tenido dos tumores colorrectales: el individuo III.5 tuvo dos cánceres colorrectales metacrónicos, otros han padecido cáncer de gástrico (II.4), o de endometrio (III.2 y posiblemente I.2), etc. Es decir, el fenotipo (fenotipo son las características físicas y/o bioquímicas observables de la expresión de un gen), asociado a la alteración genética no siempre es el mismo y no siempre tiene la misma severidad. Esta circunstancia se conoce como *expresividad variable* del fenotipo (5). No siempre va a aparecer el mismo tipo de tumor, ni en la misma localización, ni el mismo número, ni a la misma edad.

Tanto la penetrancia incompleta como la expresividad variable son factores que deben ser tenidos en cuenta a la hora de valorar un árbol familiar, y es imprescindible que la persona que atienda a las familias con un posible cáncer hereditario esté familiarizada con conceptos como penetrancia y expresividad variable, ya que son factores que, si no se tienen presente, podrán con frecuencia conducir a estimaciones incorrectas.

### Herencia autosómica recesiva

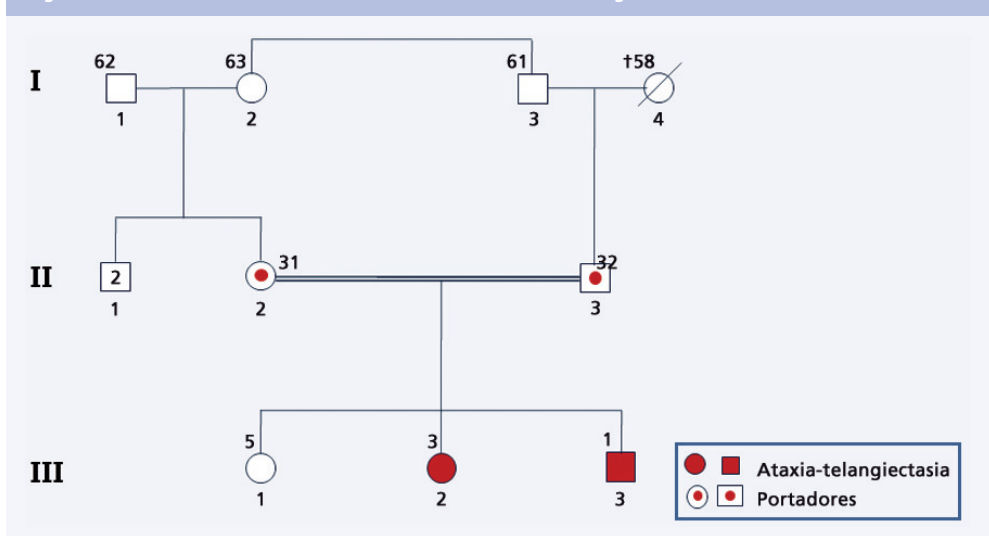
Se dice que una herencia es autosómica recesiva cuando el fenotipo sólo aparece en estado de homocigosis. Los individuos afectados, homocigotos, han heredado una copia mutada del gen de cada uno de sus padres que, en la mayoría de los casos, suelen ser heterocigotos (portadores) para la mutación. La herencia recesiva difiere de la dominante en la que las manifestaciones fenotípicas aparecen en estado de heterocigosis.

## El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

La herencia autosómica recesiva se caracteriza por la aparición de los casos en una única generación (distribución horizontal de los casos, en contraposición a la vertical, que caracteriza al patrón autosómico dominante). Resultan afectados por igual las mujeres y los hombres. Los padres de los individuos afectados son sanos, sin signos de la enfermedad. En la situación más común, ambos padres son portadores de un alelo recesivo y el riesgo de tener un descendiente afectado es del 25%. También es posible observar, sin embargo, que uno de los padres sea afectado (homocigoto) y el otro portador (heterocigoto), o ambos padres afectados (homocigotos). En las dos situaciones los riesgos para la descendencia varían notablemente.

En la herencia autosómica recesiva no es raro que los padres sean miembros de la misma familia, es decir consanguíneos, ya que esta circunstancia incrementa la posibilidad de que aparezcan trastornos recesivos al aumentar la probabilidad de que ambos individuos sean portadores del mismo gen anómalo. En la Figura 3 aparece el árbol de una familia con Ataxia-telangiectasia (OMIM#208900) (6), en la que una pareja de padres jóvenes y asintomáticos han tenido dos hijos con la enfermedad. Los padres son primos hermanos.

Figura 3. Herencia Autosómica Recesiva. Familia con Ataxia-telangiectasia



La pareja formada por los individuos II.2 y II.3 consulta porque han tenido dos hijos afectados con la enfermedad. Ellos, de 31 y 32 años, son sanos y primos hermanos. Ver el texto para mayor información sobre el modelo de herencia autosómico recesivo.



## El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

Los varones afectados transmiten el X portador del gen anómalo a todas sus hijas, que serán portadoras y transmisoras de la enfermedad. Los hijos varones de éstas tendrán un riesgo de un 50% de heredar el cromosoma X anómalo y, en consecuencia, de manifestar la enfermedad. En cambio, los hijos de varones afectados no van a recibir el X anómalo y no padecerán ni transmitirán la enfermedad. La no transmisión varón-varón es una de las características de la herencia ligada al X y un factor diferenciador con la herencia autonómica dominante.

En la herencia ligada al X dominante la enfermedad se manifestará habitualmente en las mujeres heterocigotas. Según este modelo, todas las hijas de un varón afectado, manifestarán la enfermedad, y ninguno de los hijos varones resultará afectado. En cambio las mujeres afectadas transmitirán la enfermedad de manera idéntica a la observada en el modelo autonómico dominante: el riesgo de que sus hijos, de ambos sexos, resulten afectados será del 50%.

En la herencia ligada al X dominante puede ocurrir que la alteración genética sea letal en varones, dada su condición de homocigotos para el cromosoma X. En esta situación se observan familias en las que sólo resultan afectadas las mujeres, y como consecuencia, la enfermedad sólo es transmitida por estas mujeres afectadas.

La identificación de un determinado modelo de herencia es muy útil de cara a la selección de las familias candidatas al estudio de genes de susceptibilidad específicos, pero con este fin podemos apoyarnos también en otras herramientas. Para los síndromes de susceptibilidad más comunes, como el de Mama y Ovario Hereditario o el síndrome de Lynch, se han propuesto una serie de criterios clínicos que pueden ser de ayuda en este punto concreto del proceso de consejo genético. En la Tabla 1 se muestran los criterios clínicos definidos para el síndrome de Lynch (7, 8).

La historia familiar de cáncer es el factor más importante para determinar el riesgo de un individuo para desarrollarlo. Sin embargo, conviene tener presente que estos criterios de la Tabla I deben ser manejados con cierta versatilidad, y que es más importante que la historia familiar y la evaluación final del riesgo las realicen personas expertas en cáncer hereditario y en enfermedades genéticas, ya que hay varios síndromes, en los que un determinado tipo de cáncer puede aparecer como una de sus características clínicas. Por ejemplo, se puede observar cáncer colorrectal en el síndrome de Lynch, en la Poliposis Adenomatosa Familia, en el síndrome de Cowden, en el de Li-Fraumeni o en

# El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

Tabla 1. Criterios clínicos para la selección de familias candidatas al estudio genético para descartar un síndrome de Lynch o Cáncer Colorrectal No Polipósico Hereditario (CCHNP)

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ámsterdam I  | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Tres o más familiares con cáncer colorrectal, uno de los cuales es familiar de primer grado de los otros dos.</li><li>2. Al menos dos generaciones afectadas.</li><li>3. Uno o más casos de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.</li></ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ámsterdam II | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Tres o más familiares con un cáncer asociado al CCHNP (colorrectal, endometrio, intestino delgado, ovario, uréter, pelvis renal, cerebro, tracto hepatobiliar, tumores sebáceos de piel), uno de los cuales es familiar de primer grado de los otros dos.</li><li>2. El cáncer colorrectal aparece al menos en dos generaciones.</li><li>3. Uno o más casos de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.</li></ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Bethesda I   | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Familias que cumplen los criterios de Ámsterdam.</li><li>2. Individuos con dos cánceres asociados al CCHNP, incluyendo cánceres colorrectales sincrónicos y metacrónicos o cánceres extracolónicos asociados al CCHNP.</li><li>3. Individuos con cáncer colorrectal y un familiar de primer grado con cáncer colorrectal y/o un cáncer extracolónico asociado al CCHNP y/o un adenoma colorrectal; uno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años y el adenoma antes de los 40.</li><li>4. Cáncer colorrectal o endometrial diagnosticado antes de los 45 años.</li><li>5. Cáncer colorrectal derecho con patrón indiferenciado diagnosticado antes de los 45 años.</li><li>6. Cáncer colorrectal de células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años.</li><li>7. Adenomas diagnosticados antes de los 40 años.</li></ol> |

el de Peutz-Jeghers. Por otro lado, también hay que tener presente que un tamaño familiar reducido y otros factores (penetrancia incompleta, expresividad variable, herencia vía paterna en el síndrome de Mama y Ovario, etc.), pueden dificultar o confundir la evaluación del riesgo.

Por último, para la estimación del riesgo también se puede recurrir a ciertas herramientas informáticas que han desarrollado modelos empíricos para estimar la probabilidad, antes de realizar la prueba genética, de ser portador de mutación en alguno de los genes de susceptibilidad. Estos programas se han diseñado a partir de una serie de familias con análisis genético realizado, en las que se pretende identificar variables independientes que se asocien con la presencia de la mutación en el gen de susceptibilidad. Algunos de los sistemas más conocidos son el de BOADICEA (9), BRCAPRO (10), el diseñado por M. de la Hoya (11), o el PREMM1, 2 (12).

## El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

### Estudio genético

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (13), recomienda que el estudio de los genes de susceptibilidad sólo debe llevarse a cabo cuando:

1. Exista una historia personal o familiar sugestiva de predisposición al cáncer.
2. Los resultados del test genético puedan ser interpretados de forma fácil y fiable.
3. Los resultados del test genético sean de ayuda en el diagnóstico o influyan en el manejo médico o quirúrgico del paciente o sus familiares en situación de riesgo.

Es decir que ninguno de los estudios de susceptibilidad al cáncer disponibles son apropiados para su aplicación a nivel poblacional, y sólo deben ser utilizados en aquellos individuos o familias en los que haya una fuerte sospecha clínica de uno de los síndromes de susceptibilidad bien definidos. En estas circunstancias, la ASCO también recomienda que se lleve a efecto el estudio sólo en aquellos casos en los que la probabilidad de detectar una mutación en un gen de susceptibilidad es superior al 10% (13).

Para realizar el test genético en una familia, otro aspecto interesante es la elección de aquel miembro de la familia en el que tengamos una mayor probabilidad de encontrar la alteración genética. No es un problema menor, si tenemos presente que el cáncer es una enfermedad frecuente y es común encontrar fenocopias. Por ejemplo, en una familia con un síndrome de Mama y Ovario hereditario debido a una mutación en alguno de los genes BRCA, podemos encontrar algún caso de cáncer de mama que haya aparecido en una mujer que no sea portadora de la mutación. Es decir sería un caso de cáncer de mama esporádico en el seno de una familia portadora de mutación en BRCA. El cáncer de mama tiene una frecuencia del 8% aproximadamente. Por tanto cabría esperar hasta un 8% de fenocopias en familias con formas hereditarias de cáncer de mama. De acuerdo a los modelos propuestos por Shattuck-Eidens y Couch (14, 15), los criterios a seguir a la hora de elegir la persona para realizar el test genético son:

1. Elegir siempre una persona afecta de cáncer (mama u ovario) con preferencia absoluta sobre miembros de la familia no diagnosticados de cáncer.

## El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

2. De existir varios afectados dispuestos a realizarse el test genético, dar preferencia a una mujer afectada de cáncer de ovario sobre una diagnosticada de cáncer de mama (menor riesgo de fenocopias).
3. De entre las candidatas, elegir a la mujer diagnosticada de cáncer de mama a edad más precoz y/o a la diagnosticada de cáncer de mama bilateral.
4. De existir algún varón diagnosticado de cáncer de mama (que hace sospechar la existencia de una mutación en *BRCA2*), darle preferencia sobre las mujeres (menor riesgo de fenocopia).

### Técnicas disponibles

Para el diagnóstico molecular de los síndromes de predisposición al cáncer generalmente se utilizan técnicas de detección de mutaciones que permiten identificar la alteración genética origen del síndrome. En la actualidad la técnica más generalizada es la secuenciación, que permite la lectura de la secuencia y la detección exacta de la alteración genética. Sin embargo, no siempre se comienza con esta técnica. Hay otras técnicas que permiten hacer un cribado de mutaciones con distinta sensibilidad y fiabilidad. La mayoría de estas técnicas se basan en la identificación de diferencias en las secuencias que indican la presencia de una posible mutación. Algunas de estas técnicas son la *Single-Stranded Conformation Polymorphism* (SSPC), la *Conformation Sensitive Gel Electrophoresis* (CSGE), la Electroforesis en Geles de Gradientes Desnaturalizantes (DGGE), las más recientes Cromatografía Líquida Desnaturalizante de Alto Rendimiento (DHPLC), o el *High Resolution Melting Analysis* (HRMA). Para la detección de grandes reordenamientos, alteraciones que no pueden ser detectadas por las técnicas de secuenciación, se utiliza la técnica de la *Multiplex Ligation Dependant Probe Amplification* (MLPA), de uso muy sencillo, que permite detectar cambios en el número de copias de la secuencia problema. Otras técnicas de uso convencional, como la inestabilidad de microsatélites, la pérdida de heterocigosidad o los estudios de metilación, se utilizan en estudios moleculares de patologías específicas, algunos muy frecuentes en el laboratorio, como es el caso de la inestabilidad de microsatélites en el despistaje del síndrome de Lynch. Una descripción en detalle de las diferentes técnicas moleculares de detección de mutaciones puede encontrarse en el libro de Taylor and Day (16).

## El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

### Beneficios y limitaciones de las pruebas genéticas

El principal objetivo de llevar a cabo la prueba genética es tratar de detectar la mutación responsable de la patología en la familia y poder estudiar a sus miembros, identificando fehacientemente aquellos que son portadores de la mutación familiar y aquellos que no lo son. Los que resulten portadores podrán beneficiarse de las medidas de seguimiento intensivo y de aquellas encaminadas a la reducción del riesgo, mientras que los que resulten no portadores se habrán librado de la carga de ansiedad y miedo a la enfermedad que suele ser común en familias con una elevada carga de tumores.

Respecto a los resultados esperables tras la realización del estudio pueden plantearse diferentes situaciones que conviene transmitir al paciente antes de abordar el mismo. Es frecuente, por ejemplo, que el resultado del estudio sea negativo, es decir, que no se detecte ninguna mutación en la familia o que se detecte una variante de significado clínico incierto. En estos casos persiste la incertidumbre en los miembros de la familia porque sigue sin conocerse la causa de la susceptibilidad incrementada al cáncer, teniendo, de cualquier manera, que recomendar medidas de seguimiento encaminadas a la detección precoz a todos los familiares a riesgo.

Por el contrario, puede ocurrir que detectemos la mutación en el *probandus* de la familia, circunstancia que nos permite calcular el riesgo de forma precisa y abordar el estudio de otros familiares. En este caso debemos plantearnos cómo y cuándo informar del hallazgo al resto de los familiares y cómo planificar el estudio familiar. Habitualmente es el propio *probandus* la persona que se encarga de transmitir la información en la familia.

El estudio familiar va a proporcionar resultados en personas sanas, algunas resultarán ser portadoras de la alteración familiar y por tanto tendrán un riesgo elevado de desarrollar cáncer, generalmente a una edad temprana. Estos resultados generan preocupación, ansiedad, sensación de culpa y miedo, y pueden alterar las relaciones familiares. Será necesario recurrir a personal especializado en psicooncología para el manejo de los portadores. A la vez, la identificación de los portadores permitirá incorporarlos a protocolos de seguimiento y pautar medidas de reducción del riesgo, actitudes que conllevan una mejora de la detección precoz o una notable reducción del riesgo.

## El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

### Comunicación de los resultados

La comunicación de los resultados al paciente o la familia es una de las etapas cruciales del proceso de consejo genético. Tengamos en cuenta que en muchas ocasiones se trata de transmitir “malas noticias”, por lo que en todo momento debe valorarse el impacto psicológico de las mismas. Hay que transmitir una información completa y objetiva, revisando la comprensión de la misma por parte del paciente. Conviene ir evaluando su respuesta en la medida en que recibe la información, volviendo a aquellos puntos de especial interés, como pueden ser los riesgos para desarrollar tumores específicos, los riesgos para la descendencia, las medidas de prevención, la planificación del estudio familiar, la protección de la privacidad, etc. En el proceso de comunicación deben manejarse ciertas habilidades que faciliten la comunicación y ayuden a afrontar la difícil situación. En poco tiempo el profesional tiene que identificar la situación emocional del paciente y la necesidad de demanda de información. Es muy importante mantener una actitud empática y tratar de facilitar al paciente la manifestación de sus preocupaciones. Conviene tener presente que el objetivo de la comunicación es transmitir información precisa al paciente a la vez que se ofrece apoyo emocional al mismo. La adquisición de estas habilidades requiere un aprendizaje continuo y progresivo.

### Recomendaciones para la prevención y detección precoz

El objetivo principal del consejo genético en el cáncer hereditario es reducir la mortalidad por cáncer. Para los síndromes más comunes de predisposición al cáncer existen guías de práctica clínica, o recomendaciones de expertos para la prevención y reducción del riesgo, adecuadas al nivel de riesgo del individuo y de sus familiares (17, 18). En el seno del proceso del consejo genético se debe garantizar a las familias el acceso a estas medidas en unidades especializadas.

En general estas medidas son de tres tipos: 1) Seguimiento clínico intensivo para la detección precoz de los tumores; 2) Quimioprevención, y 3) Cirugía profiláctica para reducir el riesgo. Estas medidas deben ser extensamente explicadas y debatidas con los pacientes, evaluando las distintas alternativas, sus beneficios e inconvenientes. Además, aunque su impacto en la reducción del

## El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

riesgo en los casos hereditarios probablemente es pequeño, no está de más recomendar al paciente las medidas de prevención primaria del cáncer y la adopción de hábitos y estilos de vida saludables.

Por último, insistir en que el manejo clínico de las familias de alto riesgo debe llevarse a cabo en unidades especializadas en cáncer hereditario, y recordar que no existen estudios randomizados que validen la eficacia de algunas o muchas de las medidas de seguimiento actuales.

### Referencias

- (1) De la Chapelle, A. and Hampel, H.: "Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer". *J Clin Oncol*, 28, 3380-3387, 2010.
- (2) Harper, P.: *Practical Genetic Counseling*. Londres: Arnold, 2004.
- (3) Frank, S. A.: "Genetic predisposition to cancer - insights from population genetics". *Nat Rev Genet*, 5, 764-772, 2004.
- (4) Bennett, R. L., Steinhaus, K. A., Uhrich, S. B. et al.: "Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors". *Am J Hum Genet*, 56, 745-752, 1995.
- (5) Nussbaum, R. M. R. and Willard, H. F.: *Thompson & Thompson. Genetics in Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2007.
- (6) McKusick, V.: "Mendelian Inheritance in Man (TM)". En (eds): McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
- (7) Vasen, H. F., Mecklin, J. P., Khan, P. M. and Lynch, H. T.: "The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)". *Dis Colon Rectum*, 34, 424-425, 1991.
- (8) Hampel, H., Sweet, K., Westman, J. A. et al.: "Referral for cancer genetics consultation: a review and compilation of risk assessment criteria". *J Med Genet*, 41, 81-91, 2004.
- (9) Antoniou, A. C., Pharoah, P. D., McMullan, G. et al.: "A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes". *Br J Cancer*, 86, 76-83, 2002.

## El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer

- (10) Parmigiani, G., Berry, D. and Aguilar, O.: "Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2". *Am J Hum Genet*, 62, 145-158, 1998.
- (11) De la Hoya, M., Osorio, A., Godino, J. et al.: "Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in Spanish breast/ovarian cancer families: implications for genetic testing". *Int J Cancer*, 97, 466-471, 2002.
- (12) Balaguer, F., Balmana, J., Castellvi-Bel, S. et al.: "Validation and extension of the PREMM1,2 model in a population-based cohort of colorectal cancer patients". *Gastroenterology*, 134, 39-46, 2008.
- (13) American Society of Clinical Oncology: "American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility". *J Clin Oncol*, 21, 2397-2406, 2003.
- (14) Shattuck-Eidens, D., McClure, M., Simard, J. et al.: "A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. Implications for presymptomatic testing and screening". *JAMA*, 273, 535-541, 1995.
- (15) Couch, F. J., DeShano, M. L., Blackwood, M. A. et al.: "BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer". *N Engl J Med*, 336, 1409-1415, 1997.
- (16) Taylor, G. R. and Day, J. N. M. (eds.): *Guide to Mutation Detection*. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons, 2005.
- (17) Lindor, N. M., Petersen, G. M., Hadley, D. W. et al.: "Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review". *JAMA*, 296, 1507-1517, 2006.
- (18) Narod, S. A. and Offit, K.: "Prevention and management of hereditary breast cancer". *J Clin Oncol*, 23, 1656-1663, 2005.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

Ana Osorio Cabrero

### Introducción

Entre un 5-10% de los casos de cáncer de mama se consideran de tipo hereditario y atribuibles a mutaciones heredadas en varios genes de susceptibilidad. Hasta el momento solamente se han identificado dos genes de alta penetrancia implicados en el síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario (CMOH), *BRCA1* (17q21), aislado en 1994 (1), y *BRCA2* (13q12) un año después (2). La frecuencia de las mutaciones en estos genes es muy baja en la población general ( $<0.005$ ), pero cuando aparecen, el riesgo que confieren a padecer cáncer es muy alto (riesgo relativo mayor de 10), dando lugar a unos patrones de herencia en los que la susceptibilidad a padecer la enfermedad se hereda como un carácter autosómico dominante (Figura 1).

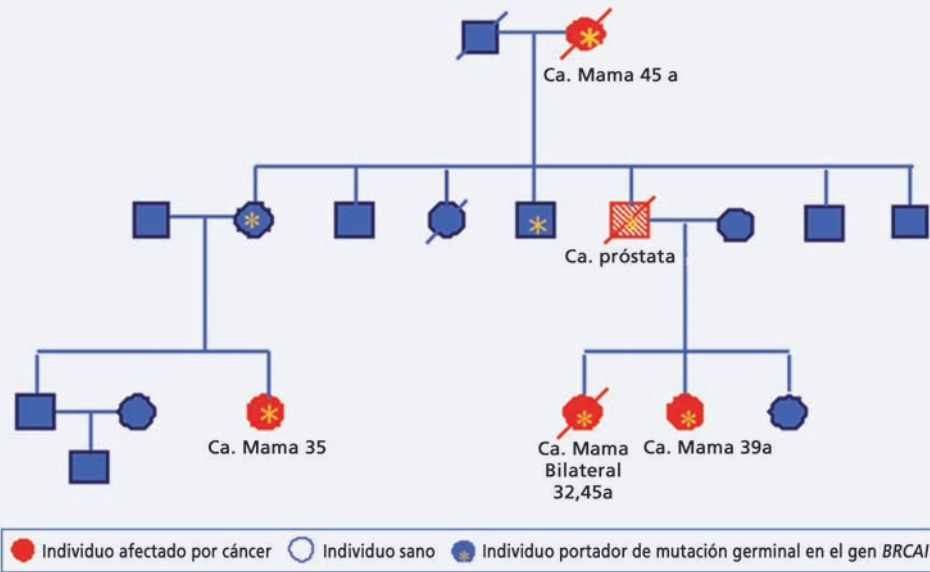
La identificación de los genes *BRCA1* y *BRCA2* supuso un gran avance en el manejo de las familias con cáncer de mama hereditario, ya que ofreció la posibilidad de realizar un test genético mediante el que identificar y descartar los individuos a riesgo en las familias, recibir consejo genético y tomar las medidas preventivas y de seguimiento adecuadas. Cuando se identificaron los dos genes hace más de 15 años, se pensó que las mutaciones germinales en los mismos podrían explicar hasta el 80% de los casos de cáncer de mama hereditario (3, 4). Sin embargo, pocos años después se confirmó que este porcentaje no era tan alto y, sobre todo, que podía ser variable según la población analizada y los criterios utilizados para seleccionar a los pacientes (5). Actualmente se considera que, en general, estos dos genes no explican más de un 20% de los casos de cáncer de mama familiar, lo que ha motivado que en los últimos 10 años la búsqueda de nuevos genes de susceptibilidad haya sido uno de los principales objetivos de los grupos de investigación dedicados a este tema, como veremos posteriormente en este capítulo.

### Genes de alto riesgo implicados en CMOH: *BRCA1* y *BRCA2*

A pesar de explicar un porcentaje relativamente bajo de los casos, los genes *BRCA1* y *BRCA2* son los dos únicos genes de alto riesgo implicados específicamente en el síndrome. Existen otros genes que confieren alto riesgo para

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

Figura 1. Familia portadora de mutación germinal en el gen *BRCA1*. Aunque la penetrancia de estas mutaciones no es completa, la presencia de las mismas es suficiente para que los individuos portadores presenten una susceptibilidad muy alta a desarrollar cáncer de mama y otros tumores relacionados, como cáncer de ovario o próstata. Además se observan otras características, como la aparición del tumor a edad temprana o la presencia de bilateralidad en caso de que el cáncer afecte a órganos pares.



cáncer de mama, como son *TP53* (6) o *PTEN* (7), pero dentro de otros síndromes de cáncer familiar, como son el de Li-Fraumeni o el de Cowden, respectivamente. Por lo tanto, podemos considerar que actualmente el análisis genético de *BRCA1* y *BRCA2* es el único que se recomienda en los casos de CMOH y que tiene una aplicación clínica, y dedicaremos este apartado a conocer las principales características de los mismos.

### Criterios de selección de casos de alto riesgo

El análisis genético de *BRCA1* y *BRCA2* es laborioso y complejo, ya que son genes grandes y pocas las familias en las que finalmente se identifica una mutación. Por ello es necesario realizar una selección muy precisa de aquellas

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

que se pueden considerar realmente de alto riesgo y en las que está indicado el estudio. Existen criterios de selección que pueden variar ligeramente, pero en general, se considera que el estudio genético está indicado si la familia cumple alguno de los siguientes criterios, según las recomendaciones actuales de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM):

- Un caso de cáncer de mama en una mujer de 40 años o menor.
- Diagnóstico de cáncer de mama y ovario en la misma paciente.
- Dos o más casos de cáncer de mama, uno de los cuales es bilateral o en una mujer menor de 50 años.
- Un caso de cáncer de mama en mujer de menos de 50 años o bilateral, y un caso de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado.
- Tres casos de cáncer de mama y ovario (al menos 1 caso de ovario) en familiares de primer o segundo grado.
- Dos casos de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado.
- Un caso de cáncer de mama en varón y al menos 1 familiar de primer o segundo grado con cáncer de mama u ovario.

### Penetrancia de los genes *BRCA1* y *BRCA2*

Como ya hemos mencionado, las mutaciones en estos genes confieren alto riesgo para el desarrollo de CMOH, y riesgo menor para otros tumores como cáncer de páncreas, próstata, cáncer de mama en varón en el caso de *BRCA2*, etc. Sin embargo, las estimaciones del riesgo son altamente variables dependiendo de la población y el grupo de pacientes estudiado, pudiendo variar entre 40-85% para cáncer de mama y 20-40% para cáncer de ovario según diferentes estudios (8, 9). Poder establecer la penetrancia de estas mutaciones con la mayor exactitud posible es de vital importancia, sobre todo a la hora de tomar decisiones sobre las medidas preventivas a seguir en personas sanas portadoras de mutaciones en estos genes. Recientemente se ha publicado un trabajo estimando estos riesgos en población española. El estudio está realizado sobre 319 familias que acudieron a consultas de consejo genético de distintos centros en España y la estimación del riesgo acumulado para cáncer de mama a la edad de 70 años fue del 52% (95% CI, 26-69%) para portadoras de mutación en *BRCA1* y 47% (95% CI, 29-60%) para *BRCA2*. Las estimaciones correspondientes para cáncer de ovario fueron 22% (95% CI, 0-40%) y 18% (95% CI, 0-35%) (10).

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

Sin embargo, al margen de las diferencias poblacionales, se observa que la variabilidad en la penetrancia y expresividad de la enfermedad llega incluso al nivel intrafamiliar, observándose diferencias en cuanto a la edad de diagnóstico del tumor, tipo de tumor desarrollado, etc, en individuos de una familia portadores de una misma mutación. Todo esto pone en evidencia la existencia de otros factores ambientales y genéticos modificadores del fenotipo en estos pacientes. En la actualidad existen dos consorcios internacionales, el IBCCS (*International BRCA1/2 Carrier Cohort Study*) y CIMBA (*Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2*) creados para la identificación de factores exógenos y genéticos modificadores del riesgo, respectivamente. El trabajo de estos consorcios está siendo muy fructífero en los últimos años, especialmente con respecto a la identificación de factores genéticos. El primer resultado, y de los más relevantes publicados por CIMBA, es la confirmación de un polimorfismo en el gen *RAD51* (c.-98G>C-rs1801320) como modificador del riesgo en portadores de mutaciones en *BRCA2*. El gen *RAD51* participa en la reparación de roturas de ADN de cadena doble mediante recombinación homóloga (HR) e interacciona directamente con *BRCA2*, por lo que se trata de un excelente candidato y ya existían evidencias previas de que podía ser un gen modificador, pero sin resultados concluyentes debido al pequeño tamaño de los estudios. Gracias a la posibilidad de analizar miles de muestras a través de CIMBA, se ha podido demostrar que esta variante incrementa el riesgo a desarrollar cáncer de mama en portadoras de mutaciones en *BRCA2*, especialmente cuando aparece en homocigosis (HR: 3,18, 95%CI 1,39-7,27,  $p = 0,0007$ ) (11).

Otros resultados interesantes publicados por el consorcio han sido los relativos a los alelos de bajo riesgo para cáncer de mama esporádico identificados en los últimos años a través de los estudios de asociación en todo el genoma (ver apartado “CHEK2 (Cell Cycle Checkpoint Kinase 2)”), ya que se ha encontrado que también pueden modificar ligeramente el riesgo en portadores de mutaciones en *BRCA1* y/o *BRCA2* (12, 13).

## Tipo y prevalencia de las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*

Al igual que ocurre con la penetrancia, también existen grandes diferencias en cuanto al tipo y prevalencia de las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* entre distintas poblaciones, y de nuevo es muy importante conocer estos datos en cada

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

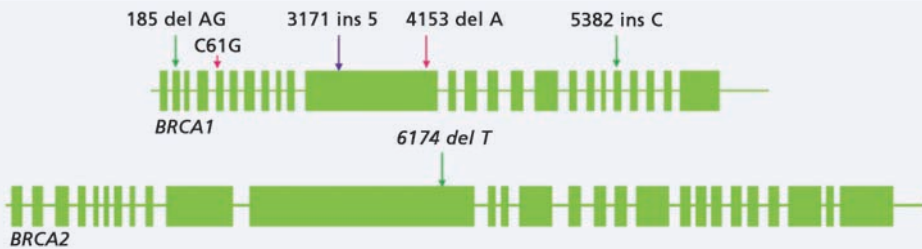
población individual. Como ya hemos mencionado, se considera que las mutaciones en estos genes no explican más de un 20% de los casos de cáncer de mama familiar. Sin embargo, existen poblaciones concretas en las que la prevalencia de mutaciones es más alta y el porcentaje de casos atribuible es también más alto, como ocurre en la población Judía Askenazi, polaca o sueca, en las que estos porcentajes son del 59%, 64% y 36% respectivamente (14-16). Esta alta prevalencia se explica normalmente por la presencia de mutaciones específicas que sufren un efecto fundador en poblaciones que han estado aisladas geográfica o culturalmente. El ejemplo más claro es el de la población judía Askenazi, en la que existen tres mutaciones (185delAG y 5382insC en *BRCA1* y 6174delT en *BRCA2*) que presentan una frecuencia del 2% en población general y que son responsables de la casi totalidad de los casos en los que la susceptibilidad está asociada a *BRCA1/2* (16). En el extremo contrario se situarían poblaciones como la española o la italiana, en las que, en general, no existen mutaciones recurrentes y solamente se observan efectos fundadores en zonas geográficas concretas (17, 18).

## Histopatología de los tumores de mama familiar

En los últimos años se han realizado multitud de estudios tratando de definir las características histopatológicas de los tumores hereditarios y, sobre todo, tratando de identificar peculiaridades que estos pudieran tener con respecto a los esporádicos. En este sentido se ha visto que los tumores asociados a mutaciones en *BRCA1* son los que presentan un fenotipo más característico, ya que con frecuencia presentan fenotipo basal. El fenotipo basal es uno de los cinco subgrupos moleculares definidos por perfiles de expresión génica (19) y se caracteriza por presentar negatividad para receptores hormonales y HER2 (fenotipo triple negativo), además de presentar positividad para citoqueratinas basales CK5/6 y para el receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR. Mientras que tan sólo el 15% de los tumores de mama esporádicos presentan este fenotipo, hasta hace poco se pensaba que prácticamente el 100% de los tumores asociados a *BRCA1* eran basales. Más recientemente se ha visto que el porcentaje varía según la serie estudiada y el método utilizado para definir el fenotipo (20, 21), pero está bastante aceptada la idea de que la disfunción de *BRCA1* debe tener un papel importante en

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

Figura 2. Esquema de la estructura genética de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, ambos son genes muy grandes, siendo su secuencia codificante de 5529 y 10.443 nucleótidos respectivamente. Sobre los genes se representan las mutaciones fundadoras presentes en población judía Ashkenazi (color verde), población polaca (color rosa), población sueca (color morado). Las mutaciones están descritas según la nomenclatura del *Breast Cancer Information Core* (BIC) <http://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/index.shtml>, donde se depositan todos los cambios encontrados en la secuencia de los genes, actualmente cerca de 2.000 distintos en cada gen.



el desarrollo del este fenotipo (22). Los tumores basales representan un reto desde el punto de vista terapéutico, ya que no pueden ser manejados con tratamientos hormonales ni anti-HER2, y la quimioterapia es la única opción. Como alternativa especialmente prometedora, se está investigando mucho en los últimos años sobre la terapia con inhibidores de PARP-1 en tumores deficientes para los genes *BRCA1* y *BRCA2*. PARP-1 participa en la ruta de reparación de roturas de cadena sencilla en el ADN mediante escisión de bases (BER). En ausencia de PARP-1, las roturas de cadena sencilla no se resuelven correctamente, derivando finalmente en roturas de ADN de cadena doble, que tienen que ser reparadas por el mecanismo de HR, también deficiente debido a la pérdida de función de *BRCA1* o *BRCA2* (ver apartado “Funciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*”). Se ha descrito que el tratamiento con inhibidores de PARP-1 en células nulas para *BRCA1* o *BRCA2* causa la muerte selectiva de las mismas, confirmándose que existe una relación de letalidad sintética entre el gen *PARP-1* y los genes *BRCA1* y *BRCA2* (23). Recientemente se ha publicado el ensayo clínico fase I con el inhibidor de PARP-1, Olaparib, observándose que el 60% de los pacientes con mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* presentaron respuesta al tratamiento (24, 25).

En cuanto a los tumores *BRCA2*, suelen ser de más alto grado que los tumores esporádicos y muy raramente presentan sobreexpresión o amplificación de HER2, características que comparten con los *BRCA1*.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

Por último, los tumores BRCAx son muy similares a los esporádicos, y reflejan los cinco sub-grupos moleculares principales, Luminal A, Luminal B, Basal, HER2 y *normal-like* en proporciones muy parecidas a los esporádicos (26, 27).

### Funciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*

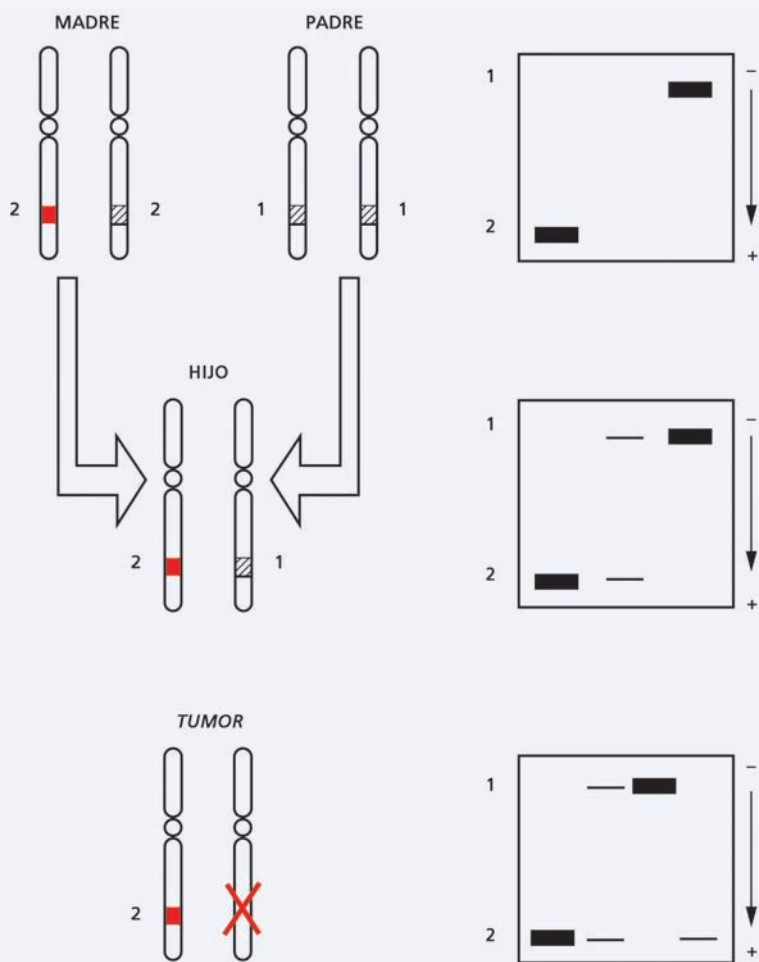
*BRCA1* y *BRCA2*, como la mayoría de los genes implicados en síndromes de cáncer hereditario, pertenecen al grupo de los genes supresores de tumores. Clásicamente se considera que este tipo de genes codifican para proteínas que regulan negativamente el ciclo celular, bien inhibiendo el crecimiento o promoviendo la muerte celular. De esta forma, si algún mecanismo mutacional provoca una pérdida de función de los mismos en una célula determinada, ésta podría sufrir una proliferación descontrolada y adquirir un fenotipo tumoral. En los últimos años se ha descrito un nuevo grupo de genes supresores cuya función es el mantenimiento de la integridad genómica. Estos genes, si bien no promueven la iniciación del tumor directamente, provocan un incremento de mutaciones en otros genes que sí controlan directamente el ciclo. Parece que los genes BRCA pertenecen a este segundo grupo.

El modelo de actuación de los genes supresores de tumores fue descrito por Knudson en 1971 (28), y se ha mantenido hasta la actualidad. Según este modelo, las dos copias del gen supresor deben estar inactivadas para que éste pierda totalmente su función. En los casos de cáncer familiar, una de las mutaciones se encuentra en línea germinal y se transmite de generación en generación, confiriendo a los portadores una susceptibilidad a padecer el cáncer que se hereda de forma autosómica dominante. La segunda copia se altera a nivel somático, y es entonces cuando se produce el tumor. En los casos de cáncer esporádico, las dos mutaciones ocurrirían a nivel somático en una misma célula.

En los últimos años se han ido describiendo distintos procesos celulares en los que participan las proteínas BRCA1 y BRCA2, pero quizá para generalizar podríamos decir que estas proteínas están implicadas en el mantenimiento de la integridad genómica. El proceso principal en el que están implicadas ambas proteínas es en el de la reparación de roturas de ADN de cadena doble (DSB, *Double Strand Breaks*) mediante recombinación homóloga (HR, *Homologous Recombination*).

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

Figura 3. Modelo de actuación de los Genes Supresores de Tumores. El hijo hereda de su madre una copia mutada del gen, que se encontrará de manera constitucional en todas sus células; la copia "sana" heredada del padre es suficiente para mantener la función. En la célula tumoral se produce una pérdida de heterozigosis que conlleva una inactivación total del gen.



## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

BRCA2 tiene un papel muy definido en el proceso de reparación, ya que se interacciona directamente con RAD51, que es la molécula efectora en el proceso de reparación mencionado. Se ha descrito que es BRCA2 quien se requiere para la localización de RAD51 en los sitios de rotura de cadena doble, y que facilita y estimula la unión de RAD51 a los filamentos de ADN para realizar el proceso de reparación (29).

El caso de BRCA1 es más complicado, ya que existen muchas evidencias de que esta proteína participa en más procesos celulares además de la reparación del ADN por HR, tales como señalización del ciclo celular, control de la transcripción, remodelación de la cromatina e inactivación del cromosoma X entre otras (revisado en [29]).

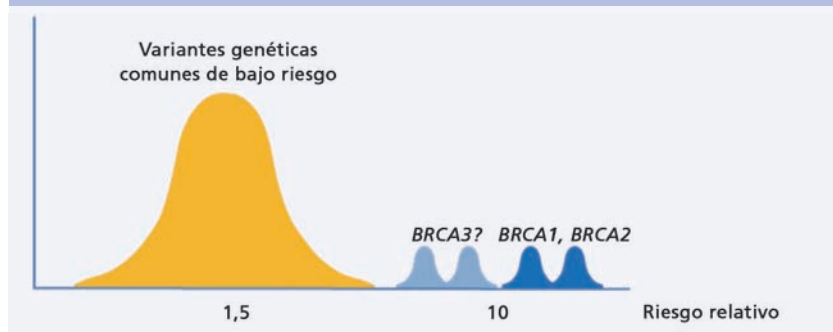
## Búsqueda de nuevos genes de susceptibilidad implicados en CMOH: El modelo poligénico

Dado el alto porcentaje de casos de CMOH en los que la causa genética de la susceptibilidad es desconocida, en los últimos 10 años se han hecho importantes esfuerzos tratando de identificar nuevos genes de susceptibilidad implicados en el síndrome. Durante estos años se han publicado varios estudios de ligamiento realizados en familias no asociadas a mutaciones en *BRCA1/2* (conocidas genéricamente como BRCAX) enfocados a la búsqueda de otros genes de alto riesgo; sin embargo, no se han obtenido resultados concluyentes (30-33). La falta de éxito de los estudios de ligamiento, ha llevado a pensar en el modelo poligénico (34), que explicaría la mayoría del exceso de riesgo familiar observado, por la combinación de variantes de riesgo bajo o moderado que se acumularían en estas familias y serían responsables de la susceptibilidad.

En la Figura 4 se ilustra de forma muy sencilla el modelo poligénico. En un extremo de la gráfica se sitúan los genes de alta penetrancia *BRCA1* y *BRCA2*, cuyas mutaciones confieren un riesgo relativo de más de 10 veces y presentan una frecuencia muy baja en la población general. En el otro extremo estarían los genes de baja penetrancia que combinados entre sí darían explicación al exceso de riesgo familiar, constituyendo el modelo poligénico. Cada alelo de bajo riesgo, contribuiría a una cierta proporción del efecto genético global dependiendo de su frecuencia y de su “fuerza” en términos de riesgo.

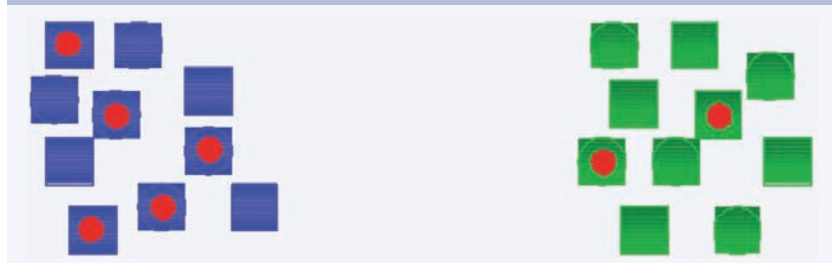
## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

Figura 4. Adaptada de Ponder et al. (2005) (35). Modelo propuesto para explicar el exceso de riesgo familiar observado en cáncer de mama, dependiendo de la frecuencia y del riesgo relativo causado por los distintos tipos de variantes genéticas.



La estrategia para la identificación de estas variantes de moderado o bajo riesgo no es el análisis de ligamiento, ya que no segregan de forma completa con la enfermedad y no se comportan como una enfermedad monogénica, como ocurre con los genes de alto riesgo. La estrategia principal para la identificación de los genes de baja penetrancia es el estudio de asociación, en el que se compara la frecuencia de una variante genética en un grupo de individuos afectados de la enfermedad (casos) con un grupo de individuos sanos (controles) (Figura 5). Cuando la distribución de frecuencias difiere entre los dos grupos de forma estadísticamente significativa, se puede asumir que existe una asociación entre la variante genética y la enfermedad.

Figura 5. Adaptada de Hirschhorn et al. (2005). Los círculos y cuadrados azules representan un grupo de casos y los verdes un grupo de controles pareados con los casos por sexo y edad. El círculo rojo sería una variante de baja penetrancia candidata, en este caso es más frecuente en los casos que en los controles y al comparar su frecuencia entre ambos grupos, encontraríamos que se asocia con un riesgo incrementado a padecer la enfermedad que se esté estudiado.



## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

En cuanto a la elección de genes, existen dos aproximaciones principales, la estrategia del gen candidato y el estudio de asociación en genoma completo (*Genome Wide Association Study GWAS*).

### Genes de moderado riesgo identificados mediante la estrategia del gen candidato

La estrategia del gen candidato, como su propio nombre indica, consiste en analizar genes que por su función puedan estar potencialmente relacionados con la enfermedad. En el caso de CMOH se han analizado muchos de los genes que interaccionan directa o indirectamente con *BRCA1* y *BRCA2*. Hasta la fecha se han identificado al menos cuatro genes mediante esta estrategia: *CHEK2* (36), *ATM* (37), *BRIP1* (38) y *PALB2* (39). Las variantes de riesgo en estos genes se han identificado mediante estudios de asociación comparando series amplias (>1.000 casos) de cáncer de mama familiar con controles, y en la mayoría de los casos han sido mutaciones que dan lugar a una proteína truncada y tienen una frecuencia baja en la población general ( $\leq 2\%$  de heterocigotos). El riesgo relativo que confieren estas variantes está entre 2 y 4, explican un porcentaje mínimo de las familias y en ocasiones su prevalencia es muy variable entre poblaciones. Estos tres factores hacen que de momento su utilidad en la clínica sea muy limitada. Como ejemplos de variantes de moderado riesgo, comentaremos a continuación con más detalle el caso del gen *CHEK2* y los genes implicados en Anemia de Fanconi.

#### CHEK2 (Cell Cycle Checkpoint Kinase 2)

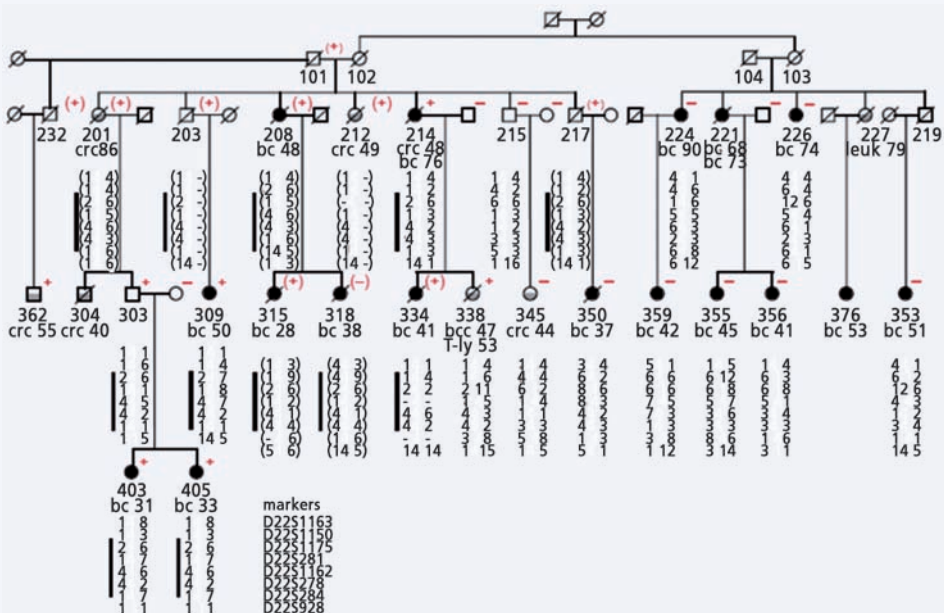
En el año 2002 se describió por primera vez la asociación de una variante en el gen *CHEK2* (1100delC) con un incremento moderado en el riesgo en casos de cáncer de mama familiar no asociados a mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*(36). En el estudio original, se comparaba una cohorte amplia de familias BRCAX con un grupo de controles pareados por edad y sexo, y se encontraba que mientras en los controles la prevalencia de la variante 1100delC era del 1%, en los casos era significativamente superior, 5%, permitiendo concluir que estaba asociada con un incremento en el riesgo de aproximadamente dos

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

veces. En la Figura 6 se representa una de las familias portadoras de la variante tomada del trabajo original.

Como se observa en la Figura 6, la variante 1100delC no segrega completamente con la enfermedad y no es suficiente para explicar el patrón de herencia familiar. Es este uno de los motivos que hace difícil la traducción de estos resultados a la clínica. La otra limitación ya comentada es la diferencia en prevalencia que esta variante presenta entre poblaciones. La variante es mucho más frecuente en países del norte de Europa (>1%), donde se han podido definir mucho mejor los riesgos asociados a la misma e incluso se ha llegado a recomendar la realización del test genético en los casos no asociados a mutaciones en *BRCA1/2* (40). Mientras, en países del sur de Europa, donde la prevalencia de la misma es prácticamente nula (<0,1%), no se recomienda el estudio (41).

Figura 6. Figura tomada de (36). Pedigrí de una de las familias portadoras de la variante 1100delC. Los círculos negros representan mujeres afectadas de cáncer de mama (bc) y debajo de cada círculo la edad de diagnóstico. Los individuos con un símbolo (+), son portadores de la 1100delC y aquellos en los que aparece el símbolo (-) no portadores. Se observan varias mujeres en la familia diagnosticadas de cáncer de mama a edades tempranas y que no portadoras de la variante, confirmando que esta no segrega completamente con la enfermedad y que son necesarias otras variantes para explicar el patrón familiar (modelo poligénico).



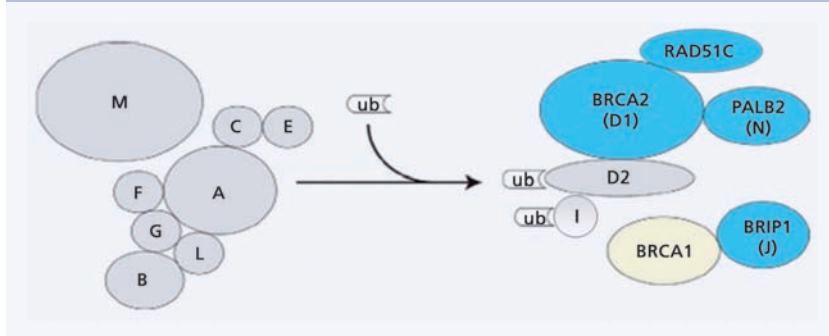
## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

### Genes implicados en Anemia de Fanconi, BRIP1, PALB2 y RAD51C

La Anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad genética rara que se caracteriza por anomalías severas en el desarrollo, fallo medular progresivo y predisposición a cáncer (42). AF es genéticamente heterogénea, producida por mutaciones bi-alélicas en al menos 14 genes diferentes (43, 44). La conexión entre cáncer de mama hereditario y AF se confirmó cuando en 2002 se identificaron mutaciones bi-alélicas deletéreas en el gen *BRCA2* en tres pacientes con AF del subtipo D1, en los que no se había identificado previamente ninguna alteración genética (45). Una vez identificado que *BRCA2* era también *FANCD1*, y que las mutaciones en heterocigosis conferían riesgo para cáncer de mama, y cuando aparecían en ambos alelos originaban AF, todos los genes implicados en AF empezaron a ser analizados como posibles genes de susceptibilidad en cáncer de mama. En la Figura 7 se esquematiza como interaccionan las proteínas codificadas por los distintos genes AF y su relación con *BRCA1* y *BRCA2*.

Además de *BRCA2/FANCD1*, se han identificado mutaciones asociadas con un incremento en el riesgo para cáncer de mama en los genes *BRIP1/FANCI*, *PALB2/FANCD1* y *RAD51C*. En el caso de *BRIP1/FANCI*, mediante la secuenciación

Figura 7. Adaptada de (46). El complejo AF participa en el proceso de reparación del ADN. La mayoría de las proteínas AF forman un complejo llamado core, cuya función es ubiquitinar *FANCD2* y *FANCI*, que a su vez interaccionan con *BRCA2/FANCD1* y *BRCA1* para llevar a cabo el proceso de reparación del ADN. *PALB2/FANCD1* y *BRIP1/FANCI* interaccionan con *BRCA2* y *BRCA1* respectivamente. *RAD51C* es el último gen implicado en AF identificado, que interacciona con *BRCA2* y *RAD51*. En color azul aparecen los genes AF que también confieren alto (*BRCA2* y *RAD51C*) o moderado (*BRIP1* y *PALB2*) riesgo para cáncer de mama descritos hasta el momento.



## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

ción del gen en una cohorte amplia de 1212 casos de cáncer de mama familiar, se encontró que ciertas mutaciones en heterocigosis eran más prevalentes que en controles, estimándose un incremento en el riesgo para cáncer de mama de aproximadamente 2 veces en las pacientes portadoras de dichas mutaciones (38). Siguiendo la misma metodología y en la misma cohorte de pacientes, se identificaron mutaciones en *PALB2/FANCN* que también se asociaron con un riesgo similar (39). A diferencia de *BRIP1/FANCI*, el descubrimiento de *PALB2/FANCN* como gen de moderado riesgo ha sido replicado en otras poblaciones, estimándose un incremento en el riesgo de entre 2 y 6 veces para cáncer de mama, dependiendo del estudio (47-53).

Por último, merece especial mención *RAD51C*, ya que es el último gen de susceptibilidad para cáncer de mama familiar identificado hasta el momento y sobre todo porque existen evidencias de que podría tratarse de un gen de alto riesgo. Si esto es así, *RAD51C* sería el tercer gen de alta penetrancia para cáncer de mama, identificado tras 15 años de búsqueda desde el descubrimiento de *BRCA1* y *BRCA2*. En el estudio original, publicado este mismo año, se describen mutaciones monoalélicas dominantes en el gen en 6/480 (1,3%) casos índice de familias alemanas afectadas con cáncer de mama y ovario (54). Los amplios estudios de segregación, pérdida de heterocigosidad y funcionalidad de las variantes encontradas, aportan fuertes evidencias de que estas se comportarían de forma muy similar a las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*. Es necesario replicar estos descubrimientos y es posible que existan diferencias entre poblaciones debido al bajo porcentaje de casos explicados (55, 56), pero ya se han encontrado mutaciones en *RAD51C* en familias con cáncer de mama y ovario en algunas poblaciones como la española (datos no publicados). Esto hace pensar que el análisis de *RAD51C* sí pueda ser transferido en poco tiempo a la práctica como parte de las pruebas genéticas recomendadas en los casos de cáncer de mama hereditario.

## Genes de bajo riesgo en cáncer de mama identificados mediante GWAS

Una de las principales limitaciones que presenta el método del gen candidato es que está supeditado al conocimiento que tenemos actualmente de la biología, que sigue siendo limitado. Este problema se solventa con los GWAS, ya

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

que al tratarse de un estudio de marcadores en todo el genoma, no existe una hipótesis previa de cuál puede ser el gen o la variante causal. Como se trata en más detalle en otros capítulos de este volumen, el tipo de variantes genéticas que se analizan en este tipo de estudios son los *SNPs* (*Single Nucleotide Polymorphisms*), o cambios de un solo nucleótido en la secuencia de DNA. La realización de estos estudios se ha llevado a cabo en los últimos tres años, que es cuando se ha desarrollado la tecnología necesaria para ello, y la información precisa ha estado disponible en las bases de datos, sobre todo los patrones de desequilibrio de ligamiento en el genoma, especialmente gracias al proyecto *HapMap* (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>) y *1000genomes* (<http://www.1000genomes.org/page.php>).

Hasta el momento se han descrito 18 alelos de bajo riesgo implicados en cáncer de mama, a través de 5 GWAS y un estudio de gen candidato que se resumen en la Tabla 1 (modificado de [57]).

Como se puede observar, todos los alelos identificados confieren un riesgo relativo muy bajo, y son comunes en la población general, como corresponde al concepto de gen de baja penetrancia previamente definido.

Una de las limitaciones que por ahora presentan este tipo de estudios es que, por el propio diseño del estudio, el mecanismo biológico subyacente a las asociaciones encontradas es aún desconocido. De hecho, no está claro que ninguna de estas variantes sea la causal, o simplemente esté en LD con otra que sea la que realmente tiene una repercusión en la susceptibilidad desde el punto de vista funcional. En el caso del cáncer de mama, solamente la asociación con *FGFR2* ha sido concretada, a través de estudios epidemiológicos y funcionales, a dos variantes que posiblemente son las causales por afectar a la expresión del gen (65). Es muy importante resaltar que la mayoría de las variantes identificadas se encuentran en intrones o regiones intergénicas, y no en regiones codificantes, donde a priori se esperarían encontrar la mayoría de los cambios con repercusión funcional. El ejemplo más llamativo es el del locus 8q24, que es una región que se ha identificado como de susceptibilidad para varios tipos de cáncer, además de cáncer de mama, y que se encuentra a cientos de kilobases del gen más cercano.

Por otra parte, este tipo de aproximación está enfocada a la identificación de alelos comunes en la población general, ya que no tienen suficiente poder estadístico para detectar efectos de riesgo causados por variantes raras. Teniendo en cuenta que en el caso del cáncer de mama, las variantes raras de

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

Tabla 1. Dieciocho alelos de bajo riesgo para cáncer de mama identificados principalmente mediante GWAS

| Genes cerca de la región                  | Locus   | Variante   | MAF <sup>a</sup> | Riesgo relativo por alelo (95%IC) <sup>b</sup> | p-valor               | Ref. |
|-------------------------------------------|---------|------------|------------------|------------------------------------------------|-----------------------|------|
| <i>FGFR2</i>                              | 10q26   | rs2981582  | 0,38             | 1,26 (1,23-1,30)                               | $2 \times 10^{-76}$   | 58   |
| <i>TOX3</i>                               | 16q12   | rs3803662  | 0,25             | 1,20 (1,16-1,24)                               | $1 \times 10^{-36}$   | 58   |
| <i>NEK10/SLC4A7</i>                       | 3p24    | rs4973768  | 0,46             | 1,11 (1,08-1,13)                               | $4,1 \times 10^{-23}$ | 59   |
| <i>MAP3K1</i>                             | 5q11    | rs889312   | 0,28             | 1,13 (1,10-1,16)                               | $7 \times 10^{-20}$   | 58   |
| <i>ESR1</i>                               | 6q25.1  | rs2046210  | 0,36             | 1,29 (1,21-1,37)                               | $2,0 \times 10^{-15}$ | 60   |
| <i>TNP1/IGFBP5/IGFBP2/TNS1</i>            | 2q35    | rs13387042 | 0,50             | 1,20 (1,14-1,26)                               | $1,3 \times 10^{-13}$ | 61   |
| <i>FAM84B/c-MYC</i>                       | 8q24    | rs13281615 | 0,40             | 1,08 (1,05-1,11)                               | $5 \times 10^{-12}$   | 58   |
| <i>MRPS30/FGFR10</i>                      | 5p12    | rs10941679 | 0,24             | 1,19 (1,13-1,26)                               | $2,9 \times 10^{-11}$ | 61   |
| <i>LSP1</i>                               | 11p15   | rs3817198  | 0,30             | 1,07 (1,04-1,11)                               | $3 \times 10^{-9}$    | 58   |
| <i>COX11</i>                              | 17q23.2 | rs6504950  | 0,27             | 0,95 (0,92-0,97)                               | $1,4 \times 10^{-8}$  | 59   |
| <i>CASP8</i>                              | 10p14   | rs1053485  | 0,13             | 0,88 (0,84-0,92)                               | $11 \times 10^{-7}$   | 62   |
| <i>NOTCH2/FCGR1B</i>                      | 1p11.2  | rs11249433 | 0,40             | 1,16 (1,09-1,24)                               | $6,7 \times 10^{-10}$ | 63   |
| <i>RAD51L1</i>                            | 14q24.1 | rs999737   | 0,24             | 0,94 (0,88-0,99)                               | $1,7 \times 10^{-7}$  | 63   |
| <i>CDKN2A/CNKN2B</i>                      | 9p21    | rs1011970  | 0,16             | 1,09 (1,04-1,14)                               | $2,5 \times 10^{-8}$  | 64   |
| <i>ANKRD16/FBXO18</i>                     | 10      | rs2380205  | 0,44             | 0,94 (0,91-0,98)                               | $4,6 \times 10^{-7}$  | 64   |
| <i>ZNF365</i>                             | 10      | rs10995190 | 0,14             | 0,86 (0,82-0,91)                               | $5,1 \times 10^{-15}$ | 64   |
| <i>ZMIZ1</i>                              | 10      | rs704010   | 0,39             | 1,07 (1,03-1,11)                               | $3,7 \times 10^{-9}$  | 64   |
| <i>MYEOV/CCND1/ORAOV1/FGF19/FGF4/FGF3</i> | 11q13   | rs614367   | 0,15             | 1,15 (1,10-1,23)                               | $3,2 \times 10^{-15}$ | 64   |

<sup>a</sup> MAF = Minor Allele Frequency (frecuencia del alelo menos común).

<sup>b</sup> Riesgo por alelo asumiendo un efecto multiplicativo y relativo al homocigoto para el alelo común.

moderado riesgo forman parte de la arquitectura genética de la enfermedad, es evidente que con los GWAS no sería suficiente para captar toda la variabilidad genética subyacente al riesgo.

Pero quizá el tema más debatido en cuanto a los resultados de los GWAS reside en cuál es su utilidad clínica potencial. Es evidente que la utilidad es muy limitada si consideramos los SNPs a nivel individual, ya que así, el incremento en el riesgo que suponen es mínimo. El futuro está en utilizar la combinación de SNPs para establecer perfiles de riesgo poligénicos. Estos perfiles podrían permitir estratificar a la población en grupos de riesgo, en el contexto de programas de cribado y en combinación con factores de riesgo ambientales (66).

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

### Conclusiones

Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* siguen siendo el factor predictivo más importante de la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama o cáncer de ovario, pero tan sólo explican hasta un 20% de los casos de cáncer de mama hereditario. En los últimos años se han identificado otros dos tipos de variantes genéticas de moderado y bajo riesgo que explican otra parte del mismo, pero cuya aplicación en la práctica clínica no es posible hoy en día. Por lo tanto, en general podemos decir que el único test genético recomendable en los casos de cáncer de mama hereditario sigue siendo el de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, y quizá sea el nuevo gen *RAD51C* el tercero que se pueda trasladar a la clínica.

En cualquier caso, todas las variantes de alto, moderado y bajo riesgo identificadas en los últimos 15 años no explican más de un 40% del exceso de riesgo familiar observado. Todas las estrategias utilizadas para la identificación de genes de susceptibilidad tienen sus limitaciones, y quizá, la estrategia más exhaustiva para comprender la arquitectura genética del cáncer de mama y de otras enfermedades complejas sería una resecuenciación del genoma completo en una cohorte amplia de casos y controles. Esta aproximación no tendría la limitación de tener que elegir genes candidatos y capturaría el rango completo de variantes comunes, raras, codificantes y no codificantes, cubriendo todo el abanico de posibles alelos de susceptibilidad. Aunque a corto plazo no sea factible, el reciente desarrollo de las tecnologías de ultrasecuenciación (67), permitirá conseguir este objetivo en un futuro.

### Bibliografía

- (1) Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D. et al.: "A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*". *Science*, 266, 66-71, 1994.
- (2) Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J. et al.: "Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*". *Nature*, 378, 789-792, 1995.
- (3) Easton, D. F., Ford, D. y Bishop, D. T.: "Breast and ovarian cancer incidence in *BRCA1*-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium". *Am J Hum Genet*, 56, 265-271, 1995.
- (4) Ford, D., Easton, D. F. y Peto, J.: "Estimates of the gene frequency of *BRCA1* and its contribution to breast and ovarian cancer incidence". *Am J Hum Genet*, 57, 1457-1462, 1995.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

- (5) Serova, O. M., Mazoyer, S., Puget, N. et al.: "Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families: are there more breast cancer-susceptibility genes?". *Am J Hum Genet*, 60, 486-495, 1997.
- (6) Borresen, A. L., Andersen, T. I., Garber, J. et al.: "Screening for germ line TP53 mutations in breast cancer patients". *Cancer Res*, 52, 3234-3236, 1992.
- (7) Lynch, E. D., Ostermeyer, E. A., Lee, M. K. et al.: "Inherited mutations in PTEN that are associated with breast cancer, cowden disease, and juvenile polyposis". *Am J Hum Genet*, 61, 1254-1260, 1997.
- (8) Offit, K.: "BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate". *J Natl Cancer Inst*, 98, 1675-1677, 2006.
- (9) Antoniou, A., Pharoah, P. D., Narod, S. 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*, 72, 1117-1130, 2003.
- (10) Milne, R. L., Osorio, A., Cajal, T. R. et al.: "The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain". *Clin Cancer Res*, 14, 2861-2869, 2008.
- (11) Antoniou, A. C., Sinilnikova, O. M., Simard, J. et al.: "RAD51 135G-->C modifies breast cancer risk among BRCA2 mutation carriers: results from a combined analysis of 19 studies". *Am J Hum Genet*, 81, 1186-1200, 2007.
- (12) Antoniou, A. C., Sinilnikova, O. M., McGuffog, L. et al.: "Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers". *Hum Mol Genet*, 18, 4442-4456, 2009.
- (13) Antoniou, A. C., Spurdle, A. B., Sinilnikova, O. M. et al.: "Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers". *Am J Hum Genet*, 82, 937-948, 2008.
- (14) Bergman, A., Flodin, A., Engwall, Y. et al.: "A high frequency of germline BRCA1/2 mutations in western Sweden detected with complementary screening techniques". *Fam Cancer*, 4, 89-96, 2005.
- (15) Gorski, B., Jakubowska, A., Huzarski, T. et al.: "A high proportion of founder BRCA1 mutations in Polish breast cancer families". *Int J Cancer*, 110, 683-686, 2004.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

- (16) Levy-Lahad, E., Catane, R., Eisenberg, S. 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*, 60, 1059-1067, 1997.
- (17) Cipollini, G., Tommasi, S., Paradiso, A. et al.: "Genetic alterations in hereditary breast cancer". *Ann Oncol*, 15, Suppl 1, I7-I13, 2004.
- (18) Díez, O., Osorio, A., Duran, M. et al.: "Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects". *Hum Mutat*, 22, 301-312, 2003.
- (19) Perou, C. M., Sorlie, T., Eisen, M. B. et al.: "Molecular portraits of human breast tumours". *Nature*, 406, 747-752, 2000.
- (20) Palacios, J., Honrado, E., Osorio, A. et al.: "Re: Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer". *J Natl Cancer Inst*, 96, 712-714; author reply 714, 2004.
- (21) Fernández-Ramires, R., Sole, X., De Cecco, L. et al.: "Gene expression profiling integrated into network modelling reveals heterogeneity in the mechanisms of BRCA1 tumorigenesis". *Br J Cancer*, 101, 1469-1480, 2009.
- (22) Miyoshi, Y., Murase, K. y Oh K.: "Basal-like subtype and BRCA1 dysfunction in breast cancers". *Int J Clin Oncol*, 13, 395-400, 2008.
- (23) Farmer, H., McCabe, N., Lord, C. J. et al.: "Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy". *Nature*, 434, 917-921, 2005.
- (24) Fong, P. C., Boss, D. S., Yap, T. A. et al.: "Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers". *N Engl J Med*, 361, 123-134, 2009.
- (25) Fong, P. C., Yap, T. A., Boss, D. S. et al.: "Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval". *J Clin Oncol*, 28, 2512-2519.
- (26) Fernández-Ramires, R., Gómez, G., Munoz-Repeto, I. et al.: "Transcriptional characteristics of familial non-BRCA1/BRCA2 breast tumors". *Int J Cancer*.
- (27) Honrado, E., Osorio, A., Milne, R. L. et al.: "Immunohistochemical classification of non-BRCA1/2 tumors identifies different groups that demonstrate the heterogeneity of BRCAX families". *Mod Pathol*, 20, 1298-1306, 2007.
- (28) Knudson, A. G. Jr.: "Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma". *Proc Natl Acad Sci USA*, 68, 820-823, 1971.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

- (29) Boulton, S. J.: "Cellular functions of the BRCA tumour-suppressor proteins". *Biochem Soc Trans*, 34, 633-645, 2006.
- (30) Rahman, N., Teare, M. D., Seal, S. et al.: "Absence of evidence for a familial breast cancer susceptibility gene at chromosome 8p12-p22". *Oncogene*, 19, 4170-4173, 2000.
- (31) Rosa-Rosa, J. M., Pita, G., Urioste, M. et al.: "Genome-wide linkage scan reveals three putative breast-cancer-susceptibility loci". *Am J Hum Genet*, 84, 115-122, 2009.
- (32) Smith, P., McGuffog, L., Easton, D. F. et al.: "A genome wide linkage search for breast cancer susceptibility genes". *Genes Chromosomes Cancer*, 45, 646-655, 2006.
- (33) Thompson, D., Szabo, C. I., Mangion, J. et al.: "Evaluation of linkage of breast cancer to the putative BRCA3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the Breast Cancer Linkage Consortium". *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 827-831, 2002.
- (34) Antoniou, A. C. y Easton, D. F.: "Polygenic inheritance of breast cancer: Implications for design of association studies". *Genet Epidemiol*, 25, 190-202, 2003.
- (35) Ponder, B. A., Antoniou, A., Dunning, A. et al.: "Polygenic inherited predisposition to breast cancer". *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 70, 35-41, 2005.
- (36) Meijers-Heijboer, H., Van den Ouweland, A., Klijn, J. et al.: "Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(\*)1100delC in non-carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations". *Nat Genet*, 31, 55-59, 2002.
- (37) Renwick, A., Thompson, D., Seal, S. et al.: "ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles". *Nat Genet*, 38, 873-875, 2006.
- (38) Seal, S., Thompson, D., Renwick, A. et al.: "Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles". *Nat Genet*, 38, 1239-1241, 2006.
- (39) Rahman, N., Seal, S., Thompson, D. et al.: "PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene". *Nat Genet*, 39, 165-167, 2007.
- (40) Weischer, M., Bojesen, S. E., Ellervik, C. et al.: "CHEK2\*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls". *J Clin Oncol*, 26, 542-548, 2008.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

- (41) Osorio, A., Rodríguez-López, R., Díez, O. et al.: "The breast cancer low-penetrance allele 1100delC in the CHEK2 gene is not present in Spanish familial breast cancer population". *Int J Cancer*, 108, 54-56, 2004.
- (42) Fanconi, G.: "Familial constitutional panmyelocytopenia, Fanconi's anemia (F.A.). I". *Clinical aspects. Semin Hematol*, 4, 233-240, 1967.
- (43) Moldovan, G. L. y D'Andrea, A. D.: "How the fanconi anemia pathway guards the genome". *Annu Rev Genet*, 43, 223-249, 2009.
- (44) Vaz, F., Hanenberg, H., Schuster, B. et al.: "Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder". *Nat Genet*, 42, 406-409.
- (45) Howlett, N. G., Taniguchi, T., Olson, S. et al.: "Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia". *Science*, 297, 606-609, 2002.
- (46) Rahman, N. y Scott, R. H.: "Cancer genes associated with phenotypes in monoallelic and biallelic mutation carriers: new lessons from old players". *Hum Mol Genet* 16 Spec, No 1, R60-6, 2007.
- (47) Cao, A. Y., Huang, J., Hu, Z. et al.: "The prevalence of PALB2 germline mutations in BRCA1/BRCA2 negative Chinese women with early onset breast cancer or affected relatives". *Breast Cancer Res Treat*, 114, 457-462, 2009.
- (48) Erkkö, H., Dowty, J. G., Nikkila, J. et al.: "Penetrance analysis of the PALB2 c.1592delT founder mutation". *Clin Cancer Res*, 14, 4667-4671, 2008.
- (49) Foulkes, W. D., Ghadirian, P., Akbari, M. R. et al.: "Identification of a novel truncating PALB2 mutation and analysis of its contribution to early-onset breast cancer in French-Canadian women". *Breast Cancer Res*, 9, R83, 2007.
- (50) García, M. J., Fernández, V., Osorio, A. et al.: "Analysis of FANCB and FANCN/PALB2 fanconi anemia genes in BRCA1/2-negative Spanish breast cancer families". *Breast Cancer Res Treat*, 113, 545-551, 2009.
- (51) Papi, L., Putignano, A. L., Congregati, C. et al.: "A PALB2 germline mutation associated with hereditary breast cancer in Italy". *Fam Cancer*, 9, 181-185.
- (52) Sluiter, M., Mew, S. y Van Rensburg, E. J.: "PALB2 sequence variants in young South African breast cancer patients". *Fam Cancer*, 8, 347-353, 2009.
- (53) Tischkowitz, M., Xia, B., Sabbaghian, N. et al.: "Analysis of PALB2/FANCN-associated breast cancer families". *Proc Natl Acad Sci USA*, 104, 6788-6793, 2007.
- (54) Meindl, A., Hellebrand, H., Wiek, C. et al.: "Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene". *Nat Genet*.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario

- (55) Akbari, M. R., Tonin, P., Foulkes, W. D. et al.: "RAD51C germline mutations in breast and ovarian cancer patients". *Breast Cancer Res*, 12, 404.
- (56) Zheng, Y., Zhang, J., Hope, K. et al.: "Screening RAD51C nucleotide alterations in patients with a family history of breast and ovarian cancer". *Breast Cancer Res Treat*, 124, 857-861.
- (57) Ghoussaini, M. y Pharoah, P. D.: "Polygenic susceptibility to breast cancer: current state-of-the-art". *Future Oncol*, 5, 689-701, 2009.
- (58) Easton, D. F., Pooley, K. A., Dunning, A. M. et al.: "Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci". *Nature*, 447, 1087-1093, 2007.
- (59) Ahmed, S., Thomas, G., Ghoussaini, M. et al.: "Newly discovered breast cancer susceptibility loci on 3p24 and 17q23.2". *Nat Genet*, 41, 585-590, 2009.
- (60) Zheng, W., Long, J., Gao, Y. T. et al.: "Genome-wide association study identifies a new breast cancer susceptibility locus at 6q25.1". *Nat Genet*, 41, 324-328, 2009.
- (61) Stacey, S. N., Manolescu, A., Sulem, P. et al.: "Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer". *Nat Genet*, 39, 865-869, 2007.
- (62) Cox, A., Dunning, A. M., García-Closas, M. et al.: "A common coding variant in CASP8 is associated with breast cancer risk". *Nat Genet*, 39, 352-358, 2007.
- (63) Thomas, G., Jacobs, K. B., Kraft, P. et al.: "A multistage genome-wide association study in breast cancer identifies two new risk alleles at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1)". *Nat Genet*, 41, 579-584, 2009.
- (64) Turnbull, C., Ahmed, S., Morrison, J. et al.: "Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci". *Nat Genet*, 42, 504-507.
- (65) Meyer, K. B., Maia, A. T., O'Reilly, M. et al.: "Allele-specific up-regulation of FGFR2 increases susceptibility to breast cancer". *PLoS Biol*, 6, e108, 2008.
- (66) Pharoah, P. D., Antoniou, A. C., Easton, D. F. et al.: "Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer". *N Engl J Med*, 358, 2796-2803, 2008.
- (67) Ansorge, W. J.: Next-generation DNA sequencing techniques". *N Biotechnol*, 25, 195-203, 2009.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

José Perea García

### Introducción

La importancia que está adquiriendo el Cáncer Colorrectal (CCR) es innegable. En España constituye el tumor maligno más prevalente, siendo la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer. Teniendo en cuenta ambos sexos, en España se diagnostican cada año más de 25.000 casos nuevos y fallecen aproximadamente 13.000 personas por esta causa (1).

Dentro de las neoplasias malignas más comunes, el CCR presenta una de las proporciones de casos familiares más importantes. Tal es así, que estudios llevados a cabo en familias y gemelos han estimado que en aproximadamente el 30% de los CCR la enfermedad tiene un componente familiar (formas hereditarias o con agregación familiar) (2, 3), mientras que el 5% de los casos se hallan asociados a mutaciones de alta penetrancia a nivel germinal, y su expresión clínica se halla bien caracterizada (hereditarios). Este es el caso del síndrome de Lynch (SL), o de la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF). Otras entidades, aunque con menor frecuencia de aparición, son la Poliposis asociada al gen *MUTYH* o las Poliposis Hamartomatosas. En todas ellas, existe un riesgo aumentado de desarrollar CCR (Tabla 1).

Los restantes 20-30% de los casos no son aún del todo conocidos desde el punto de vista genético, y por este motivo se denominan CCR familiar, al presentar agregación para este tipo de tumores, pero sin que se identifique un claro modelo de herencia. Posiblemente estén causados por alteraciones en genes con menor penetrancia pero más comunes que los asociados a los síndromes bien definidos, anteriormente enunciados, o bien mediante alteraciones en múltiples loci de susceptibilidad con un efecto sumatorio. Dentro de este grupo se podría situar el CCR Familiar tipo X (4, 5).

Como es fácil comprender, el adecuado y exacto conocimiento de las bases moleculares de los CCR hereditarios es esencial con el objetivo de identificar a los individuos en riesgo para así llevar a cabo una adecuada prevención. En este sentido, es prioritario no sólo conocer los síndromes ya identificados, sino tener en cuenta que existen otras situaciones en las que, aun sin ser conocidas, el riesgo de desarrollar CRC es mayor, y por tanto, las estrategias de seguimiento para el individuo y su familia se han de poner en marcha de igual forma, aunque de una manera más empírica.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

Tabla 1. Entidades con un mayor riesgo de Cáncer Colorrectal.

- Síndrome de Lynch.
- Poliposis Adenomatosas:
  - Clásica.
  - Atenuada.
  - Asociada a *MUTYH*.
- Poliposis hamartomatosas:
  - Síndrome de Peutz-Jeghers.
  - Síndrome de Poliposis Juvenil.
  - Síndrome de Cowden.
- Poliposis hiperplásicas.
- Cáncer Colorrectal Familiar tipo X.
- Mutaciones bialélicas en los genes de reparación del ADN.

## Síndrome de Lynch

La historia de lo que se conoce como Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (CCHNP), o con más precisión, síndrome de Lynch (SL), término que actualmente es el aceptado (6), se inicia con la descripción del árbol genealógico de una familia propensa a desarrollar cáncer, colorrectal, gástrico y de endometrio, por el patólogo Aldred Warthin en 1913. Sin embargo, dicha descripción se quedó ahí, y tuvieron que pasar muchos años, hasta 1966, en que Lynch et al., describieron la historia natural y la genética de dos grandes familias cuyas características eran similares a la familia descrita anteriormente por Warthin. De nuevo, hubieron de pasar otras décadas, hasta que en el año 2000 se identificó en esta familia una mutación en el gen de reparación MSH2.

Es la forma más común de CRC hereditario y comprende aproximadamente entre el 1-6% de todos los CRC (7, 8). Es importante tener en cuenta, además, que predispone no sólo al desarrollo de CRC, sino también a cánceres en otras localizaciones como endometrio, estómago, ovarios, intestino delgado, epitelio hepatobiliar, epitelio urotelial y cerebro, con un riesgo variable dependiendo de cada una de ellas (Tabla 2).

Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch.  
Otros síndromes de cáncer colorrectal

Manifestaciones clínicas y variantes del síndrome de Lynch

Es un síndrome de herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta; por esto, el riesgo más importante, que es el de desarrollar el CCR, no supera el 80%.

| Tabla 2. Riesgo acumulado en familias con mutación identificada para el Síndrome de Lynch (6) |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Tipo de neoplasia                                                                             | Riesgo acumulado |
| Cáncer Colorrectal (hombres)                                                                  | 28-75%           |
| Cáncer Colorrectal (mujeres)                                                                  | 24-52%           |
| Cáncer de endometrio                                                                          | 27-71%           |
| Cáncer de ovario                                                                              | 3-13%            |
| Cáncer gástrico                                                                               | 2-13%            |
| Cáncer del tracto urinario                                                                    | 1-12%            |
| Tumor cerebral                                                                                | 1-4%             |
| Cáncer de vías biliares                                                                       | 2%               |
| Cáncer de intestino delgado                                                                   | 4-7%             |

El CCR que aparece en el SL presenta ciertas características destacables que, aunque no específicas, sí que pueden ayudar en su caracterización. En primer lugar, la aparición a una edad más temprana que la población general, siendo la edad al diagnóstico del CCR de 44 años, aproximadamente 20 años antes que para los casos esporádicos. Además hay una mayor incidencia de CCR múltiples, sincrónicos (18%) y/o metacrónicos (24%). También desde el punto de vista clínico es más frecuente que la neoplasia se localice a nivel proximal del colon, y desde el punto de vista microscópico, en que es más frecuente la presencia de tumores mucinosos o pobremente diferenciados (9). Otras características anatomopatológicas son el patrón de crecimiento sólido, la presencia de células en “anillo de sello”, el patrón de infiltración *Crohn-like*, o la infiltración linfoide tumoral.

Hasta no hace mucho tiempo, el SL también recibía la denominación de Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico. Sin embargo, a pesar de que la frecuencia de pólipos en estos pacientes es muy baja si la comparamos con la PAF, sí que pueden asociar la presencia de pólipos, y además con

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

ciertos rasgos diferenciadores. Comparados con los pólipos y adenomas que aparecen en la población general, en el SL lo hacen a edades más tempranas (tercera o cuarta década de la vida), tienen un mayor tamaño, son más frecuentes, más vellosos, con características displásicas y una progresión a la malignización mucho más rápida (10-12), aunque otras veces pueden ser planos.

El cáncer de endometrio es el segundo en frecuencia, siendo el riesgo de desarrollarlo antes de los 70 años del 30-60%. También la edad al diagnóstico es más temprana que en los casos esporádicos (unos 15 años antes) (13-14). La mayoría son de tipo endometriode, presentando además otros posibles rasgos diferenciales respecto al esporádico (diferenciación mucinosa, escasa diferenciación) (15).

Una variante del SL es el síndrome de Muir-Torre, caracterizado por la presencia de tumores sebáceos de piel (adenomas sebáceos, epitelomas y carcinomas, a veces asociados a queratoacantomas, y CCR (16). La mayoría de las mutaciones asociadas se encuentran en el gen *MSH2* (17).

Otra variante es el síndrome de Turcot, que se distingue, además de la aparición del CCR, por la presencia de tumores del sistema nervioso central. Sin embargo, en relación a sus bases genéticas, se pueden distinguir dos tipos de síndrome: el causado por mutaciones en el gen *APC* (relacionado con la Poliposis Adenomatosa Familiar), y asociado en particular a meduloblastoma infantil de cerebelo; y el causado por mutaciones en los genes de reparación *MLH1*, *MSH2* y *PMS2* (relacionados con el SL), y asociado a gliomas que aparecen tanto en niños como en adultos (17, 18).

## Criterios clínicos: Ámsterdam, Bethesda y modificaciones

Hasta hace aproximadamente veinte años, el diagnóstico del SL sólo se podía realizar basándose en la historia personal y familiar de cáncer. En 1990, el grupo colaborador internacional de CCHNP propuso los denominados “criterios de Ámsterdam”, como unos criterios uniformes mínimos para ser utilizados en investigación, y así ayudar en el descubrimiento de los genes implicados en este síndrome (19). Posteriormente estos criterios fueron revisados por el mismo grupo, con el fin de incluir la posibilidad de aparición de tumores extracolónicos (criterios de Ámsterdam II) (20) (Tabla 3).

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

En 1996 se propusieron los criterios de Bethesda (21), entre otros motivos debido a lo estricto de los criterios de Amsterdam, ya que, entre otras circunstancias, podían excluir familias con pocos miembros. Describen casi todas las condiciones clínicas de sospecha del síndrome, y que, además, nos orientan sobre qué tumores colorrectales requieren ser estudiados mediante aproximaciones tales como el análisis de inestabilidad de microsatélites (IMS), o el estudio inmunohistoquímico de las proteínas de reparación. Estos criterios tienen en cuenta características del tumor como la localización a nivel del colon, el grado de diferenciación tumoral, o la presencia de células en “anillo de sello”. Estos criterios posteriormente fueron revisados, ampliando el rango de edad para la selección de candidatos (22) (Tabla 3).

### Base genética

El SL es una condición autosómica dominante, resultado de una mutación a nivel germinal en un grupo de genes implicados en la reparación de los errores de emparejamiento del ADN, e incluyen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. Los dos primeros son responsables de más del 90% de los casos genéticamente definidos, alcanzando el 10% aquellas que afectan a *MSH6* (23).

El sistema de reparación de errores en el emparejamiento es necesario para el mantenimiento de la fidelidad genómica en la replicación del ADN. La reparación de errores de emparejamiento es un proceso que elimina los nucleótidos que no están correctamente emparejados, hecho que tiene lugar con relativa frecuencia, con su correspondiente de la hebra de ADN complementaria. El sistema de reparación es crucial para el mantenimiento de la estabilidad genómica. La deficiencia de este sistema de reparación incrementa la tasa de mutación, que puede llegar a ser de cien a mil veces mayor que en células normales, dando lugar al denominado “fenotipo mutador” (24).

Se han identificado diferencias en el riesgo de desarrollar el cáncer en relación a la alteración en los diferentes genes. En el caso de *MSH6*, el riesgo de CCR puede ser ligeramente inferior y el de endometrio mayor, en relación a mutaciones presentes en *MLH1* y *MSH2* (25). Para *PMS2* esto es más significativo, al ser los riesgos sustancialmente menores en comparación con el resto de los genes, siendo el de CCR del 15%-20%, 15% para el de endometrio y 25%-32% para cualquier cáncer asociado al SL a la edad de 70 años (26).

Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch.  
Otros síndromes de cáncer colorrectal

Tabla 3. Criterios clínicos de Ámsterdam y de Bethesda para el Síndrome de Lynch

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ámsterdam I          | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Tres o más familiares con cáncer colorrectal, uno de los cuales es familiar de primer grado de los otros dos.</li><li>2. Al menos dos generaciones afectadas.</li><li>3. Uno o más casos de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.</li><li>4. Habiendo descartado la PAF.</li></ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ámsterdam II         | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Tres o más familiares con un cáncer asociado al CCHNP (colorrectal, endometrio, intestino delgado, ovario, uréter, pelvis renal, cerebro, tracto hepatobiliar, tumores sebáceos de piel), uno de los cuales es familiar de primer grado de los otros dos.</li><li>2. El cáncer colorrectal aparece al menos en dos generaciones.</li><li>3. Uno o más casos de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.</li><li>4. Habiendo descartado la PAF.</li></ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Bethesda             | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Familias que cumplen los criterios de Ámsterdam.</li><li>2. Individuos con dos cánceres asociados al CCHNP, incluyendo cánceres colorrectales sincrónicos y metacrónicos o cánceres extracolónicos asociados al CCHNP.</li><li>3. Individuos con cáncer colorrectal y un familiar de primer grado con cáncer colorrectal y/o un cáncer extracolónico asociado al CCHNP y/o un adenoma colorrectal; uno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años y el adenoma antes de los 40.</li><li>4. Cáncer colorrectal o endometrial diagnosticado antes de los 45 años.</li><li>5. Cáncer colorrectal derecho con patrón indiferenciado diagnosticado antes de los 45 años.</li><li>6. Cáncer colorrectal de células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años.</li><li>7. Adenomas diagnosticados antes de los 40 años.</li></ol>                                                                                                                                                                                                                                     |
| Bethesda modificados | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.</li><li>2. Individuos con dos cánceres asociados al CCHNP, incluyendo cánceres colorrectales sincrónicos y metacrónicos o cánceres extracolónicos asociados al SL, independientemente de la edad.</li><li>3. Cáncer colorrectal con fenotipo de Inestabilidad de Microsatélites alta (presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, carcinoma con diferenciación mucinosa o en anillo de sello, reacción linfocitaria peritumoral tipo Crohn, patrón de crecimiento medular), diagnosticado antes de los 60 años.</li><li>4. Individuos con cáncer colorrectal y un familiar de primer grado con cáncer colorrectal y/o un cáncer extracolónico asociado al SL; uno ellos diagnosticado antes de los 50 años.</li><li>5. Individuos con cáncer colorrectal y al menos dos familiares de primer o segundo grado con cáncer colorrectal y/o un cáncer extracolónico asociado al SL; independientemente de la edad.</li><li>6. Cáncer colorrectal de células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años.</li></ol> |

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

### Identificación de candidatos al estudio de los genes de reparación

La identificación de sujetos portadores de mutaciones asociadas al SL es esencial, con el fin de restringir el seguimiento exhaustivo a estos sujetos. Por otro lado, el análisis de mutaciones en los genes de reparación de los errores de emparejamiento del ADN es un proceso laborioso y costoso debido al gran tamaño de éstos y que poseen un espectro mutacional muy amplio.

Actualmente se emplean los criterios clínicos de Ámsterdam y Bethesda, el análisis de IMS, y/o el estudio de expresión de las proteínas del sistema de reparación del ADN mediante inmunohistoquímica para la selección de sujetos candidatos al estudio de los genes relacionados con el SL.

Es esencial la obtención de una historia personal y familiar detalladas. Existen factores específicos que indican que un sujeto presenta un alto riesgo para el CCR, como puede ser la edad precoz de aparición, agregación familiar de diferentes neoplasias, individuos con múltiples neoplasias primarias. En este sentido, los criterios de Ámsterdam y Bethesda se utilizan en la práctica clínica para identificar individuos en riesgo para el SL, y por tanto, que requieran una evaluación más exhaustiva.

Sin embargo, dichos criterios son sólo un primer paso, y no el único, en la sucesión de pasos encaminados a identificar las mutaciones asociadas al SL. Diversos estudios han mostrado que el valor predictivo positivo de los criterios de Amsterdam tipo I para la identificación de mutaciones alcanza el 50%, mientras que para los de Bethesda es del 10-20% (27). Por tanto, se hacen necesarias otras aproximaciones intermedias que sirvan para discriminar qué casos que, cumpliendo los criterios clínicos, han de ser analizados en busca de mutaciones. En este sentido se vienen desarrollando en los últimos años diversos modelos predictivos que ayuden a facilitar el diagnóstico del SL, como son el PREMM 1 y 2, MMRpro y MMRpredict (28). Estos modelos utilizan la historia familiar y personal para estimar la probabilidad de que un individuo sea portador de una mutación a nivel de los genes MMR.

Cuando uno de los genes de reparación tiene inactivados sus dos alelos, se acumulan errores en la secuencia de ADN, predominantemente en segmentos que contienen secuencias repetidas múltiples y cortas (normalmente repeticiones de mononucleótidos y dinucleótidos) llamadas microsatélites. Los tumores que aparecen en el contexto del SL manifiestan expansiones y con-

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

tracciones de los microsatélites, y es lo que se denomina inestabilidad de microsatélites o IMS (29-32). La IMS, por tanto, puede considerarse como una manifestación extrema de inestabilidad genómica generalizada y se emplea como un marcador de deficiencia del sistema de reparación de los errores de emparejamiento.

En más del 90% de los tumores colorrectales y en el 75% de los endometriales de las familias que cumplen los criterios de Ámsterdam se detecta IMS. Sin embargo, esta característica del tumor en el SL no es específica del mismo, ya que no todos los tumores colorrectales con IMS se asocian al SL, sino que algunos son esporádicos (33). Se ha propuesto un panel de cinco marcadores microsatélites ("panel de Bethesda") para utilizarlos en el análisis de IMS: dos repeticiones de mononucleótidos (BAT25 y BAT26), y tres repeticiones de dinucleótidos (D2S123, D5S346 y D17S250) (34). Dicho panel clasifica los tumores en tres grupos: de alta IMS (inestabilidad en dos o más marcadores), de baja IMS (inestabilidad en uno), y tumores sin IMS o estables (EMS), cuando ningún marcador microsatélite muestra IMS. Además de servir como herramienta para la identificación de casos de SL, la IMS es importante por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. Por una parte, parece que los CCR con IMS presentarían un mejor pronóstico, mientras que, por otro lado, presentarían una resistencia al 5-fluorouracilo. Los casos con IMS esporádicos (15% del total de CCR esporádicos) pueden ser debidos a hipermetilación del promotor de *MLH1*, o mutaciones a nivel del gen *BRAF*, pudiendo ser diferenciados de aquellos con SL mediante la realización de pruebas dirigidas a evidenciar una u otra circunstancia.

La técnica de inmunohistoquímica (IHQ) para el estudio de expresión de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 es otra herramienta utilizada para la selección de pacientes. Esta técnica tiene como ventaja que permite precisar cuál de los genes es más probable que esté alterado, ya que la mayor parte de las mutaciones patogénicas en los genes de reparación generan proteínas truncadas, por lo que en estos casos se observa una expresión nuclear negativa o menos intensa de la proteína (33, 35-37).

Al comparar la IMS e IHQ, parece que la primera presentaría una ligera mayor sensibilidad, aunque se recomienda que en familias con alta probabilidad de presentar mutación (criterios de Ámsterdam II, modelos predictivos), la IHQ sería el mejor primer paso, ya que dirige hacia qué gen hay que iniciar la búsqueda de mutaciones (7).

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

En los últimos años se apunta la posibilidad de realizar a todos los CCR y/o cánceres de endometrio el cribado, independientemente de la edad de aparición o la historia familiar, mediante el análisis de la IMS y/o IHQ. Esta aproximación ha revelado que los criterios de Bethesda modificados aún dejan sin identificar aproximadamente un 28% de los casos con SL (38), debido, posiblemente al menor riesgo de desarrollar CCR de los portadores de mutaciones a nivel del *MSH6* y *PMS2*.

### Seguimiento clínico y profilaxis en pacientes con síndrome de Lynch

Es fácil comprender la importancia que adquiere la identificación de los individuos con SL, debido a la edad precoz de aparición del CCR y a la alta penetrancia de los genes implicados, así como, por otro lado, la efectividad demostrada de las estrategias de manejo.

El objetivo principal consiste en diagnosticar las lesiones malignas o premalignas en fases asintomáticas mediante revisiones médicas periódicas. Se proponen para casos en los que se han identificado mutaciones en *MLH1*, *MSH2* o *MSH6*, o con una evidencia familiar y clínica muy clara de SL (39, 40). Es importante tener en cuenta que el seguimiento reduce tanto la incidencia de CCR como la mortalidad relacionada con el mismo. En un estudio llevado a cabo en individuos con SL durante cinco años de seguimiento medio, aquellos que se sometieron a colonoscopías periódicas presentaron una menor incidencia de CCR respecto a los que no (11% vs 27%) y una mortalidad relacionada menor (2% vs 12%) (41).

En cuanto al intervalo recomendado para llevar a cabo el seguimiento mediante colonoscopia, se ha visto que la vigilancia en intervalos de tres años reduce a más de la mitad el riesgo de CCR, previene muertes por este tipo de cáncer y disminuye la mortalidad total en estas familias en un 65%. Sin embargo, el hecho de que se hayan observado casos de CCR en estadios avanzados al llevar a cabo el seguimiento a intervalos de tres años, hace que el óptimo sea entre uno y dos años (42, 43). La edad de inicio del seguimiento ha de ser 20-25 años, mientras que el límite de edad superior depende del estado de salud de los pacientes, y ha de realizarse de forma individualizada (6).

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

También hay que tener en cuenta el riesgo de desarrollar otras neoplasias diferentes al CCR en los pacientes con SL. Se plantea el seguimiento de manera sistemática desde el punto ginecológico (riesgo de desarrollar carcinoma endometrial y ovárico) mediante el examen clínico, Ultrasonografía transvaginal (endometrial y ovárica), aspirado endometrial y CA-125, desde los 30 años, con una periodicidad anual. Para el resto de órganos, la prevención va determinada según la incidencia de cada tipo de neoplasia en cada familia, o bien a la aparición de sintomatología relacionada con los diferentes órganos.

Una vez que se diagnostica un CCR en portadores de mutaciones, se plantea la indicación quirúrgica del mismo. Como ya se ha indicado, el riesgo de desarrollar un segundo CCR después del tratamiento del primer CCR es de 16% después de un intervalo de seguimiento de 10 años, pero también hay que tener en cuenta que este riesgo disminuye con la edad. Se ha visto que la colectomía subtotal, con anastomosis ileorrectal frente a la resección segmentaria, habitual en las forma esporádicas de CCR, llevada a cabo en individuos jóvenes (edad igual o inferior a 47 años) aumenta la expectativa de vida hasta en 2,3 años, aunque no hay datos relacionados con la calidad de vida (44). Por tanto, hoy en día se plantea la realización de la colectomía subtotal —extirpación de casi todo el colon, y no del recto— en casos de SL con diagnóstico de CCR, aunque siempre de manera individualizada, después de explicar al paciente todas las opciones.

La colectomía subtotal profiláctica (en caso de portadores sin evidencia de CCR) se plantea sólo cuando el seguimiento no se va a cumplir (45-47). En relación a la histerectomía abdominal total profiláctica y la salpingo-ooforectomía (extirpación del útero, trompas y ovarios), también se presentan como opciones a las pacientes con mutación en los genes de reparación (en especial a nivel del *MSH6*), después del cumplimiento de las expectativas de natalidad, o en la menopausia, o al diagnosticarse un CCR, y por tanto, acudir a cirugía del mismo (6), siempre después de plantear a la mujer todas las opciones y riesgos.

## Poliposis Adenomatosa Familiar Clásica

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) es una enfermedad autosómica dominante, con una prevalencia aproximada de 1 de cada 10.000 individuos. Es

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

el segundo síndrome de CCR hereditario más frecuente, y se caracteriza por el desarrollo de cientos a miles de adenomas a nivel del colon y recto, iniciándose a una edad muy joven, con una penetrancia cercana al 100%.

### Enfermedad colónica

El desarrollo de los pólipos es muy precoz, en la segunda y tercera décadas de la vida. Los pólipos se distribuyen por todo el colon y recto, inicialmente en porciones proximales, en número variable, con un potencial de malignización muy alto. La edad media de aparición del CCR es a los 39 años, siendo de un 7% antes de los 21, y de un 95% antes de los 50 años (48). Los pólipos son adenomatosos, y con frecuencia menores de 1 cm, pudiendo ser pediculados o sesiles, siendo desde el punto de vista histológico, tubulares, vellosos, o tubulovillosos.

### Manifestaciones extracolónicas

Es importante tener en cuenta que la PAF pueden asociarse a un amplio espectro de alteraciones en otros órganos que no sólo pueden aparecer antes que los pólipos en el colon, sino que además a veces se han de tener en cuenta antes del tratamiento de la misma.

El tracto digestivo superior suele estar afectado. A nivel gástrico, aparte de los pólipos adenomatosos, localizados en el antro, se presentan con mayor frecuencia pólipos de glándulas fúndicas (más del 50% de los sujetos) y suele ser de manera profusa. Pueden presentar ciertos grados de displasia, si bien el riesgo a lo largo de la vida de producir un carcinoma gástrico está en torno al 1% (49).

Más importancia adquiere la presencia de pólipos a nivel duodenal. Al menos el 60% de los sujetos los desarrollan, y suelen localizarse en la segunda y tercera porción duodenal, en particular a nivel de la ampolla de Vater o periampulares. La poliposis a nivel duodenal que se presenta en la PAF se estratifica según los criterios de Spigelman (Tabla 4). El riesgo acumulado a lo largo de la vida de desarrollar carcinoma duodenal en los pacientes con PAF oscila del 1% al 10% (50-52), siendo el riesgo de presentarlo proporcional al grado de Spigelman de los pólipos duodenales (51, 52).

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

Tabla 4. Criterios de Spigelman para los pólipos a nivel duodenal en la PAF (53)

| Puntos | Número de pólipos | Tamaño (mm) | Tipo histológico | Displasia |
|--------|-------------------|-------------|------------------|-----------|
| 1      | 1-4               | 1-4         | Tubular          | Leve      |
| 2      | 5-20              | 5-10        | Tubulovelloso    | Moderada  |
| 3      | >20               | >10         | Velloso          | Severa    |

Estadio 0: 0 puntos; Estadio I: 1-4 puntos; Estadio II: 5-6 puntos; Estadio III: 7-8 puntos; Estadio IV: 9-12 puntos.

Otra manifestación que se asocia a una alta morbilidad son los tumores desmoides. Son masas fibrosas que, a pesar de no ser malignas, son localmente invasivas. Suelen presentarse en el 10% de los pacientes con PAF (54), y con frecuencia se localizan a nivel intraabdominal, a menudo en el mesenterio, seguido de la pared abdominal y las extremidades. Esta distribución de la localización los diferencia de los tumores desmoides esporádicos, que asientan con mayor frecuencia en la pared abdominal y las extremidades. Su agresividad local hace que puedan llegar a ser mortales, causando la muerte de hasta el 20% de los pacientes con PAF (55). Los tumores desmoides suelen aparecer en la mayoría de los casos después del diagnóstico de PAF, y parece que el trauma, espontáneo o quirúrgico, es uno de los principales factores de riesgo, apareciendo la mayoría de ellos tras la cirugía. Otros factores de riesgo que parecen influir en su aparición serían las hormonas sexuales (son más frecuentes en mujeres); la historia familiar; y ciertas características genéticas, habiéndose relacionado ciertas mutaciones en regiones específicas del gen *APC* —implicado en la PAF— con su aparición.

Entre otras lesiones malignas que se pueden presentar en la PAF se hallan el cáncer de tiroides (la variante papilar es la más frecuente); el hepatoblastoma (que suele aparecer en los primeros cinco años de vida, siendo el riesgo menor del 1% en descendientes de PAF); lesiones pancreáticas y del árbol biliar; adrenales, etc. Dentro de este grupo se hallan los tumores del sistema nervioso central, y el que más frecuentemente se presenta en la PAF es el meduloblastoma. Como se ha indicado previamente, el síndrome de Turcot puede asociarse con la PAF como resultado de mutaciones en el gen *APC*.

También existen lesiones benignas que se pueden asociar a la PAF, como los quistes epidérmicos o la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

la retina. Éstas son lesiones completamente asintomáticas, no exclusivas de la PAF.

El síndrome de Gardner es una variante de la PAF en la que, además de la aparición de los pólipos colorrectales característicos, también aparece una variedad de alteraciones sistémicas o epiteliales, entre las que se encuentran los osteomas —sobre todo en cráneo y mandíbula—, alteraciones dentales, múltiples quistes epidérmicos, adherencias peritoneales, queloides, fibromatosis retroperitoneal o mesentérica, etc. En realidad este síndrome se puede considerar como un subtipo fenotípico de la PAF, ya que su base genética es la misma.

### Bases genéticas

La PAF está causada por mutaciones germinales en el gen *APC*, que codifica una proteína supresora de tumores, y que forma parte de la vía de señalización Wnt. El resultado de la mayoría de mutaciones conlleva la formación de una proteína truncada, y por tanto, no funcionante. Este gen es importante porque además se ha comprobado que está mutado a nivel somático de una manera precoz en el 60%-80% de los casos de CCR esporádicos. Es un gen grande, donde la mayor parte de las mutaciones germinales suceden entre los codones 168 y 1.580, habiendo puntos “calientes” (*hotspots*) a nivel de los codones 1.061 y 1.309, que engloban el 11% y el 13% respectivamente de las mutaciones germinales (56).

Parece existir una correlación entre genotipo y fenotipo. Así, mutaciones entre los codones 1.250-1.464 se han asociado a formas profusas, y cerca del 1.309, a formas de inicio precoz (56, 57). Se han asociado también las formas con manifestaciones extracolónicas a ciertas regiones del gen. Sin embargo, esta correlación no es del todo exacta, ya que hay estudios que revisan la literatura de manera exhaustiva y que indican que el lugar de la mutación no siempre predice de forma concreta un fenotipo, posiblemente porque se añade la participación de genes modificadores (57, 58).

Aproximadamente un tercio de los casos de PAF no presentan antecedentes familiares de la enfermedad, y por tanto, representan casos *de novo*, pudiendo, sin embargo, transmitir la enfermedad a su descendencia.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

### Manejo clínico de la PAF

Las causas de morbilidad y mortalidad más frecuentes son la afectación colorrectal, el cáncer duodenal y los tumores desmoides. Por tanto las estrategias han de tener en cuenta en especial dichas entidades.

#### A) Colon y recto

Se recomienda endoscopia (sigmoidoscopia flexible) a partir de los 10-12 años para todos los individuos portadores de mutación a nivel de APC y en familias con el diagnóstico clínico de PAF pero sin mutación identificada. Se realizará cada 6-12 meses, identificados ya los pólipos, y hasta el momento de la obligada cirugía. En ausencia de realización de la prueba genética en familias portadoras, el individuo debe realizarse endoscopia anual, hasta los 25 años, después cada dos años, hasta los 35, cada tres hasta los 50, y entonces, si no existe evidencia de poliposis, seguir las recomendaciones que se dan a la población general, siempre intentando, eso sí, realizar la prueba en cuanto sea posible (59, 60). Como es lógico, en el momento en que se identifique un pólipo, se realizará colonoscopia completa, y entrará en el grupo mencionado en primer lugar.

La cirugía no sólo debe evitar el riesgo de malignización de los pólipos mediante la extirpación de toda la mucosa del colon, sino que se han de realizar técnicas quirúrgicas con el menor impacto en la calidad de vida del paciente (continencia, ostomías, función sexual); la indicación de la cirugía se suele llevar a cabo a edades jóvenes en pacientes asintomáticos, y estar especialmente atentos al impacto psicológico que ello conlleva. Tres son las técnicas quirúrgicas principales: proctocolectomía total con ileostomía permanente (extirpación de todo el colon, recto y ano, abocando al exterior el intestino delgado de manera permanente; PCT); colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal (AIR), en la que se extirpa casi todo el colon, y no el recto, que se anastomosa al intestino; y por último, la proctocolectomía con reservorio ileoanal (PCR), en la que se extirpa todo el colon y el recto, mucosa anal, y se realiza una especie de “bolsa” con el intestino (reservorio), que se une al ano, y en la que se recomienda dejar una ileostomía provisional, para que la unión selle correctamente.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

La primera, PCT, raramente se realiza, a pesar de que desde el punto de vista quirúrgico es la que menos riesgo conlleva, debido a los múltiples problemas que ocasiona la ileostomía permanente: Sólo en aquellos casos con mala función esfinteriana preoperatoria, o que ya exista un cáncer de recto con invasión esfinteriana, o por problemas técnicos que no permitan realizar una PCR. La elección de las otras dos alternativas, AIR o PCR, depende del paciente, la enfermedad y factores perioperatorios. El principal argumento para la realización de la PCR es que disminuye considerablemente el riesgo de malignización posterior al extirpar el recto. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la calidad de vida que deja, a pesar incluso de la realización del reservorio, es menor. Sin embargo, es claro que el riesgo de cáncer de recto es proporcional a la severidad de la poliposis, y por tanto, en los últimos años parece que la presencia de más de mil adenomas en el colon, o más de 20 rectales, o mayores de 3 cm de tamaño, o adenoma rectal con displasia severa, serían indicación clara de PCR (61). También, por supuesto, la información genética es de ayuda en la identificación de pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer de recto. Aquellos portadores de mutación a nivel del codón 1309 parecen tener más riesgo, mientras que, por ejemplo, mutaciones en el extremo 5' del gen APC se asocian a menor riesgo de pólipos rectales (62).

No hay que olvidar que en pacientes que se han visto sometidos a cirugías que no han extirpado por completo la mucosa del colon, se debe mantener un seguimiento periódico de la misma cada 6 meses. Para los reservorios ileoanales, puesto que si existe también cierto riesgo, siempre menor, de aparición de nuevos pólipos, se realizará a intervalos de 1-3 años.

### B) Duodeno

Actualmente se recomienda que se realice a los pacientes con PAF una endoscopia digestiva alta sobre los 20 años, alcanzando a visualizar con claridad la región periampular. Según el grado de poliposis duodenal, la actitud será diferente. En el caso de los estadios 0, I o II, los intervalos de seguimiento serán de 3-5 años, mientras que en las más avanzadas, III o IV, éstos se reducen a 6-12 meses. En este último caso, la ecoendoscopia adquiere un papel importante. En los casos de poliposis en estadios precoces, o en individuos en los que no se puede realizar cirugía por su alto riesgo, la extirpación endoscópica

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

es la técnica indicada. De cualquier forma, no hay que olvidar que también la endoscopia conlleva complicaciones, del tipo de hemorragias, pancreatitis, etc., así como una alta tasa de recidivas, y la posibilidad de no detectar focos de carcinoma (63). En los estadios ya avanzados (IV), la cirugía es la opción. En este caso, hay que considerar de nuevo que cuanto menos agresiva es, mayor es la tasa de recidiva. Así, la de mayor agresividad sería la duodeno-pancreatectomía cefálica (extirpación del duodeno y cabeza del páncreas), que se trataría de sustituir por otras intervenciones con menos morbilidad, como la duodenectomía con preservación del páncreas (64).

### C) Tumor desmoide

El manejo no está del todo definido. Su resección es controvertida. Los localizados en la pared abdominal o extremidades se resecan, pero con tasas altas de recidiva (65). En cambio, los intraabdominales es preferible dejarlos, a menos que causen problemas por una rápida expansión con afectación de órganos vecinos. La utilización de la radioterapia como complemento para reducir las recurrencia no está confirmada. También se han visto resultados aceptables con el uso de Antiinflamatorios No Esteroides, como el Sulindac, solo o asociado a antiestrógenos, hasta en primera línea, en especial para el manejo de los tumores desmoides intraabdominales.

### D) Otras manifestaciones

Los pólipos fúndicos, una vez confirmados desde el punto de vista histológico, no necesitan tratamiento. Para el riesgo del cáncer de tiroides la palpación anual sería suficiente, aunque en algunos casos con mayor predisposición (según el tipo de mutación en *APC*) se debería plantear la ecografía. En otras localizaciones, como el hígado, no existen recomendaciones estandarizadas.

## Manejo no quirúrgico de la PAF

Es importante conocer la existencia de agentes cuyo efecto se está intentando relacionar con la quimioprevención de la PAF, como son el ácido acetilsalicílico-

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

co y derivados, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los 5-aminosalicilatos, estatinas, inhibidores de la enzima COX-2 (sobrexpresada en las lesiones neoplásicas del colon), ácido ursodesoxicólico, así como vitaminas y otros micronutrientes.

Se ha visto que la utilización de Inhibidores de la COX-2 reduce el número de pólipos en la PAF, aunque hay que tener precaución por su asociación con alteraciones a nivel cardiovascular.

Como se señala previamente, en el caso de los tumores desmoides intraabdominales se prefiere el manejo no quirúrgico, incluyendo como primera opción terapéutica los AINES y agentes antiestrogénicos, alcanzando hasta el 50% la tasa de regresión (66).

### Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada

La Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA) es una forma menos severa que la PAF clásica, con un riesgo a lo largo de la vida de CCR de un 69%, con una media de unos 30 pólipos adenomatosos en el colon —siempre menos de 100—, una mayor tendencia a desarrollar neoplasia a nivel del colon derecho, siendo la aparición tanto de los pólipos como del CCR a edad más tardía que la clásica (edad media de 50-52 años) (67). Las manifestaciones del tracto digestivo superior suelen ser equivalentes a la PAF, mientras que las restantes son mucho menos frecuentes.

Sólo en alrededor del 10% de los casos se identifica mutación a nivel de *APC*, localizándose con mayor frecuencia en los extremos 3' y 5' del gen, y en el exón 9.

Se trataría de un fenotipo atenuado de la PAF, que hay que diferenciar de otras dos entidades de CCR hereditario, como son el SL y la Poliposis asociada al gen *MUTYH*. En el primer caso, las bases moleculares del SL terminan de diferenciar algunas familias con SL en los que no existe carga familiar de neoplasia asociadas al SL diferentes al CCR, y con presencia de pólipos asociados. Para el caso de la Poliposis asociada a *MUTYH*, ayudan a definir esta última el patrón de herencia autonómico recesivo y la identificación de la mutación en dicho gen. Hay que tener en cuenta, por tanto, que una proporción de casos que inicialmente se clasifican en este apartado desde el punto de vista fenotípico (PAFA), y descartadas las opciones del SL o Poliposis asociada *MUTYH*,

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

pueden, al desconocer aún sus bases genéticas, pertenecer al grupo descrito al inicio del capítulo como casos de CCR hereditario aún por definir.

En cuanto al seguimiento, los criterios son diferentes que la PAF, sobre todo debido a la edad más tardía de desarrollo. Así, se plantea una colonoscopia inicial a edades no tan precoces, y si esta no muestra pólipos, se realizará colonoscopia anual desde los 20 años en individuos con mutación conocida en *APC*, o cada dos años en caso contrario.

## Otros síndromes de predisposición al cáncer colorrectal

Dentro de este apartado incluimos otras entidades que, bien con carácter hereditario, bien familiar, presentan un riesgo aumentado de CCR. En algunos casos, se trata de síndromes que están empezando a ser definidos, tanto desde el punto de vista clínico como molecular, como es el caso del CCR familiar tipo X, u otras que ya se conocen, como en la Poliposis ligada al gen *MUTYH*.

### Poliposis asociada a *MUTYH*

Es una entidad caracterizada por la presencia de pólipos adenomatosos colorrectales así como un riesgo aumentado de CCR, a lo que puede asociarse manifestaciones extracolónicas. Se trataría de una fenocopia de la PAF, clásica o atenuada, con herencia autonómica recesiva, debido a una mutación bialélica a nivel del gen *MUTYH* o *MYH*. De hecho, se considera que dichas mutaciones engloban al 35-60% de las poliposis atenuadas. Este gen codifica una enzima encargada de prevenir el daño a nivel del ADN inducido por los radicales libres de oxígeno en la célula, que ocasionan alteraciones durante la replicación del ADN. El 80% de las alteraciones de *MUTYH* en este tipo de entidad son debidas a cuatro mutaciones mayoritarias en dicho gen (68).

Desde el punto de vista clínico, no sólo pueden aparecer pólipos adenomatosos colorrectales, sino que también aparecen pólipos hiperplásicos. El CCR se puede presentar en aproximadamente el 50% de los casos (68), en el momento en que se diagnostica la poliposis, y no existe una especial predilección por alguna localización del colon. En el caso de las manifestaciones extracolónicas, son similares a las relacionadas con la PAF, siendo el riesgo de desarro-

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

llar pólipos gástricos y duodenales del 11% y el 17% respectivamente, con un riesgo estimado de cáncer duodenal de un 4% a lo largo de la vida (69).

Debido a su similitud con la PAFA desde el punto de vista fenotípico, el test genético se ha de llevar a cabo en todos los individuos con más de 10 adenomas colorrectales, pero sin mutación a nivel de *APC*, siendo recomendado estudiar las variantes alélicas que presenta *MUTYH* según la etnia. Al ser una herencia autonómica recesiva, los padres e hijos de los individuos con la poliposis raramente están afectados, mientras que los hermanos presentan un 25% de riesgo.

El seguimiento de estos pacientes se inicia cuando están entre los 25-30 años, repitiéndose la colonoscopia cada 3-5 años si es normal, y acortando los intervalos en caso contrario o cuanto mayor es la edad. El tracto digestivo superior se ha de revisar por el riesgo del cáncer duodenal. Una vez desarrollado el CCR, se ha de llevar a cabo una colectomía subtotal, salvo que existan pólipos en el recto, que entonces hay que llevar a cabo también la resección del mismo; también se indica la cirugía en casos de dificultad en llevar a cabo el seguimiento endoscópico; o la aparición de pólipos de gran tamaño o con displasia de alto grado (48, 70).

## Poliposis hamartomatosas

Dentro de este grupo se encuentran el Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) y la Poliposis Juvenil (PJ), en los que existe un riesgo aumentado de desarrollar CCR y otras neoplasias malignas. Los criterios diagnósticos de ambas entidades se exponen en la Tabla 5. Otros síndromes con poliposis hamartomatosas son más infrecuentes, y tienen un riesgo bajo de CCR, excepto el síndrome de Cowden que es una entidad más frecuente que las anteriores con un riesgo no bien definido para el CCR.

En el caso del SPJ las lesiones características son pólipos hamartomatosos en el intestino delgado (96%) (71). En el estómago y el colon se hallan en el 25-30% de los casos respectivamente. Clínicamente debutan en la juventud por sangrado, obstrucción, etc. La característica externa más común es la pigmentación mucocutánea característica, en labios, mucosa oral y periorbitaria.

El riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de la vida se estima entre el 81% y el 93%, incluyendo un 70% para el tracto gastrointestinal (72). Otras neoplasias con riesgo de presentarse son la de mama y páncreas.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

Sin embargo, la PJ no suele presentar manifestaciones externas que ayuden a identificarla. Se caracteriza por la aparición de múltiples pólipos de tipo juvenil (hamartomatosos), sobre todo en el colon. El término juvenil se refiere a la similitud histológica con los hamartomas colorrectales solitarios inflamatorios que se presentan en niños, y no a la edad de diagnóstico de la PJ. El riesgo de desarrollar CCR se estima de un 39% (73), pudiendo aparecer también cáncer gástrico, intestinal o pancreático.

**Tabla 5. Criterios clínicos de diagnóstico del Síndrome de Peutz-Jeghers y Poliposis Juvenil (74)**

**Criterios diagnósticos del Síndrome de Peutz-Jeghers (al menos dos):**

- Individuo con al menos dos pólipos hamartomatosos en el intestino delgado.
- Hiperpigmentación típica mucocutánea.
- Historia familiar del síndrome.

**Criterios diagnósticos de Poliposis Juvenil (al menos uno):**

- Individuos con más de cinco pólipos juveniles colorrectales.
- Pólipos juveniles a lo largo del tracto gastrointestinal.
- Cualquier número de pólipos juveniles e historia familiar de Poliposis Juvenil.

La única causa conocida del SPJ son mutaciones a nivel germinal en el gen *STK11*, mientras que para la PJ pueden afectarse tanto *SMAD4* como *BMPR1A*. No obstante, la asociación de mutaciones en el caso de diagnóstico clínico del SPJ alcanza el 70%, mientras que sólo el 40% para los casos de PJ. En este último supuesto, ciertas manifestaciones clínicas son más frecuentes con mutaciones concretas, como los pólipos gástricos y las telangiectasias hemorrágicas para el *SMAD4*, algo que adquiere importancia para las consiguientes estrategias de seguimiento. El diagnóstico de la PJ es de exclusión, ya que algunas sospechas clínicas pueden ser en realidad casos de otros síndromes de poliposis hamartomatosas, como el síndrome de Cowden.

Debido a la infrecuencia de estas entidades, y su dificultad de manejo, se recomienda derivar a estos pacientes a unidades especializadas.

## Poliposis hiperplásica y síndrome de la vía de pólipos serrados

La Poliposis Hiperplásica (PH) es una entidad infrecuente en la que aparecen pólipos múltiples y/o de gran tamaño hiperplásicos en el colon, pudiendo

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

aparecer también pólipos serrados sésiles. Los criterios diagnósticos se describen en la Tabla 6.

Tabla 6. Criterios clínicos para el diagnóstico del Síndrome de Poliposis Hiperplásica (75)

**Criterios diagnósticos del Síndrome de Poliposis Hiperplásica (al menos uno):**

- Al menos cinco pólipos hiperplásicos con diagnóstico histológico, proximales al colon sigmoide, de los que dos sean mayores de 1 cm de diámetro.
- Cualquier número de pólipos hiperplásicos proximales al sigma, en un individuo con un familiar de primer grado con Poliposis Hiperplásica.
- Más de 30 pólipos hiperplásicos distribuidos por todo el colon.

Suele ser asintomática, siendo incluso difícil de identificar en la colonoscopia convencional debido al tamaño y forma de los pólipos. Presentan, sin embargo, un riesgo aumentado de CCR, sobre los 50-60 años de edad, observando con frecuencia la aparición de CCR sincrónico y metacrónico, siendo la tendencia a asentar en el colon derecho (76, 77). La heterogeneidad con que se presenta, así como la de las diferentes series publicadas, hacen complicado valorar el riesgo concreto de desarrollar CCR a lo largo de la vida.

Se considera que dentro de la carcinogénesis del CCR, aparte del modelo de adenoma-carcinoma (78), enunciado por Vogelstein, y el relacionado con el SL, en el que se ve implicada la IMS, existe una tercera vía denominada Vía del Fenotipo Metilador de islotes CpG, asociada a la vía serrada del CCR (79, 80). En este fenotipo, la mutación más común es la del gen *BRAF*, siendo la mitad de los casos tumores con IMS (68). La PH puede tener carácter familiar, pero aún no está bien definido un carácter hereditario.

A pesar de no existir criterios establecidos en relación al seguimiento, la colonoscopia completa cada 1-2 años parece ser lo apropiado, en especial ante el riesgo de CCR, con la posibilidad de llevar a cabo técnicas especiales, como es la cromoendoscopia, para una mayor sensibilidad en el diagnóstico de los pólipos. En caso de pólipos de más de 5 mm que no pueden ser extirpados, o con displasia avanzada, se plantea la opción de la colectomía subtotal (81). En los familiares, al no haber identificado su carácter hereditario, resulta difícil valorar el riesgo de desarrollar CCR. Parece razonable llevar a cabo el seguimiento endoscópico a partir de los 40 años, cada cinco años (48).

Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch.  
Otros síndromes de cáncer colorrectal

Cáncer Colorrectal familiar tipo X

Como se ha señalado en el apartado del SL, existe una proporción de familias que, cumpliendo los criterios clínicos de Ámsterdam, no presentan a nivel del CCR ausencia de expresión de las proteínas del sistema de reparación, ni IMS, y tampoco presentan alteraciones en el sistema de reparación del ADN, características del síndrome. Este grupo se denomina Cáncer Colorrectal Familiar tipo X, y presenta características diferenciales frente al Síndrome de Lynch. Como su propio nombre indica, son casos con agregación familiar, sin una herencia clara conocida. Existe un riesgo aumentado de desarrollar CCR respecto a la población general, pero menor que en el caso del SL, ausencia de aumento de riesgo para otro tipo de neoplasias, y una edad mayor al diagnóstico del CCR, que además presenta características diferenciales frente al que aparece en el SL (4, 82) (Tabla 7).

| Tabla 7. Características diferenciales entre el CCR Familiar tipo X y el SL |                   |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|
| Colorrectal                                                                 | Síndrome de Lynch | CCR Familiar tipo X |
| Riesgo de cáncer colorrectal                                                | Alto              | Moderadamente alto  |
| Edad de aparición                                                           | 45 años aprox.    | 50-60 años          |
| Localización                                                                | Colon derecho     | Colon izquierdo     |
| Aparición de pólipos                                                        | Poca              | Mayor               |
| Transformación maligna                                                      | Rápida            | No tan rápida       |

Se han establecido ciertas recomendaciones en relación al seguimiento de esta entidad. En el caso del colon, se inicia a una edad 5-10 años menor que la edad de diagnóstico del CCR más precoz en la familia, con intervalos no mayores de 5 años. Según la carga familiar de otras neoplasias, se valora hacer el seguimiento a nivel de dichos órganos.

Otras formas de cáncer colorrectal familiar

Multitud de diferentes categorías de genes, menos penetrantes, pero potencialmente más frecuentes, de susceptibilidad para el CCR han surgido en los últimos años, a partir de la historia familiar de CCR y de los estudios de

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

población. Se conoce que los individuos con familiares de primer grado con una CCR mayor de 50 años tienen un riesgo 2-3 veces mayor para dicha neoplasia, alcanzando 3-6 veces de dicho riesgo cuando el familiar con CCR es menor de 45 años, o con dos familiares de primer grado con CCR (83). Este aumento del riesgo para el CCR sería debido a factores genéticos que incluyen múltiples genes de susceptibilidad de menor penetrancia en comparación con aquellos identificados en los síndromes hereditarios bien definidos, como el SL.

Al no existir marcadores genéticos específicos, el seguimiento e identificación de este tipo de CCR se ha de basar en la historia familiar (48). Actualmente son las siguientes:

- Pacientes con un familiar de primer grado mayor de 60 años con CCR han de recibir el seguimiento como si de un CCR esporádico, pero empezando a los 40 años.
- Pacientes con un familiar de primer grado menor de 60 años con CCR, o dos familiares de primer grado con CCR, han de ser vigilados cada 5 años mediante colonoscopia, desde los 40 años, o a una edad 10 años antes que el caso de CCR más joven en la familia.
- Pacientes con familiares de segundo o tercer grado con CCR han de recibir seguimiento igual que para la población general.

Como es lógico, conforme se vayan identificando más genes implicados en la predisposición al CCR, estas recomendaciones variarán, e irán siendo más específicas.

Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch.  
Otros síndromes de cáncer colorrectal

Resumen de las diferentes situaciones  
con predisposición al cáncer colorrectal

| Tabla 8. Tabla resumen                     |                      |                       |                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
|--------------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | Herencia             | Genes                 | Riesgo de cáncer                                                                                                                 | Otras manifestaciones                                                                                                     |
| Síndrome de Lynch                          | Autosómica dominante | MLH1, MSH2, MSH6, PM2 | CCR (hasta 80%)<br>Otros (útero, estómago, ovarios, hepatobiliar, vías urinarias, páncreas, intestino delgado, SNC-glioblastoma) | Queratoacantomas<br>Tumores sebáceos                                                                                      |
| Poliposis Adenomatosa Clásica              | Autosómica dominante | APC                   | CCR (100%)<br>Tracto gastrointestinal, páncreas, tiroides, hígado, SNC (meduloblastoma)                                          | >100 adenomas en colon<br>Poliposis GI superior, quistes epidérmicos, osteomas, alteración dental, tumor desmoide, HCEPR. |
| Poliposis Adenomatosa Atenuada             | Autosómica dominante | APC                   | CCR (70%)<br>Duodeno, tiroides                                                                                                   | <100 adenomas colónicos<br>Poliposis GI superior similar a PAF clásica.                                                   |
| Poliposis Adenomatosa asociada a MUTYH     | Autosómica recesiva  | MUTYH                 | CCR (80%)<br>Duodeno                                                                                                             | Fenotipo similar a PAFA<br>Poliposis duodenal                                                                             |
| Poliposis Hamartomatosas Peutz-Jeghers     | Autosómica dominante | STK11                 | CCR (39%)<br>Mama, páncreas, gástrico, y otros.                                                                                  | Pigmentación mucocutánea<br>Pólipos hamartomatosos GI                                                                     |
| Poliposis Hamartomatosas Poliposis Juvenil | Autosómica dominante | SMAD4 BMPR1A          | CCR (39%)<br>Gástrico, páncreas e intestino                                                                                      | Pólipos juveniles GI<br>Defectos congénitos, telangiectasias                                                              |
| P. Hiperplásica                            | Desconocida          | —                     | CCR (>50%)                                                                                                                       | Pólipos hiperplásicos, serrados, sésiles o no.                                                                            |
| CCR familiar tipo x                        | Desconocida          | —                     | CCR (aumentado)                                                                                                                  | —                                                                                                                         |

CCR: Cáncer colorrectal.  
HCEPR: Hipertrofia Congénita del Epitelio Pigmentario de la Retina.  
GI: Gastrointestinal.  
PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar.  
PAFA: Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

### Bibliografía

- (1) Quintero, E., Andréu, M., Lanas, A. et al.: "Estrategias para la detección precoz del Cáncer Colorrectal". En Bandrés, F., Castells, A. y Morillas, J. D. (eds.), *La prevención del cancer colorectal en España*. Fundación Tejerina, 2009.
- (2) Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K. et al.: "Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland". *N Engl J Med*, 343, 78-85, 2000.
- (3) Grady, W. M.: "Genetic testing for high-risk colon cancer patients". *Gastroenterology*, 124, 1574-1594, 2003.
- (4) Valle, L., Perea, J., Carbonell, P. et al.: "Clinicopathologic and Pedigree Differences in Amsterdam I-Positive Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Families According to Tumor Microsatellite Instability Status". *J Clin Oncol*, 25, 781-786, 2007.
- (5) Lindor, N. M., Rabe, K., Petersen, G. M. et al.: "Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X". *Jama*, 293, 1979-1985, 2005.
- (6) Vasen, H. F. A., Mösllein, G., Alonso, A. et al.: "Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer)". *J Med Genet*, 44, 353-362, 2007.
- (7) Aaltonen, L. A., Salovaara, R., Kristo, P. et al.: "Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease". *N Engl J Med*, 338, 1481-1487, 1998.
- (8) Samowitz, W. S., Curtin, K., Lin, H. H. et al.: "The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer". *Gastroenterology*, 121, 830-838, 2001.
- (9) Jass, J. R. y Stewart, S. M.: "Evolution of hereditary non-polyposis colorectal cancer". *Gut*, 33, 783-786, 1992.
- (10) Lynch, H. T., Watson, P., Lanspa, S. J. et al.: "Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II)". *Dis Colon Rectum*, 31, 439-444, 1988.
- (11) Vasen, H. F., Mecklin, J. P., Watson, P. et al.: "Surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an international cooperative study of 165 families. The International Collaborative Group on HNPCC". *Dis Colon Rectum*, 36, 1-4, 1993.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

- (12) Mecklin, J. P. y Jarvinen, H. J.: "Tumor spectrum in cancer family syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)". *Cancer (Phila.)*, 68, 1109-1112, 1991.
- (13) Watson, P., Vasen, H. F., Mecklin, J. P. et al.: "The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer". *Am J Med*, 96, 516-520, 1994.
- (14) Aarnio, M., Sankila, R., Pukkala, E. et al.: "Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes". *Int J Cancer*, 81, 214-218, 1999.
- (15) Van den, B. M., Van den, H. M., Jongejan, E. et al.: "More differences between HNPCC-related and sporadic carcinomas from the endometrium as compared to the colon". *Am J Surg Pathol*, 28, 706-711, 2004.
- (16) Schwartz, R. A. y Torre, D. P.: "The Muir-Torre syndrome: a 25-year retrospect". *J Am Acad Dermatol*, 33, 90-104, 1995.
- (17) Lucci-Cordisco, E., Zito, I., Gensini, F. et al.: "Hereditary nonpolyposis colorectal cancer and related conditions". *Am J Med Genet*, 122A, 325-334, 2003.
- (18) Hamilton, S. R., Liu, B., Parsons, R. E. et al.: "The molecular basis of Turcot's syndrome". *N Engl J Med*, 332, 839-847, 1995.
- (19) Vasen, H. F., Mecklin, J. P., Watson, P. et al.: "Surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an international cooperative study of 165 families. The International Collaborative Group on HNPCC". *Dis Colon Rectum*, 36, 1-4, 1993.
- (20) Vasen, H. F., Watson, P., Mecklin, J. P. et al.: "New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC". *Gastroenterology*, 116, 1453-1456, 1999.
- (21) Rodríguez-Bigas, M. A., Boland, C. R., Hamilton, S. R. et al.: "A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines". *J Natl Cancer Inst*, 89, 1758-1762, 1997.
- (22) Umar, A., Boland, C. R., Terdiman, J. P. et al.: "Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability". *J Natl Cancer Inst*, 96, 261-268, 2004.
- (23) Rustgi, A. K.: "The genetics of hereditary colon cancer". *Genes Dev*, 21, 2525-2538, 2007.
- (24) Perucho, M.: "Cancer of the microsatellite mutator phenotype". *Biol Chem*, 377, 675-684, 1996.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

- (25) Plaschke, J., Engel, C., Krüger, S. et al.: "Lower incidence of colorectal cancer and later age of disease onset in 27 families with pathogenic MSH& germline mutations compared with families with NMLH1 and MSH2 mutations: the German Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Consortium". *J Clin Oncol*, 22, 4486-4494, 2004.
- (26) Senter, L., Clendenning, M., Sotamaa, K. et al.: "The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germline PMS2 mutations". *Gastroenterology*, 135, 419-428, 2008.
- (27) Wijnen, J. T., Vasen, H. F., Khan, P. M. et al.: "Clinical findings for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer". *N Engl J Med*, 339, 511-518, 1998.
- (28) Backes, F. J., Leon, M. E., Ivanov, I. et al.: "Prospective evaluation of DNA mismatch repair protein expression in primary endometrial cancer". *Gynecol Oncol*, 114, 486-490, 2009.
- (29) Thibodeau, S. N., Bren, G. y Schaid, D.: "Microsatellite instability in cancer of the proximal colon". *Science*, 260, 816-819, 1993.
- (30) Peltomaki, P., Lothe, R. A., Aaltonen, L. A. et al.: "Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome". *Cancer Res*, 53, 5853-5855, 1993.
- (31) Ionov, Y., Peinado, M. A., Malkhosyan, S. et al.: "Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis". *Nature*, 363, 558-561, 1993.
- (32) Aaltonen, L. A., Peltomaki, P., Mecklin, J. P. et al.: "Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients". *Cancer Res*, 54, 1645-1648, 1994.
- (33) Jass, J. R., Walsh, M. D., Barker, M. et al.: "Distinction between familial and sporadic forms of colorectal cancer showing DNA microsatellite instability". *Eur J Cancer*, 38, 858-866, 2002.
- (34) Boland, C. R., Thibodeau, S. N., Hamilton, S. R. et al.: "A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer". *Cancer Res*, 58, 5248-5257, 1998.
- (35) Muller, W., Burgart, L. J., Krause-Paulus, R. et al.: "The reliability of immunohistochemistry as a prescreening method for the diagnosis of here-

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

- ditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)-results of an international collaborative study". *Fam Cancer*, 1, 87-92, 2001.
- (36) Salahshor, S., Koelble, K., Rubio, C. et al.: "Microsatellite Instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in familial and sporadic colorectal cancer". *Lab Invest*, 81, 535-541, 2001.
  - (37) Muller, A., Giuffre, G., Edmonston, T. B. et al.: "Challenges and Pitfalls in HNPCC Screening by Microsatellite Analysis and Immunohistochemistry". *J Mol Diagn*, 6, 308-331, 2004.
  - (38) Hampel, H., Frankel, W. L., Martin, E. et al.: "Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer". *J Clin Oncol*, 26, 5783-5788, 2008.
  - (39) Lynch, H. T. y De la Chapelle, A.: "Hereditary colorectal cancer". *N Engl J Med*, 348, 919-932, 2003.
  - (40) Offit, K.: "MSH6 Mutations in Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer: Another Slice of the Pie". *J Clin Oncol*, 22, 4449-4451, 2004.
  - (41) Stupart, D. A., Goldberg, P. A., Algar, U. et al.: "Surveillance colonoscopy improves survival in a cohort of subjects with a single mismatch repair gene mutation". *Colorectal Dis*, 11, 126-130, 2009.
  - (42) Hendricks, Y. M., Wagner, A., Morreau, H. et al.: "Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counselling and surveillance". *Gastroenterology*, 127, 17-25, 2004.
  - (43) Renkonen-Sinisalo, L., Aarnio, M., Mustonen, H. et al.: "Surveillance improves survival of colorectal cancer in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer". *Cancer Detect Prev*, 24, 137-142, 2000.
  - (44) De Vos tot Nederveen Cappel, W. H., Buskens, E., Van Duijvendijk, P. et al.: "Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect". *Gut*, 52, 1752-1755, 2003.
  - (45) Lynch, H. T.: "Is there a role for prophylactic subtotal colectomy among hereditary nonpolyposis colorectal cancer germline mutation carriers?". *Dis Colon Rectum*, 39, 109-110, 1996.
  - (46) Lynch, H. T. y De la Chapelle, A.: "Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer". *J Med Genet*, 36, 801-818, 1999.
  - (47) Mecklin, J. P. y Jarvinen, H. J.: "Surveillance in Lynch syndrome". *Fam Cancer*, 4, 267-271, 2005.
  - (48) Jasperson, K. W., Tuohy, T. M., Neklason, D. W. et al.: "Hereditary and familial colon cancer". *Gastroenterology*, 138, 2044-2058, 2010.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

- (49) Bianchi, L. K., Burke, C. A., Bennet, A. E. et al.: "Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis". *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6, 180-185, 2008
- (50) Kashiwagi, H. y Spigelman, A. D.: "Gastroduodenal lesions in familial adenomatous polyposis". *Surg Today*, 30, 675-682, 2000.
- (51) Groves, C. J., Saunders, B. P., Spigelmann, A. D. et al.: "Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study". *Gut*, 50, 363-341, 2002.
- (52) Bjork, J., Akerbrant, J., Iselius, L. et al.: "Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations". *Gastroenterology*, 121, 1127-1135, 2001.
- (53) Spigelman, A. D., Williams, C. B., Talbot, I. C. et al.: "Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis". *Lancet*, 2, 783-785, 1989.
- (54) Speake, D., Vans, D. G., Lallo, F. et al.: "Desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis and desmoid region adenomatous polyposis coli mutations". *Br J Surg*, 94, 1009-1013, 2007.
- (55) Jones, I. T., Jagelman, D. G., Fazio, V. W. et al.: "Desmoid tumors in familial polyposis coli". *Ann Surg*, 24, 94-97, 1986.
- (56) Caspari, R., Friedl, W., Mandl, M. et al.: "Familial adenomatous polyposis: mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer". *Lancet*, 343, 629-632, 1994.
- (57) Rivera, B., González, S., Sánchez-Tomé, E. et al.: "Clinical and genetic characterization of classical forms of Familial Adenomatous Polyposis: A Spanish population study". *Ann Oncol*, doi, 10.1093, 2010.
- (58) Nieuwenhuis, M. H. y Vasen, H. F.: "Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature". *Crit Rev Oncol Hematol*, 61, 153-161, 2007.
- (59) Merg, A., Lynch, H. T., Lynch, J. et al.: "Hereditary colon cancer- Part I". *Curr Probl Surg*, 42, 195-256, 2005.
- (60) Winaver, S., Fletcher, R., Rex, D. et al.: "Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence". *Gastroenterology*, 124, 544-560, 2004.
- (61) Church, J. y Simmang, C.: "Standards Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons; Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer and the Standards Committee of The Ameri-

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

- can Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of patients with predominantly inherited colorectal cancer". *Dis Colon Rectum*, 46, 1001-1012, 2003.
- (62) Valanzano, R., Ficari, F., Curia, M. C. et al.: "Balance between endoscopic and genetic information in the Choice of ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis". *J Surg Oncol*, 95, 28-33, 2007.
  - (63) Gallagher, M. C., Phillips, R. K. y Bulow, S.: "Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in familial adenomatous polyposis". *Fam Cancer*, 5, 263-273, 2006.
  - (64) Imamura, M., Komoto, I., Doi, R. et al.: "New pancreas-preserving total duodenectomy technique". *World J Surg*, 29, 203-207, 2005.
  - (65) Lev, D., Kotilingman, D., Wei, C. et al.: "Optimizing treatment of desmoids tumors". *J Clin Oncol*, 25, 1785-1791, 2007.
  - (66) Sakorafas, G. H., Nissotakis, C. y Peros, G.: "Abdominal desmoid tumors". *Surg Oncol*, 16, 131-142, 2007.
  - (67) Brensinger, J. D., Lahn, S. J., Luce, M. C. et al.: "Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene". *Gut*, 43, 548-552, 1998.
  - (68) Lindor, N. M.: "Hereditary colorectal cancer: MYH-associated polyposis and other newly identified disorders". *Best Pract & Res Clin Gastroenterol*, 23, 75-87, 2009.
  - (69) Vogt, S., Jones, N., Christian, D. et al.: "Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis". *Gastroenterology*, 137, 1976-1985, 2009.
  - (70) National Comprehensive Cancer Network, NCCN: "Clinical Practice Guidelines in Oncology". *Colorectal Cancer Screening*, 1, 2008.
  - (71) McGarrity, T. J. y Amos, C.: "Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations". *Cell Mol Life Sci*, 63, 2135-2144, 2006.
  - (72) Gammon, A., Jaspersion, K., Kohlmann, W. et al.: "Hamartomatous polyposis syndromes". *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 23, 219-231, 2009.
  - (73) Brosens, L. A., Van Hattem, A., Hyland, L. M. et al.: "Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis". *Gut*, 56, 965-967, 2007.
  - (74) Daley, K., Lewis, S., Platzer, P. et al.: "Identification of susceptibility genes for cancer in a genome-wide scan: results from the colon neoplasia sibling study". *Am J Hum Genet*, 82, 723-736, 2008.

## Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal

- (75) Burt, R. y Jass, J.: "Hyperplastic polyposis". En Hamilton, S. y Aaltonen, L. (eds.), *World Health Organisation classification of tumours. Pathology & genetics. Tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press. 2000.
- (76) Yeoman, A., Arnold, J., Jass, J. et al.: "Hyperplastic polyposis in the New Zealand population: a condition associated with increased colorectal cancer risk and European ancestry". *N Z Med J*, 120, U2820, 2007.
- (77) Chow, E., Lipton, L., Lynch, E. et al.: "Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH". *Gastroenterology*, 131, 30-39, 2006.
- (78) Vogelstein, B., Fearon, E. R., Hamilton, S. R. et al.: "Genetic alterations during colorectal-tumor development". *N Engl J Med*, 319, 525-532, 1988.
- (79) Biemer-Huttmann, A., Walsh, M., McGuckin, M. et al.: "Mucin core protein expression in colorectal cancers with high levels of microsatellite instability indicates a novel pathway of morphogenesis". *Clin Cancer Res*, 6, 1909-1916, 2000.
- (80) Smith, G., Carey, F., Beattie, J. et al.: "Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53 -alternative genetic pathways to colorectal cancer". *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 9433-9438, 2002.
- (81) Doran, D., Burke, J. P., Hanley, M. et al.: "Prophylactic colectomy for hyperplastic polyposis". *Ir J Med Sci*, Sep 26 (Epub ahead of print), 2009.
- (82) Llor, X., Pons, E., Xicola, R. et al.: "Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam Criteria without involvement of the mutation pathway". *Clin Cancer Res*, 11, 7304-7310, 2005.
- (83) Johns, L. E. y Houlston, R. S.: "A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk". *Am J Gastroenterol*, 96, 2992-3003, 2001.



## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

Mercedes Robledo Batanero

### Introducción

Los feocromocitomas (FEOs) y los paragangliomas (PGLs) son tumores neuroendocrinos desarrollados a partir de células cromafines de la medula suprarrenal, de paraganglios del sistema nervioso simpático (PGLs abdominales/retroperitoneales o torácicos), y más raramente de paraganglios parasimpáticos (PGLs de cabeza y cuello), todos ellos derivados de la cresta neural. La incidencia anual de FEO/PGL en población española es de 2,06 por millón (3-8 por millón en EE.UU.), si bien los hallazgos en autopsias sugieren una mayor incidencia (1).

Tanto los FEOs como los PGLs derivados del sistema nervioso simpático suelen presentar una secreción excesiva de catecolaminas<sup>2</sup>, que conduce a una hipertensión arterial sostenida o paroxística, a veces acompañada de cefalea, sudoración, taquicardia, ansiedad, palpitaciones, náuseas y vómitos, dolor abdominal, pérdida de peso, intolerancia al calor, hiperglucemia y estreñimiento (1). Otros síntomas asociados con PGLs abdominales o torácicos, están relacionados con el efecto de la masa tumoral (hidroureteronefrosis, hipertensión renovascular, etc.). Los PGLs de cabeza y el cuello son fundamentalmente no secretores. Los síntomas, por tanto, son casi siempre la consecuencia de la compresión que ejerce la masa tumoral y dependen de la localización anatómica y del tamaño del tumor. Estos incluyen: pérdida de audición unilateral, *timmitus* pulsátil, ronquera, tos, dolor de cabeza, sensación de plenitud faríngea, dificultad para tragar y problemas con la movilidad de la lengua.

Esta patología se ha conocido durante años como *el tumor del 10%*, puesto que un 10% eran malignos, un 10% familiares, un 10% bilaterales y un 10% extra-adrenales. Desde que en 2000 Baysal et al. (3), describieran el primer caso de FEO familiar causado por alteraciones en uno de los genes implicados en el Complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial, la proporción de casos hereditarios ha aumentado hasta el 40%. Asimismo, el porcentaje de casos metastásicos es de un 10-15% para los tumores adrenales (FEOs), y del 30-40% para los PGLs toraco-abdominales, siendo la cirugía la mejor opción curativa. Hasta el momento no existen tratamientos efectivos para los tumores metastásicos, de modo que la búsqueda de marcadores capaces de predecir mal pronóstico al diagnóstico se ha convertido en uno de los objetivos prioritarios en la carrera por comprender la biología de este tumor, genéticamente complejo y de comportamiento clínico incierto.

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

### Diagnóstico

Ante la presencia de un FEO o un PGL, alrededor del 90% de los pacientes acudirán a la consulta médica por un cuadro de hipertensión arterial. El 10% restante presentará síntomas por el efecto de la masa tumoral, que son mucho menos específicos. Existe una serie de pruebas clínicas, detalladas a continuación, que ayudan a confirmar la sospecha diagnóstica de FEO/PGL.

### Test bioquímico: detección de catecolaminas

Las catecolaminas (norepinefrina, epinefrina, dopamina, etc.) son pequeñas moléculas con función hormonal, sintetizadas principalmente en el sistema nervioso central, los nervios simpáticos y las células cromafines de la médula adrenal, y en menor medida, por células no neuronales del tracto digestivo y de los riñones (4). Si bien un método extendido para su evaluación ha sido medir niveles de catecolaminas en sangre o en orina, y metanefrinas y ácido vanilmandélico en orina (5), la cuantificación de metanefrinas libres en plasma mediante cromatografía líquida de alta resolución proporciona una mayor eficacia, con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 92% (6). Del mismo modo, se recomienda cuantificar por espectrofotometría las normetanefrinas y las metanefrinas fraccionadas en orina. La acumulación de metanefrinas en las células tumorales se produce de forma continua y no episódica, como ocurre con la secreción normal de catecolaminas, y conduce a una mayor eficiencia en la detección de estos tumores. Según varios estudios, los escasos pacientes con FEO y resultado negativo para las metanefrinas libres en plasma, presentan tumores muy pequeños (microscópicos), o bien no producen norepinefrina o epinefrina (6), y suelen ser normotensos. Por último, la medida de metoxitiramina, originada a partir de dopamina por acción de la actividad enzimática catecolamina-O-metiltransferasa, se recomienda sólo en el caso de tumores secretores de dopamina.

### Evaluación mediante imagen

La evaluación mediante técnicas de imagen no debería plantearse hasta no conocer los resultados del test bioquímico, salvo en el caso de existir otras evidencias que apunten claramente a la presencia de un FEO/PGL. Entre éstas

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

se cuentan los antecedentes familiares o personales de la enfermedad, así como claros síntomas clínicos que apunten a la presencia de una masa tumoral. Podemos distinguir entre las técnicas de imagen anatómicas y las funcionales.

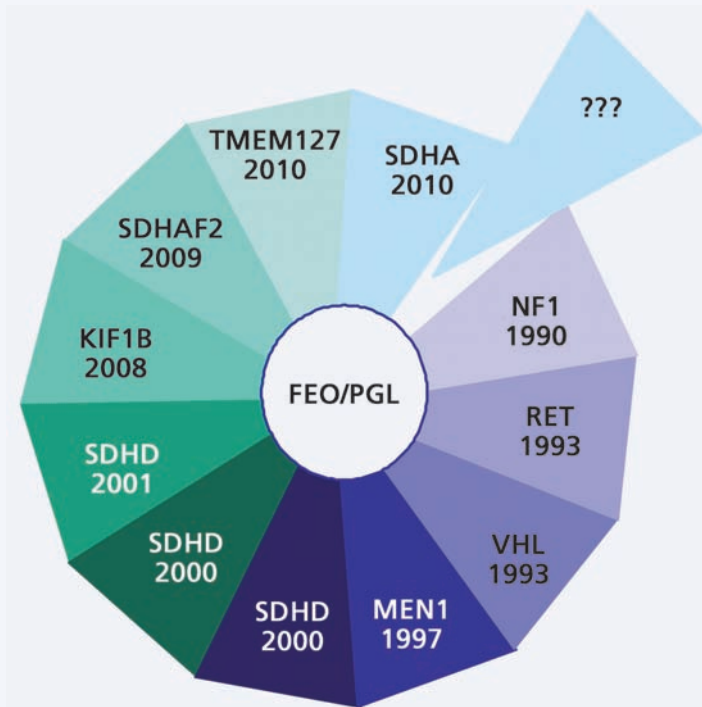
- **Estudios anatómicos.** Las dos técnicas de imagen recomendadas para la localización inicial de un FEO/PGL son: la tomografía computarizada (CT) y la resonancia magnética (MRI). Ambas técnicas tienen sensibilidades cercanas al 90-100%, y especificidades que oscilan entre el 70-80% en la detección de FEO/PGL (7). La CT, con o sin contraste, podría ser la técnica recomendada en el caso de tumores abdominales (FEO y PGL abdominal), mientras que la MRI sería la técnica elegida en el caso de PGLs extra-adrenales en general o de tumores desarrollados en embarazadas, niños o personas alérgicas al contraste.
- **Estudios funcionales.** La escintigrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) está recomendada en el caso de sospecha de tumores múltiples, bilaterales o con lesiones metastásicas (8). Esta técnica suple la falta de especificidad de las técnicas anatómicas porque se basa en la adquisición de un análogo estructural de la norepinefrina, que permite identificar específicamente (90-100%) los tumores derivados de la cresta neural. Entre las técnicas de imagen funcional basadas en la tomografía por emisión de positrones (PET), la que utiliza 2-fluoro-D-desoxiglucosa unida al  $^{18}\text{F}$  es la que ha mostrado una mayor eficiencia, que no especificidad (5), en la detección de PGL metastásicos, especialmente en el caso de tumores asociados a mutaciones en *SDHB* (9). Otro PET más específico para el diagnóstico de PCC es el que utiliza  $^{18}\text{F}$ -fluorodopamina en lugar de análogos de glucosa. Finalmente, el empleo de análogos de somatostatina, como el octreotide, puede ser una alternativa si no se dispone de otra técnica funcional.

## Susceptibilidad a desarrollar FEOs y PGLs

Desde que en 1990 se describiera el primer gen cuyas mutaciones germinales pueden asociarse con el desarrollo de un feocromocitoma, se han identificado hasta la fecha 10 genes de susceptibilidad implicados en la enfermedad (Figura 1), y demostrado la importancia de la búsqueda sistemática de mutaciones germinales en pacientes con FEOs/PGLs aparentemente esporádicos (10-14).

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

Figura 1. Los FEOs/PGLs son un ejemplo de heterogeneidad genética. Se muestran los genes implicados en la susceptibilidad a desarrollar feocromocitomas o paragangliomas, y el año en el que estos genes fueron identificados o definitivamente asociados a esta patología. Queda un porcentaje de pacientes, con antecedentes familiares o personales de la enfermedad, que no muestran mutaciones germinales en ninguno de los genes descritos, y que, por tanto, apuntan a la existencia de otros *loci*.



Hasta un 40% de estos tumores tiene un carácter hereditario, desarrollándose principalmente en el contexto de tres síndromes tumorales familiares: la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN2) y el síndrome de FEO/PGL familiar. Con menor frecuencia, pacientes diagnosticados de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1) y neurofibromatosis tipo 1 (NF1) también pueden desarrollar FEOs como signo clínico, mientras que los PGLs se presentan principalmente en el síndrome de FEO/PGL familiar, siendo muy poco prevalentes en el resto de enfermedades (15) (Tabla 1). Una proporción aún no establecida de pacientes con caracterís-

### Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

tics clínicas de enfermedad hereditaria (carácter bilateral del FEO, múltiples PGLs, antecedentes familiares de la enfermedad, o edad temprana de diagnóstico), no son portadores de mutación germinal en ninguno de los genes de susceptibilidad identificados hasta el momento. Este hallazgo indica la existencia de otros *loci* aún por identificar, que serán añadidos a la ya larga lista de genes implicados en esta enfermedad, genéticamente tan compleja.

| Tabla 1. Características genéticas y clínicas de los síndromes asociados al desarrollo de FEO/PGL |         |                                             |           |                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Síndrome                                                                                          | Gen     | Herencia                                    | Locus     | Clínica asociada                                                                                                                                            |
| MEN2                                                                                              | RET     | Autosómica dominante                        | 10q11.2   | CMT, HPT 1º, FEO, raramente PGLs                                                                                                                            |
| VHL                                                                                               | VHL     | Autosómica dominante                        | 3p25-26   | Hgb (SNC y retina), CRCC, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cistoadenomas pancreáticos, quistes renales, tumores del saco endolinfático, FEO, PGL, etc. |
| PGL1                                                                                              | SDHD    | Autosómica dominante con imprinting materno | 11q23     | PGL de cabeza y cuello, abdominal/torácico, FEO. Raramente GIST.                                                                                            |
| PGL3                                                                                              | SDHC    | Autosómica dominante                        | 1q21      | PGL de cabeza y cuello, raramente FEO o GIST.                                                                                                               |
| PGL4                                                                                              | SDHB    | Autosómica dominante                        | 1p35-36.1 | PGL, FEO, raramente CRCC, GIST o CPT.                                                                                                                       |
| NF1                                                                                               | NF1     | Autosómica dominante                        | 17q11.2   | Neurofibromas, manchas café con leche, pecas axilares, gliomas ópticos, hamartomas pigmentados del iris, FEO.                                               |
| MEN1                                                                                              | MEN1    | Autosómica dominante                        | 11q13     | HPT 1º, adenomas hipofisarios, tumores neuroendocrinos enteropancreáticos, FEO.                                                                             |
| PGL2                                                                                              | SDHAF5  | Autosómica dominante con imprinting materno | 11q13.1   | PGL de cabeza y cuello.                                                                                                                                     |
| PGL5/FeoF1                                                                                        | TMEM127 | Autosómica dominante                        | 2q11.2    | FEO (sólo localización adrenal descrita hasta la fecha); no otros signos                                                                                    |
| PGL6                                                                                              | SDHA    | Autosómica dominante                        | 5p15      | PGL (solo localización abdominal descrita hasta la fecha); no otros signos clínicos                                                                         |

GIST, tumor del estroma gastrointestinal; CPT, carcinoma papilar de tiroides.

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

### Feocromocitomas sindrómicos

Algunos pacientes desarrollan FEOs o PGLs en el seno de un síndrome tumoral hereditario, y por tanto, junto con otros signos clínicos que ayudan a reconocer el defecto genético que debe buscarse en primer lugar. En estos casos, es más frecuente que el paciente haya desarrollado previamente otras neoplasias, o bien tenga antecedentes familiares que apunten en esa dirección. Este es el caso de los feocromocitomas asociados a MEN2, MEN1 o NF1. En estos síndromes es previsible que el paciente haya desarrollado por ejemplo, un carcinoma medular de tiroides en el caso de ser portador de una mutación germinal en *RET*, un hiperparatiroidismo primario en el caso de un paciente MEN1, o manchas *café con leche* si se trata de un paciente con NF1. Una excepción, como veremos más adelante, sería la de pacientes con mutaciones germinales en *VHL*, dado que algunas mutaciones en particular se asocian con el desarrollo de feocromocitoma como único signo clínico de la enfermedad. Dado que la proporción de pacientes MEN1 o NF1 que desarrollan feocromocitoma es aproximadamente el 1% y el 3% respectivamente, revisaremos a continuación solo los síndromes MEN2 y VHL, cuyos pacientes afectados desarrollan este tumor con frecuencia.

### Feocromocitomas asociados a MEN2

La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (OMIM 171400) tiene una incidencia anual estimada de  $0,5 \times 10^6$  y una prevalencia de 1:30.000. Sigue un modo de herencia autosómica dominante, y se caracteriza por la aparición de carcinoma medular de tiroides (CMT), FEO junto con hiperparatiroidismo primario (HPT), producido por hiperplasia o por adenomas de las glándulas paratiroides. Este síndrome se clasifica en 3 subtipos: MEN2a, MEN2b y CMTf (carcinoma medular de tiroides familiar), de acuerdo a la combinación de signos desarrollados por los individuos afectados (Tabla 2).

Los pacientes clasificados como afectados de MEN2a pueden desarrollar las 3 patologías (16). Además, tienen mayor susceptibilidad a desarrollar un trastorno conocido como “amiloidosis liquénica cutánea”, una lesión cutánea pruriginosa en la región superior de la espalda producida por el depósito incontrolado de proteína amiloide entre dermis y epidermis (17, 18), y

### Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

en raras ocasiones pueden desarrollar también la enfermedad de Hirschsprung (HSCR). Los pacientes que desarrollan CMT, FEO, neuromas múltiples en párpados, lengua y labios, pero carecen de afectación paratiroidea, son clasificados como MEN2b (19). Por último, las familias con miembros exclusivamente afectados por CMT o por hiperplasia de células C (HCC) se engloban dentro del tercer subtipo, el CMTf. Se considera que una familia pertenece al subtipo CMTf cuando hay más de 10 miembros afectados de CMT y existe un seguimiento clínico exhaustivo que permite descartar la existencia de otros tumores característicos de MEN2, especialmente en los miembros de mayor edad (20). Aproximadamente un 50% de los pacientes MEN2 desarrollarán FEO a lo largo de su vida, siendo los 35 años la edad media de aparición de este tumor. Entre un 50-80% de los tumores son bilaterales, suelen ser secretores de epinefrina y el porcentaje de tumores malignos no supera el 5% (21, 22).

| Tabla 2. Características clínicas asociadas a MEN2 |               |            |           |
|----------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|
| Característica clínica*                            | MEN 2A        | MEN 2B     | CMTf      |
| CMT                                                | 100%          | 100%       | 100%      |
| <b>FEO</b>                                         | <b>10-60%</b> | <b>50%</b> | <b>0%</b> |
| HPT                                                | 5-20%         | 0%         | 0%        |
| Amiloidosis cutánea                                | <10%          | 0%         | 0%        |
| HSCR                                               | raro          | 0%         | 0%        |
| Ganglioneuromatosis intestinal                     | 0%            | 60-90%     | 0%        |
| Neuromas en mucosa                                 | 0%            | 70-100%    | 0%        |
| Dismorfias                                         | 0%            | 100%       | 0%        |
| Hábito marfanoide                                  | 0%            | 100%       | 0%        |

\* Se detallan las frecuencias con las que aparecen los distintos signos de la enfermedad en cada uno de los subtipos considerados hasta la fecha (23, 24).

- **Proto-oncogen *RET*, responsable de MEN2. Caracterización y función del gen**

El *locus* responsable de MEN2, 10q21.2, fue inicialmente descrito en 1987 (25, 26), y poco después definitivamente asociado al desarrollo de MEN2a<sup>27</sup>, MEN2b (28, 29), CMTf (30, 31), así como de CMT esporádico (28, 29). El

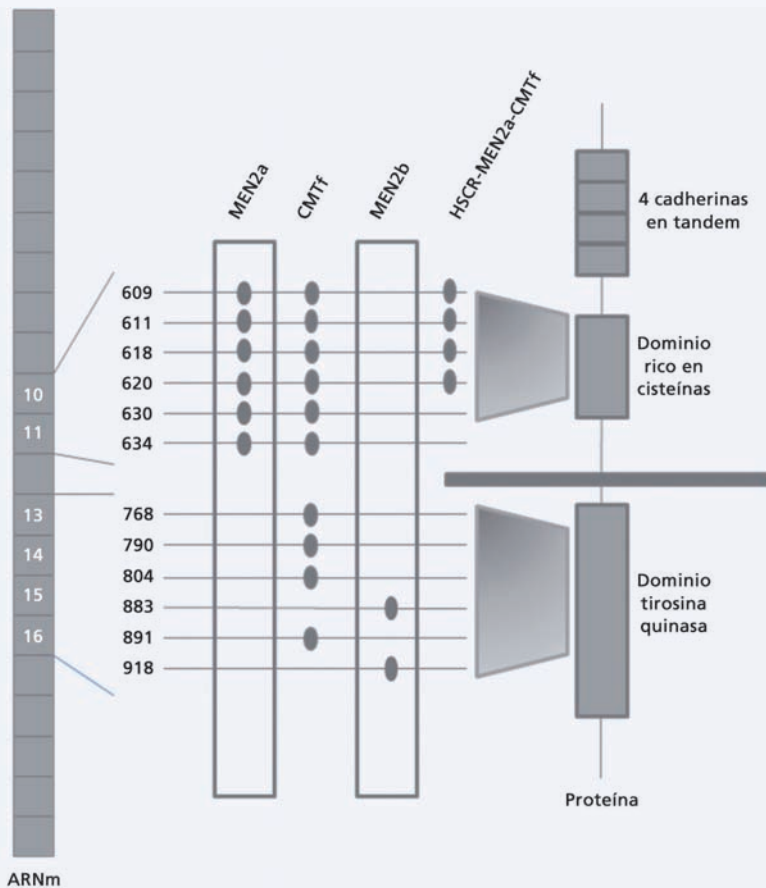
## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

proto-oncogen *RET* tiene un tamaño de 55 kilobases, consta de 21 exones y codifica un receptor tirosín quinasa que se expresa principalmente en células derivadas de la cresta neural (células C o parafoliculares del tiroides y células de la médula adrenal, entre otras), y en células precursoras del sistema urogenital (32, 33). El receptor ret es estructuralmente similar a otras proteínas tirosín quinasa, con un dominio transmembrana, otro citoplasmático y otro extracelular, pero se diferencia del resto por la presencia de 4 dominios cadherina dispuestos en *tandem* y localizados en la región extracelular (34) (Figura 2). Estos dominios, dependientes de moléculas de calcio, inducen y estabilizan los cambios conformacionales necesarios para la interacción con los ligandos y los correceptores de ret (35). La región extracelular consta del dominio correspondiente al péptido señal, de los dominios cadherina y de un dominio rico en cisteínas. Este dominio está formado por 20 residuos de cisteína, altamente conservados entre especies, esenciales para la formación de puentes disulfuro intramoleculares que determinan la estructura terciaria de la proteína ret, y que son responsables de la formación de dímeros (36). Como veremos más adelante, estos residuos son “*puntos calientes de mutación*” relacionados fundamentalmente con la enfermedad MEN2a. En cuanto a la región transmembrana, el receptor ret contiene un único dominio de este tipo. Finalmente, la región citoplasmática contiene dos dominios tirosín quinasa que intervienen en la activación de numerosas rutas de transducción de señal intracelular. Mutaciones que afectan a residuos de los dominios intracelulares se asocian bien con las formas más agresivas de la enfermedad, como el síndrome MEN2b, bien con las formas más indolentes de CMTf (Figura 2).

La expresión de la proteína ret es esencial para el desarrollo del aparato urogenital, del sistema nervioso entérico, el riñón y la espermatogénesis (33), así como en células derivadas de la cresta neural (32, 37). En tejido adulto existen niveles altos de ret en cerebro, timo, neuronas simpáticas y sensoriales y testículo (38). Ret puede desencadenar distintas respuestas celulares dependiendo del tipo celular y del momento del desarrollo. Estas respuestas incluyen promoción de la proliferación celular (39), migración a través de la formación de lamelipodios (40), diferenciación (41) y supervivencia celular (42).

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

Figura 2. Representación esquemática del gen *RET*, de los dominios de la proteína *ret*, y resumen de la asociación fenotipo-genotipo descrito para los residuos más frecuentemente mutados. La barra de la izquierda representa los exones de *RET*. Aparecen numerados aquellos en los que se localizan la mayoría de las mutaciones asociadas a esta enfermedad. En el centro se muestra el fenotipo más probable dependiendo del residuo implicado en la mutación (números en negro). A la derecha aparece una representación esquemática de la proteína *ret*. En la región extracelular destacan 4 dominios cadherinas dispuestos en tándem, y un dominio rico en cisteínas. En la región intracelular está representado un dominio tirosín quinasa. Figura basada en De Groot et al. (2006).



## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

### • Mutaciones germinales en *RET*. Relación con la clínica de MEN2

Hasta el momento, se han descrito en torno a 40 mutaciones germinales que se acumulan en el dominio rico en cisteínas de la región extracelular y en el dominio tirosín quinasa de la región citoplasmática. El 95% de los pacientes MEN2 presentan mutaciones germinales en *RET* que explican su enfermedad. Considerando los subtipos de forma independiente, un 98% de los casos MEN2a, un 99-100% de los MEN2b, y un 85% de los CMTf, presentan mutaciones respectivamente.

Aunque el 75% de los CMT se presentan sin antecedentes familiares y sin ningún dato que pueda sugerir una carga hereditaria (43), un 3-7% de estos casos aparentemente esporádicos presenta mutaciones germinales en *RET* (44-46). El valor diagnóstico de esta información genética resulta esencial, no solo para el propio paciente, sino también para sus familiares directos. En cuanto al FEO, aproximadamente un 1% de los pacientes con un único tumor, sin antecedentes familiares ni otros signos relacionados con MEN2, presenta mutaciones germinales en *RET* y por tanto son pacientes MEN2 enmascarados que deberán ser seguidos clínicamente de forma apropiada (12).

- **Variantes relacionadas con MEN2a.** Las mutaciones asociadas al desarrollo de MEN2a son cambios de aminoácido, que afectan fundamentalmente a residuos cisteína localizados en los exones 10 (aa 609, 611, 618 y 620) y 11 (aa 634) de la proteína. Estas cisteínas forman puentes disulfuro dentro de la propia molécula de ret. El cambio de cisteína a cualquier aminoácido deja libre otra cisteína que forma puentes disulfuro aberrantes con otra forma proteica mutada, originándose un dímero constitutivamente activado (47, 48). También deberíamos considerar aquí variantes que alguna vez han sido descritas como asociadas a MEN2a. Entre ellas, destacaríamos mutaciones de cambio de aminoácido en los residuos 630 y 790 (49, 50), así como duplicaciones de 9 y 12 pares de bases, que generan al menos un residuo de cisteína adicional (51, 52).
- **Variantes relacionadas con CMTf.** Muchas de las mutaciones asociadas al desarrollo de MEN2a son también responsables del CMTf (20). Las sustituciones que afectan a residuos de cisteína (aa 609, 611, 618, 620 y 634) se hallan aproximadamente en un 80% de los CMTf (49, 53).

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

De éstas, aproximadamente un 60% afecta a las cisteínas 609-620 mientras que un 30% ocurre en el codón 634, no apareciendo en este subtipo la variante Cys 634 Arg (54). En cuanto a las mutaciones germinales en residuos intracelulares, se han descrito distintas variantes únicamente asociadas a la aparición de fenotipos CMTf, entre las que cabe destacar: Glu 768 Asp (55), Val 804 Met (56), Val 804 Leu (55) y Ser 891 Ala (57). Aunque el mecanismo por el cual estos cambios inducen la transformación neoplásica no se ha demostrado, se piensa que las variantes alteran la especificidad del sustrato o bien la unión de adenosín trifosfato (ATP) (58, 59). En cualquier caso, es importante recordar que, aunque estas mutaciones se asocian principalmente al desarrollo de un CMT, algunos portadores pueden también desarrollar feocromocitomas, de modo que es necesario hacer un seguimiento clínico que permita su detección.

- **Variantes relacionadas con MEN2b.** Las mutaciones Met 918 Thr y Ala 883 Phe se han detectado respectivamente en un 95% y en un 4-5% de los casos MEN2b (49, 53, 60). Las proteínas resultantes están activadas constitutivamente en forma de monómero, puesto que se genera un cambio conformacional en el núcleo catalítico del dominio tirosín quinasa (47, 48). Esto a su vez induce un cambio en las proteínas que transducen la señal de ret, ya que se altera la especificidad de sustrato de la proteína normal (61, 62). Merece la pena destacar que hay pacientes descritos con fenotipo MEN2b y portadores de dos mutaciones germinales (Val 804 Met y Tyr 806 Cys) (63). Individualmente estas variantes confieren una capacidad transformante reducida, y sugiere que la presencia de múltiples variantes de baja penetrancia puede contribuir a la aparición de fenotipos más agresivos (64).

El conocimiento relativo a la penetrancia y a la agresividad de mutaciones raras es bastante limitado, de manera que el manejo de familias portadoras de estas alteraciones poco frecuentes debe realizarse con precaución. En general, para conocer el fenotipo asociado a mutaciones descritas en *RET* es útil consultar la página web de "Human Gene Mutation Database" (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/hgmd0.html>), si bien es siempre necesario revisar también la bibliografía específica de la mutación de interés en cada momento.

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

### • Relación genotipo-fenotipo y decisión terapéutica

La relación genotipo-fenotipo establecida hasta la fecha refleja el grado de activación de cada una de las proteínas mutadas. En general, aquellas mutaciones germinales que presentan una alta capacidad transformante se asocian con la aparición de fenotipos más severos y viceversa. Así, aunque el CMT aparece en todos los subtipos MEN2, existen diferencias en la edad de desarrollo y en la capacidad metastásica de acuerdo a la mutación específica de la que sea portador el individuo afectado. En cuanto al primer punto, la edad de desarrollo se sitúa en algunos casos en torno al primer año de vida, y siempre antes de los 10 años en pacientes MEN2b, por debajo de 20 años en pacientes MEN2a, y entre 20 y 50 años en casos de CMTf (23). Estos datos, junto a la información genética disponible de grandes series de pacientes, han permitido establecer un calendario consensuado sobre el momento más apropiado para realizar tiroidectomías profilácticas de acuerdo a tres categorías de riesgo (20, 65). La categoría de “máximo riesgo” recoge a pacientes MEN2b, asociados a la presencia de mutaciones en los residuos 883 y 918, para quienes se recomienda realizar tiroidectomía profiláctica durante los 6 primeros meses de vida, y preferiblemente antes del primer mes. La categoría de “alto riesgo” incluye pacientes con mutaciones en los codones 630 y 634, para los que se recomienda cirugía profiláctica a la edad de 2 años, y pacientes con mutaciones en residuos de cisteína localizados en el exón 10. Para estos últimos la edad de intervención recomendada se sitúa antes de los 5 años (24). Por último, la categoría de “riesgo moderado” para el desarrollo de CMT recoge pacientes con mutaciones en residuos localizados en los exones 13, 14 y 15. En estos casos se recomienda la utilización de pruebas anuales de pentagastrina a partir de los 5 años de edad, sometiendo al paciente a cirugía profiláctica en cuanto se obtengan resultados elevados; o antes de los 10 años (24). En relación a mutaciones concretas, la actividad transformante de las que afectan a los codones 630 y 634 es siempre alta, mientras que las formas mutadas que afectan a las cisteínas 609, 611, 618 y 620 presentan capacidades transformantes menores (66, 67). Estos datos guardan relación con el hecho de que en un 85-90% de los casos de MEN2a tienen mutaciones que afectan al residuo 634 (50% de ellos con la variante Cys 634 Arg) y de que en un 60% de los CMTf las cisteínas implicadas sean 609-620 (ausencia de la variante Cys 634 Arg).

### Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

Si atendemos al riesgo de otros signos de la enfermedad, habría que destacar la asociación entre la presencia de mutaciones en los residuos 630 y 634 (independientemente del aminoácido que se genere) y el desarrollo de FEO, y específicamente de la variante Cys 634 Arg y el desarrollo de HPT primario. Por lo tanto, los individuos portadores de variantes en este residuo deberían seguir un protocolo clínico que permitiese el diagnóstico de los 3 signos característicos de la enfermedad. Para revisar el calendario recomendado de seguimiento clínico, consultar de Groot et al. (2006) (24).

#### Feocromocitomas asociados a VHL

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) (OMIM 193300) es un síndrome tumoral hereditario con una prevalencia de 1:36.000, expresividad clínica variable y penetrancia dependiente de la edad. Los pacientes afectados muestran una predisposición a desarrollar hemangioblastomas (Hgb) en retina y en el sistema nervioso central (SNC), FEO y/o paraganglioma (PGL), carcinoma renal de células claras (CRCC), quistes renales y pancreáticos (cistoadenomas serosos), tumores neuroendocrinos pancreáticos, tumores del saco endolinfático, cistoadenomas benignos del epidídimo en varones, y tumores del ligamento ancho en mujeres (Tabla 3) (68-70).

| Tabla 3. Frecuencia y edad media de aparición de las lesiones relacionadas con la enfermedad VHL |                         |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Lesión                                                                                           | Frecuencia en pacientes | Edad de desarrollo (rango) |
| Hgb                                                                                              |                         |                            |
| <i>Cerebelar</i>                                                                                 | 44-72%                  | 18-35                      |
| <i>Tronco cerebral</i>                                                                           | 10-25%                  | 24-35                      |
| <i>Médula espinal</i>                                                                            | 13-50%                  | 24-35                      |
| <i>Retina</i>                                                                                    | 25-73%                  | 12-25                      |
| FEOs o PGLs                                                                                      | 10-20%                  | 12-25                      |
| Tumores del saco endolinfático                                                                   | 11-16%                  | 16-28                      |
| CRCC o quistes en el riñón                                                                       | 25-60%                  | 25-50                      |
| Tumores neuroendocrinos pancreáticos o quistes pancreáticos                                      | 35-70%                  | 24-35                      |
| Cistadenomas benignos del epidídimo                                                              | 25-60% en varones       | 14-40                      |
| Tumor del ligamento ancho                                                                        | 10% en mujeres          | 16-46                      |

### Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

En relación al feocromocitoma, alrededor de un 20% de los pacientes con enfermedad de VHL desarrollan FEOs o PGLs (Tabla 3), siendo multifocales o bilaterales en un 50% de los casos, secretores únicamente de norepinefrina, y malignos en menos del 5% (21, 22).

• **Diagnóstico clínico. Clasificación de familias VHL**

El diagnóstico de la enfermedad VHL se basa principalmente en criterios clínicos. Así, pacientes con una historia familiar y con al menos un Hgb de SNC o de retina, un FEO o un CRCC es diagnosticado de la enfermedad. Aquellos pacientes que no presentan una historia familiar relevante deben tener al menos dos o más Hgbs, o un Hgb del SNC y una lesión visceral (a excepción de quistes renales o del epidídimo, que son muy frecuentes entre la población general) (69). Existe una clasificación de la enfermedad ampliamente reconocida que contiene información práctica para el *screening* y el consejo que precisan estos pacientes (Tabla 4) (71-74). Las familias clasificadas como VHL tipo 1 tienen un riesgo bajo de desarrollar FEO, pero pueden presentar el resto de los tumores asociados con la enfermedad. Las familias tipo 2 desarrollan FEO y Hgbs, y muestran además un bajo (tipo 2A), o alto (tipo 2B) riesgo de desarrollar CRCC. Finalmente, las familias encuadradas en el tipo 2C sólo desarrollan FEO como único signo clínico de la enfermedad.

| Tabla 4. Clasificación de familias VHL de acuerdo a la presentación clínica |              |             |             |             |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| Lesión*                                                                     | Subtipo      |             |             |             |
|                                                                             | VHL tipo 1** | VHL tipo 2A | VHL tipo 2B | VHL tipo 2C |
| Hgb retina                                                                  |              |             |             |             |
| Hgb SNC                                                                     |              |             |             |             |
| CRCC                                                                        |              |             |             |             |
| Tumores y quistes pancreáticos                                              |              |             |             |             |
| Feocromocitoma                                                              |              |             |             |             |

Los cuadros sombreados indican las lesiones que puede desarrollar el paciente de acuerdo con el subtipo VHL.  
 \*\* Los tumores del saco endolinfático, los cistoadenomas del epidídimo y del ligamento ancho no han sido asignados a tipos específicos de VHL. Datos basados en (69).

\*\* Recientemente se ha propuesto una subdivisión del tipo 1, para recoger la clínica presentada por familias portadoras de grandes delecciones que afectan a *VHL* y *HSPC300* (ver apartado de relación fenotipo-genotipo) (75-77).

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

- **Gen responsable de la enfermedad VHL. Función de la proteína y relación con la tumorigénesis**

El gen responsable de la enfermedad (*VHL*) es un gen supresor de tumores, que tiene 3 exones y codifica dos isoformas distintas (pVHL) que forman complejos con varias proteínas, entre las que cabe destacar la elongina B y C, la fibronectina, Sp1 y HIF-1 $\alpha$  o HIF-2 $\alpha$  (78, 79). pVHL está implicada en múltiples funciones, pero el papel mejor caracterizado es su acción reguladora de la degradación proteolítica de los dos factores  $\alpha$  inducidos por hipoxia, HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$  (80, 81). En circunstancias normales, los factores HIF coordinan la respuesta a hipoxia, aumentando la captación de glucosa e incrementando la expresión de factores angiogénicos, de crecimiento y metabólicos [como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFB), el factor de crecimiento transformante (TGF) y la eritropoyetina (EPO)] (71, 82-85). La inactivación de pVHL lleva a una estabilización de HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$ , y por tanto a la activación de los genes cuya transcripción depende de ellos, hecho que explicaría la naturaleza altamente vascularizada de los tumores asociados con el síndrome VHL (69). Por otra parte, las vías de tumorigénesis dependientes directamente de pVHL incluyen: La alteración del ciclo celular, ya que se ha visto que células sin pVHL son incapaces de entrar en fase G<sub>0</sub> (86); y la alteración del correcto entramado de la matriz extracelular, aun cuando ha sido demostrado que las células sin pVHL son capaces de secretar fibronectina (87).

- **Test genético. Relación fenotipo-genotipo**

El test genético debe incluir tanto el análisis de la secuencia completa del gen, como de la presencia de grandes deleciones o reordenamientos (88), dado que el uso de ambas estrategias permite identificar la alteración molecular en cerca del 100% de los pacientes VHL (89, 90). El test genético realizado en pacientes sin antecedentes familiares y con sospecha clínica de la enfermedad ha permitido identificar que hasta un 20% de los casos se debe a mutaciones *de novo*, y por tanto, representan el primer miembro afectado de una familia. En casos *de novo* es posible desarrollar manifestaciones en mosaico (es decir, no todos los

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

tejidos del individuo presentan la mutación) (91), si bien la probabilidad de que esto ocurra es muy baja.

Hasta la fecha hay descritas más de 500 mutaciones en pacientes VHL (<http://www.umd.be/VHL/>), que incluyen cambios de aminoácido, señales de parada (también llamadas “*mutaciones sin sentido*”), mutaciones que afectan a sitios donadores o aceptores de *splicing*, pequeñas deleciones o inserciones y grandes reordenamientos del gen.

El análisis detallado de las variantes detectadas en grandes series de pacientes ha permitido establecer una relación fenotipo-genotipo de acuerdo a la clasificación clínica de VHL (Tabla 4). Las familias VHL tipo 1 se asocian con la presencia de mutaciones que generan proteínas truncadas (pequeñas inserciones y deleciones, mutaciones sin sentido o grandes reordenamientos), mientras que las familias clasificadas como tipo 2, con al menos un familiar que haya desarrollado feocromocitoma, muestran fundamentalmente mutaciones que generan un cambio de aminoácido (92).

Un aspecto a tener en cuenta es la gran variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad (véase VHL tipo 2, Tabla 4). Este hecho obliga a plantear un seguimiento clínico exhaustivo del paciente, independientemente del tipo de mutación del que sea portador, y sugiere la necesidad de desarrollar nuevas aproximaciones que nos permitan entender las consecuencias biológicas asociadas a una u otra mutación, especialmente en el caso de aquellas que generan un cambio de aminoácido. En este sentido, algunos autores han relacionado el desarrollo de tumores VHL específicos con la alteración de determinadas interacciones entre pVHL y otras proteínas con las que forma complejos. Por ejemplo, el desarrollo de Hgbs y de CRCC requiere una sobre-expresión tanto de HIF como de sus proteínas diana (93), mientras que el ensamblaje anormal de la matriz de fibronectina parece que contribuye al desarrollo de FEO (94). Estudios recientes han asociado, por otra parte, el desarrollo de un fenotipo VHL tipo 2A con una alteración de la estabilidad de los microtúbulos (95). De acuerdo con los datos existentes, la hipótesis más aceptada es que el desarrollo de FEOs en el contexto de la enfermedad de VHL se asocia con una retención parcial de la función de pVHL (90, 96). De hecho, un punto caliente asociado al desarrollo de FEO afecta al residuo 167 que se encuentra localizado en el dominio- $\alpha$ . Este dominio es el encargado de interactuar con otras proteínas y, por lo tanto, las mutaciones de cambio de aminoácido en esta región no suponen la pérdida de función de pVHL (97). Un dato que refuerza esta hipó-

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

tesis es el hallazgo de que un 23% (7/30) de los pacientes con FEO sin signos de VHL o MEN2 y portadores de alteraciones en *VHL*, presentaban mutaciones que afectan a este residuo (11).

Basados en todos estos datos, se ha propuesto que una estimación del cambio de la estabilidad de pVHL podría usarse como herramienta adicional para entender el cuadro clínico que desarrolla un paciente VHL (90). De hecho, mediante esta herramienta se ha encontrado una asociación entre el desarrollo de CRCC y la existencia de mutaciones de cambio de aminoácido que alteran significativamente la estabilidad de la proteína. Un estudio posterior clasifica las mutaciones de cambio de aminoácido como “de superficie” (*surface missense substitution*) o “profundas” (*deep missense mutations*) atendiendo a la localización del residuo en la estructura de la proteína. Estas dos categorías se asocian a un riesgo de FEO claramente distinto (70).

Otro aspecto de creciente interés es el distinto riesgo a desarrollar CRCC encontrado en familias portadoras de una gran delección de *VHL*. Se ha descrito que pacientes con grandes delecciones que afectan no sólo al gen *VHL*, sino también al gen contiguo *HSCP300* (C3orf10), tienen susceptibilidad a desarrollar Hgbs de retina y de SNC, pero presentan un riesgo bajo de CRCC (75, 76). Un estudio exhaustivo de 127 pacientes pertenecientes a 62 familias portadoras de grandes delecciones (77), ha permitido confirmar estos hallazgos. Estos resultados son de gran importancia para el seguimiento de los pacientes, dado que supondrían una modificación de la clasificación de la enfermedad VHL aceptada hasta el momento (Tabla 4). Esta clasificación debería contemplar, por lo tanto, una nueva categoría (Tipo1B) en la que los pacientes portadores de una gran delección en *VHL* que incluya a *HSPC300* presentarían susceptibilidad a desarrollar Hgbs, pero no FEO ni CRCC (77).

### • Calendario de revisiones para pacientes VHL

Dado que el test genético permite detectar mutaciones en una proporción cercana al 100% de las familias VHL documentadas, y teniendo en cuenta que la penetrancia de la enfermedad es prácticamente completa, se hace imprescindible el seguimiento clínico de los portadores de mutación. Como se ha explicado en los apartados anteriores, no existe una correlación fenotipo-genotipo absoluta, y quedan bastantes incógnitas por resolver relativas al sentido bioló-

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

gico de cada una de las mutaciones detectadas. Este hecho obliga a realizar un seguimiento clínico exhaustivo de los portadores de mutación que permita detectar el posible desarrollo de cada uno de los tumores asociados a VHL.

Para profundizar en cualquier aspecto de la enfermedad, aconsejamos revisar la información disponible en la página web de la Alianza de familias VHL (<http://www.vhl.org/>), así como para acceder a los protocolos de seguimiento clínico recomendados actualmente.

### Feocromocitomas no síndrómicos o FEO/PGL familiar

Trataremos en este apartado aquellos pacientes que solo desarrollan FEOs o PGLs, o ambos, y ningún otro signo clínico característicos de síndromes relacionados, como MEN2, VHL, MEN1 o NF1.

#### • Función de los genes *SDHs*

Las primeras mutaciones en genes *SDH* se describieron hace una década (3), en pacientes con FEO y/o PGL y sin mutaciones en *RET* o *VHL*. Los genes *SDHs* codifican las subunidades del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial, o succinato deshidrogenasa (SDH), que juega un papel fundamental tanto en la cadena de transporte electrónico, como en el ciclo de los ácidos tricarbónicos. Este complejo está compuesto por cuatro subunidades: dos catalíticas (SDHA y SDHB) y dos estructurales (SDHC y SDHD). Las mutaciones heterocigotas en los genes *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* y *SDHD* afectan a la detección de los niveles de oxígeno llevada a cabo por el complejo II mitocondrial (3, 98-101), y provocan una situación de pseudo-hipoxia celular (102, 103) que activa la ruta angiogénica mediada por HIF-1 $\alpha$  y VEGF (104, 105). Datos recientes demuestran que la acumulación de succinato, por efecto de las mutaciones en *SDH*, conduciría hacia la oncogénesis a través de la inhibición de las prolil-hidroxilasas, necesarias para la regulación de HIF-1 $\alpha$  mediada por pVHL (106). Esta conexión entre mutaciones en los genes *SDH* y la ruta de HIF-1 $\alpha$  también viene respaldada por los resultados de perfiles de expresión tumoral (107, 108). Sin embargo, todavía se desconocen los mecanismos precisos que desencadenan la tumorigénesis en estos pacientes. Por último, se ha descrito recientemente una

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

mutación en un quinto gen (*SDHAF2*), también involucrado en el complejo II mitocondrial, en dos familias con PGL hereditario, lo cual confirma la importancia de este complejo en el desarrollo de FEO/PGL (109, 110).

### • Relación fenotipo-genotipo en relación a SDH

- **Expresión clínica asociada a mutaciones en *SDHD*.** Los pacientes portadores de mutaciones en *SDHD* tienen una mayor probabilidad de desarrollar PGLs de cabeza y cuello (89% de los casos), si bien un 18% de casos también desarrolla PGL de localización toraco-abdominal, y un 7-12%, feocromocitoma (13, 111). Es muy frecuente que el portador de mutaciones en *SDHD* sea diagnosticado de múltiples PGLs a edades tempranas, y que refiera antecedentes familiares de la enfermedad (111, 112). Sin embargo, hay familias en las que el carácter hereditario se ve por completo enmascarado, debido a que este gen autosómico sigue un modelo de herencia sujeto a *imprinting* materno. Así, un individuo portador sólo desarrollará la enfermedad si la mutación que hereda es de origen paterno. Si por el contrario el cromosoma portador de la alteración es el materno, el individuo no estará afectado, aunque podrá transmitir la mutación a la siguiente generación con una probabilidad del 50% en cada gestación. Es esencial por tanto que en las consultas de consejo genético se recabe información clínica de varias generaciones, y no solo de familiares de primer grado.

Un dato esencial para el seguimiento clínico es que un 3-8% de los pacientes portadores de mutación germinal en *SDHD* desarrollarán cursos malignos de la enfermedad (12, 14, 111, 113).

- **Expresión clínica asociada a mutaciones en *SDHB*.** Un 67% de los pacientes portadores de mutaciones en *SDHB* desarrollan PGLs toraco-abdominales, un 27,4% PGLs de cabeza y cuello y un 17-29% feocromocitoma adrenales (13, 111). Es frecuente que los pacientes no tengan antecedentes familiares de la enfermedad, debido a la baja penetrancia asociada a las mutaciones en este gen (114), y que hayan desarrollado un único tumor, a edades incluso superiores a 50 años. Si además tenemos en cuenta que los tumores asociados a mutaciones en *SDHB* son frecuentemente malignos (38-40% de los pacientes desarrollará metás-

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

tasis) (12, 14, 111, 113), se recomienda hacer el estudio genético al menos de *SDHB* en todos los pacientes mayores de 40 años que presenten un único tumor, fundamentalmente aquellos con PGL abdominal.

- **Expresión clínica asociada a mutaciones en *SDHC*.** A pesar de que hay pocas mutaciones descritas en *SDHC* en todo el mundo, y por tanto, las características clínicas no están aún muy bien definidas, los pacientes fundamentalmente desarrollan PGLs de cabeza y cuello a edades de diagnóstico superiores a las asociadas a *SDHD*, y algunos también feocromocitoma adrenal.
- **Expresión clínica asociada a mutaciones en *SDHA*.** El único paciente descrito hasta el momento con mutaciones en este gen había sido diagnosticado de un PGL abdominal (101), de modo que habrá que esperar a que se describan otras mutaciones en grandes series para estimar la proporción de casos explicados por mutaciones en este gen, y por supuesto, conocer la expresividad clínica asociada.
- **Expresión clínica asociada a mutaciones en *SDHAF2*.** Este gen comparte con *SDHD* la particularidad de seguir un modelo de herencia autosómico dominante con *imprinting* materno. Hasta la fecha, los portadores de mutación en *SDHAF2* desarrollan exclusivamente PGLs de cabeza y cuello, fundamentalmente a edades tempranas, y en todos los casos los pacientes tenían antecedentes familiares de la enfermedad<sup>110</sup>. Los datos sugieren que *SDHAF2* no explica una proporción importante de pacientes aunque, como en el caso anterior, habrá que esperar a conocer la prevalencia de mutaciones en otras poblaciones para asignarle o no un papel relevante en la enfermedad. En cualquier caso, ante una familia con varios miembros afectados de PGLs de cabeza y cuello, y negativas para mutaciones en *SDHD*, recomendamos el *screening* de *SDHAF2*.

### • Mutación en los genes *SDH*. Asociación con otros tumores y penetrancia

En pacientes con FEO/PGL y sin antecedentes sindrómicos de MEN2 o VHL, se ha venido realizando un estudio secuencial de todos los genes relacionados con la enfermedad hasta detectar una mutación en alguno de ellos. Se han formado potentes consorcios internacionales que, después de analizar genéti-

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

camente grandes series de pacientes, han elaborado guías prácticas de estudio de acuerdo a la presentación clínica de la enfermedad. Además, estas iniciativas han servido para conocer el espectro de tumores (además de FEOs y PGLs) que desarrollan los pacientes, los datos de penetrancia, así como para establecer la relación con factores de mal pronóstico.

- *Relación de mutaciones en los SDH con el desarrollo de otros tumores.* Hasta ahora sólo se ha visto una cierta predisposición a desarrollar CRCC a edades tempranas en pacientes portadores de mutaciones en el gen *SDHB* (115, 116). De acuerdo a estos hallazgos, se recomienda que un paciente con mutaciones en *SDHB* siga un protocolo clínico que descarte la presencia de un CRCC, y de la misma forma, un paciente con CRCC y mutaciones en este gen debería hacerse rastreos para descartar PGLs. Merece también la pena destacar la controversia surgida en torno a dos variantes del gen *SDHD*, p.H50R y p.G12S. Estas variantes fueron relacionadas inicialmente con el desarrollo de FEO/PGL (117), con carcinomas de células de Merkel (118), o incluso con la hiperplasia de células C familiar (119), y más recientemente con el síndrome de Cowden-like (120), si bien finalmente se han clasificado como polimorfismos presentes en varias poblaciones sanas (121-123), y por tanto, descartada su asociación con alguna de las enfermedades propuestas (124).
- *Datos de penetrancia.* Es importante tener en cuenta que entre un 8-11% de los pacientes con FEO/PGL aparentemente esporádico son portadores de mutaciones germinales en alguno de los genes *SDH* relacionados con la enfermedad (11, 12). Este dato sugiere que el modo de herencia no es autosómico dominante en todos los casos, como de hecho sucede, y/o que la penetrancia de la enfermedad no es completa. Mientras que *SDHA*, *SDHB* y *SDHC* siguen un modo de herencia autosómico dominante, ya hemos comentado que *SDHD* y *SDHAF2* están sujetos además a “*imprinting*” materno (109). Sólo se ha descrito un paciente con PGL asociado a una mutación en *SDHD* transmitida aparentemente por vía materna (125). Dos estudios basados en portadores de mutaciones en los genes *SDHB* y *SDHD* (111, 113), han establecido datos similares de penetrancia en casos con FEO/PGL, de vital importancia a la hora de ofrecer un consejo genético a estos pacientes. Según estos estudios, el 35-40% de los portadores de mutación en *SDHB* desarrollaron al menos un tu-

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

mor antes de los 35 años de edad, y el 70% lo hacía antes de los 60 años. Los datos relativos a portadores de mutación en *SDHD* permiten definir una penetrancia del 50-70% y del 80-85% a los 35 y 60 años de edad respectivamente. Sin embargo, estos datos de penetrancia han sido calculados incluyendo el efecto de los propios probandos, y por tanto se están sobreestimando las cifras de penetrancia, especialmente en el caso de los portadores de mutación en *SDHB*. En este sentido, un estudio reciente realizado en población mediterránea ha demostrado que, excluyendo el efecto de los casos índice, la penetrancia asociada a mutaciones en *SDHB* es, por supuesto, dependiente de la edad, pero en cualquier caso mucho más baja de la contemplada hasta la fecha (114). Hasta la fecha no existen datos claros acerca de la penetrancia de las mutaciones en *SDHC* dado que son muy pocas las descritas.

### • Criterios para el estudio molecular de pacientes con FEO y/o PGL

Datos procedentes de una serie española basada en 256 probandos con FEO/PGL (12), muestran que un 17,5% de los casos (45/256) tiene claros antecedentes de MEN2 o VHL. El 100% de estos pacientes sindrómicos presentaba una mutación germinal en alguno de los dos genes implicados: *RET* y *VHL* respectivamente. En todos ellos la localización del tumor fue adrenal y ninguno de los pacientes presentó metástasis del feocromocitoma. El 78% de los pacientes (35/45), con edades de diagnóstico comprendidas entre los 19 y los 58 años (38,5 años de media), presentaba una mutación en *RET*. El 63% de estos pacientes (22/35) presentaba FEO bilateral y el 48,5% (17/35) fue diagnosticado de feocromocitoma antes o simultáneamente al diagnóstico de MTC. El restante 22% de los casos (10/45) presentó una mutación en el gen *VHL*. Estos pacientes fueron diagnosticados entre los 13 y los 47 años de edad (media de 28,8 años), y un 60% (6/10) de los casos manifestó un FEO bilateral, siendo el FEO la primera manifestación clínica del síndrome en un 40% (4/10) del total de los pacientes VHL. Por tanto, la presencia de un FEO bilateral en ausencia de antecedentes sindrómicos de VHL o MEN2 sugiere la existencia de una mutación germinal fundamentalmente en *RET* y *VHL*. Esta información es esencial para el seguimiento clínico de estos pacientes ya que son casos MEN2 o VHL enmascarados.

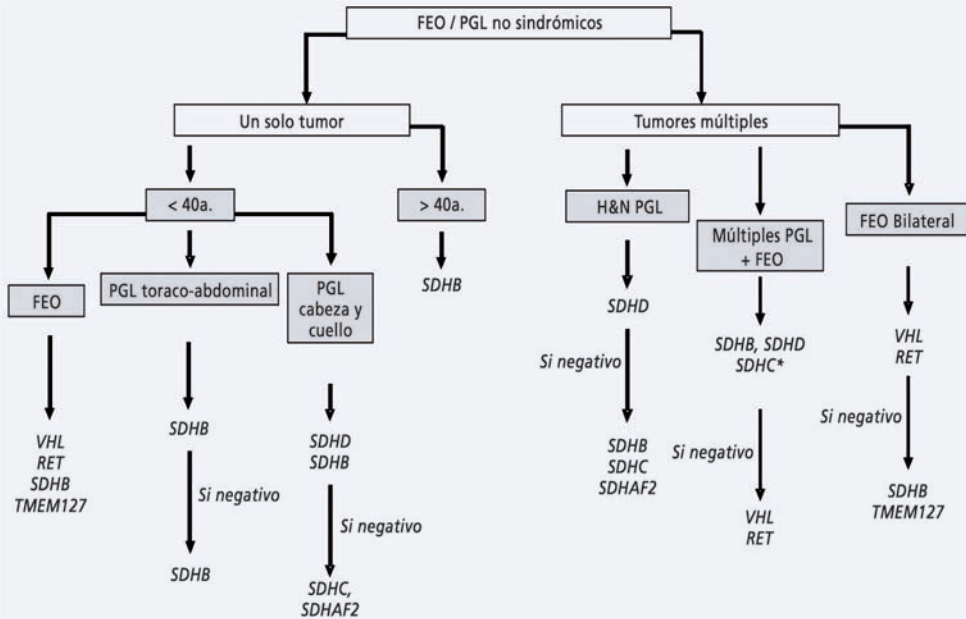
## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

Como se ha mencionado previamente, la presencia de antecedentes familiares de FEO/PGL, así como la presencia de tumores múltiples, bilaterales, malignos y/o extraadrenales son los principales indicadores asociados con la presencia de mutaciones germinales en los genes relacionados con la enfermedad (12). Proponemos aquí un algoritmo basado en la población española (Figura 3), y en el que se tienen en cuenta características clínicas como la localización del tumor, la bilateralidad/multiplicidad y la edad de aparición de la enfermedad.

Dado que la presencia de antecedentes de la enfermedad llevaría consigo el estudio secuencial de todos los genes implicados hasta determinar la alteración germinal, al algoritmo se centra únicamente en casos sin antecedentes familiares. En estos casos, y en concreto en los casos con un único tumor, la edad de aparición podría ser una herramienta útil para determinar la pertinencia del test genético. En este sentido, una edad de 40 años, cercana a la media de edad de los casos esporádicos, podría ser la edad umbral por encima o por debajo de la cual plantearse el estudio de algunos genes. De este modo, en el caso de pacientes con un único FEO y menores de 40 años, proponemos un estudio secuencial de *VHL*, *RET*, *SDHB* y *TMEM127*. El estudio de *SDHB* está indicado también en mayores de 40 años por el riesgo de malignidad, y por la baja penetrancia asociada a mutaciones en este gen. En el caso de pacientes con tumores retroperitoneales o torácicos, el primer gen a analizar, independientemente de la edad, es *SDHB*, y en caso de ser negativo, se analizaría también *SDHD* sólo en los menores de 40 años. Hasta la fecha se han descrito muy pocos pacientes con PGLs toraco-abdominales y mutación en *SDHC*. Por tanto, este gen no se incluye en el screening rutinario, salvo que existan antecedentes personales o familiares, en cuyo caso se analiza todo en un orden u otro. Por último, los genes *SDHD* y *SDHAF2* deberían analizarse en pacientes que desarrollen un PGL en la cabeza y cuello antes de los 40 años, pero sólo *SDHB* y *SDHC* estarían recomendados en el caso de pacientes mayores de esta edad (126).

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

Figura 3. Algoritmo de diagnóstico genético para pacientes con FEO/PGL sin antecedentes familiares.



## Bibliografía

- (1) Kaltsas, G. A., Papadogias, D. y Grossman, A. B.: "The clinical presentation (symptoms and signs) of sporadic and familial chromaffin cell tumours (phaeochromocytomas and paragangliomas)". *Front Horm Res*, 31, 61-75, 2004.
- (2) Koch, C. A., Vortmeyer, A. O., Huang, S. C. et al.: "Genetic aspects of pheochromocytoma". *Endocr Regul*, 35, 43-52, 2001.
- (3) Baysal, B. E., Ferrell, R. E., Willett-Brozick, J. E. et al.: "Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma". *Science*, 287, 848-851, 2000.
- (4) Schulz, C., Eisenhofer, G. y Lehnert, H.: "Principles of catecholamine biosynthesis, metabolism and release". *Front Horm Res*, 31, 1-25, 2004.
- (5) Lenders, J. W., Eisenhofer, G., Mannelli, M. et al.: "Pheochromocytoma". *Lancet*, 366, 665-675, 2005.

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

- (6) Grossman, A., Pacak, K., Sawka, A. et al.: "Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus?". *Ann N Y Acad Sci*, 1073, 332-347, 2006.
- (7) Sahdev, A., Sohaib, A., Monson, J. P. et al.: "CT and MR imaging of unusual locations of extra-adrenal paragangliomas (pheochromocytomas)". *Eur Radiol*, 15, 85-92, 2005.
- (8) Miskulin, J., Shulkin, B. L., Doherty, G. M. et al.: "Is preoperative iodine 123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy routinely necessary before initial adrenalectomy for pheochromocytoma?". *Surgery*, 134, 918-922, discussion 922-923, 2003.
- (9) Timmers, H. J., Hadi, M., Carrasquillo, J. A. et al.: "The effects of carbidopa on uptake of 6-18F-Fluoro-L-DOPA in PET of pheochromocytoma and extraadrenal abdominal paraganglioma". *J Nucl Med*, 48, 1599-1606, 2007.
- (10) Dannenberg, H., Dinjens, W. N., Abbou, M. et al.: "Frequent germ-line succinate dehydrogenase subunit D gene mutations in patients with apparently sporadic parasympathetic paraganglioma". *Clin Cancer Res*, 8, 2061-2066, 2002.
- (11) Neumann, H. P., Bausch, B., McWhinney, S. R. et al.: "Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma". *N Engl J Med*, 346, 1459-1466, 2002.
- (12) Cascon, A., Pita, G., Burnichon, N. et al.: "Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients". *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 1701-1705, 2009.
- (13) Mannelli, M., Castellano, M., Schiavi, F. et al.: "Clinically guided genetic screening in a large cohort of italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas". *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 1541-1547, 2009.
- (14) Burnichon, N., Rohmer, V., Amar, L. et al.: "The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas". *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 2817-2827, 2009.
- (15) Baysal, B. E.: "On the association of succinate dehydrogenase mutations with hereditary paraganglioma". *Trends Endocrinol Metab*, 14, 453-459, 2003.
- (16) Steiner, A. L., Goodman, A. D. y Powers, S. R.: "Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism". *Ann Intern Med*, 139, 100-105, 2003.

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

- dism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2". *Medicine (Baltimore)*, 47, 371-409, 1968.
- (17) Nunziata, V., Di Giovanni, G., Lettera, A. M. et al.: "Cutaneous lichen amyloidosis associated with multiple endocrine neoplasia type 2A". *Henry Ford Hosp Med J*, 37, 144-146, 1989.
  - (18) Kousseff, B. G., Espinoza, C. y Zamore, G. A.: "Sipple syndrome with lichen amyloidosis as a paracrinopathy: pleiotropy, heterogeneity, or a contiguous gene?". *J Am Acad Dermatol*, 25, 651-657, 1991.
  - (19) Carney, J. A., Sizemore, G. W., Lovestedt, S. A.: "Mucosal ganglioneuromatosis, medullary thyroid carcinoma, and pheochromocytoma: multiple endocrine neoplasia, type 2b". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 41, 739-752, 1976.
  - (20) Brandi, M. L., Gagel, R. F., Angeli, A. et al.: "Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2". *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 5658-5671, 2001.
  - (21) Gimm, O., Koch, C. A., Januszewicz, A. et al.: "The genetic basis of pheochromocytoma". *Front Horm Res*, 31, 45-60, 2004.
  - (22) Eisenhofer, G., Huynh, T. T., Pacak, K. et al.: "Distinct gene expression profiles in norepinephrine- and epinephrine-producing hereditary and sporadic pheochromocytomas: activation of hypoxia-driven angiogenic pathways in von Hippel-Lindau syndrome". *Endocr Relat Cancer*, 11, 897-911, 2004.
  - (23) Leboulleux, S., Baudin, E., Travagli, J. P. et al.: "Medullary thyroid carcinoma". *Clin Endocrinol (Oxf)*, 61, 299-310, 2004.
  - (24) De Groot, J. W., Links, T. P., Plukker, J. T. et al.: "RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors". *Endocr Rev*, 27, 535-560, 2006.
  - (25) Mathew, C. G., Smith, B. A., Thorpe, K. et al.: "Deletion of genes on chromosome 1 in endocrine neoplasia". *Nature*, 328, 524-526, 1987.
  - (26) Simpson, N. E., Kidd, K. K., Goodfellow, P. J. et al.: "Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage". *Nature*, 328, 528-530, 1987.
  - (27) Mulligan, L. M., Kwok, J. B., Healey, C. S. et al.: "Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A". *Nature*, 363, 458-460, 1993.
  - (28) Eng, C., Smith, D. P., Mulligan, L. M. et al.: "Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocri-

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

- ne neoplasia type 2B and related sporadic tumours". *Hum Mol Genet*, 3, 237-241, 1994.
- (29) Hofstra, R. M., Landsvater, R. M., Ceccherini, I. et al.: "A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma". *Nature*, 367, 375-376, 1994.
  - (30) Xue, F., Yu, H., Maurer, L. H. et al.: "Germline RET mutations in MEN 2A and FMTC and their detection by simple DNA diagnostic tests". *Hum Mol Genet*, 3, 635-638, 1994.
  - (31) Mulligan, L. M., Eng, C., Healey, C. S. et al.: "Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC". *Nat Genet*, 6, 70-74, 1994.
  - (32) Pachnis, V., Mankoo, B. y Costantini, F.: "Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis". *Development*, 119, 1005-1017, 1993.
  - (33) Schuchardt, A., D'Agati, V., Larsson-Blomberg, L. et al.: "Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret". *Nature*, 367, 380-383, 1994.
  - (34) Anders, J., Kjar, S. e Ibanez, C. F.: "Molecular modeling of the extracellular domain of the RET receptor tyrosine kinase reveals multiple cadherin-like domains and a calcium-binding site". *J Biol Chem*, 276, 35808-35817, 2001.
  - (35) Manie, S., Santoro, M., Fusco, A. et al.: "The RET receptor: function in development and dysfunction in congenital malformation". *Trends Genet*, 17, 580-589, 2001.
  - (36) Airaksinen, M. S. y Saarma, M.: "The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value". *Nat Rev Neurosci*, 3, 383-394, 2002.
  - (37) Avantaggiato, V., Dathan, N. A., Grieco, M. et al.: "Developmental expression of the RET protooncogene". *Cell Growth Differ*, 5, 305-311, 1994.
  - (38) Arighi, E., Borrello, M. G. y Sariola, H.: "RET tyrosine kinase signaling in development and cancer". *Cytokine Growth Factor Rev*, 16, 441-467, 2005.
  - (39) Hansford, J. R. y Mulligan, L. M.: "Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis". *J Med Genet*, 37, 817-827, 2000.
  - (40) Van Weering, D. H. y Bos, J. L.: "Glial cell line-derived neurotrophic factor induces Ret-mediated lamellipodia formation". *J Biol Chem*, 272, 249-254, 1997.

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

- (41) Califano, D., Rizzo, C., D'Alessio, A. et al.: "Signaling through Ras is essential for ret oncogene-induced cell differentiation in PC12 cells". *J Biol Chem*, 275, 19297-305, 2000.
- (42) Soler, R. M., Dolcet, X., Encinas, M. et al.: "Receptors of the glial cell line-derived neurotrophic factor family of neurotrophic factors signal cell survival through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in spinal cord motoneurons". *J Neurosci*, 19, 9160-9169, 1999.
- (43) Schimke, R. N.: "Genetic aspects of multiple endocrine neoplasia". *Annu Rev Med*, 35, 25-31, 1984.
- (44) Schuffenecker, I., Virally-Monod, M., Brohet, R. et al.: "Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. Groupe D'étude des Tumeurs a Calcitonine". *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 487-491, 1998.
- (45) Eng, C., Mulligan, L. M., Smith, D. P. et al.: "Low frequency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma". *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43, 123-127, 1995.
- (46) Wohllk, N., Cote, G. J., Bugalho, M. M. et al.: "Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 3740-3745, 1996.
- (47) Borrello, M. G., Smith, D. P., Pasini, B. et al.: "RET activation by germline MEN2A and MEN2B mutations". *Oncogene*, 11, 2419-2427, 1995.
- (48) Santoro, M., Carlomagno, F., Romano, A. et al.: "Activation of RET as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN2A and MEN2B". *Science*, 267, 381-383, 1995.
- (49) Eng, C., Clayton, D., Schuffenecker, I. et al.: "The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis". *Jama*, 276, 1575-1579, 1996.
- (50) Eng, C.: "RET proto-oncogene in the development of human cancer". *J Clin Oncol*, 17, 380-393, 1999.
- (51) Hoppner, W. y Ritter, M. M.: "A duplication of 12 bp in the critical cysteine rich domain of the RET proto-oncogene results in a distinct phenotype of multiple endocrine neoplasia type 2A". *Hum Mol Genet*, 6, 587-590, 1997.

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

- (52) Hoppner, W., Dralle, H. y Brabant, G.: "Duplication of 9 base pairs in the critical cysteine-rich domain of the RET proto-oncogene causes multiple endocrine neoplasia type 2A". *Hum Mutat*, suppl 1, S128-S130, 1998.
- (53) Mulligan, L. M., Marsh, D. J., Robinson, B. G. et al.: "Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of the International RET Mutation Consortium". *J Intern Med*, 238, 343-346, 1995.
- (54) Ponder, B. A. y Smith, D.: "The MEN II syndromes and the role of the ret proto-oncogene". *Adv Cancer Res*, 70, 179-222, 1996.
- (55) Bolino, A., Schuffenecker, I., Luo, Y. et al.: "RET mutations in exons 13 and 14 of FMTC patients". *Oncogene*, 10, 2415-2419, 1995.
- (56) Fattoruso, O., Quadro, L., Libroia, A. et al.: "A GTG to ATG novel point mutation at codon 804 in exon 14 of the RET proto-oncogene in two families affected by familial medullary thyroid carcinoma". *Hum Mutat*, suppl 1, S167-S171, 1998.
- (57) Hofstra, R. M., Fattoruso, O., Quadro, L. et al.: "A novel point mutation in the intracellular domain of the ret protooncogene in a family with medullary thyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 4176-4178, 1997.
- (58) Iwashita, T., Kato, M., Murakami, H. et al.: "Biological and biochemical properties of Ret with kinase domain mutations identified in multiple endocrine neoplasia type 2B and familial medullary thyroid carcinoma". *Oncogene*, 18, 3919-3922, 1999.
- (59) Pasini, A., Geneste, O., Legrand, P. et al.: "Oncogenic activation of RET by two distinct FMTC mutations affecting the tyrosine kinase domain". *Oncogene*, 15, 393-402, 1997.
- (60) Carlson, K. M., Dou, S., Chi, D. et al.: "Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B". *Proc Natl Acad Sci USA*, 91, 1579-1583, 1994.
- (61) Songyang, Z., Carraway, K. L., 3<sup>rd</sup>, Eck, M. J. et al.: "Catalytic specificity of protein-tyrosine kinases is critical for selective signalling". *Nature*, 373, 536-539, 1995.
- (62) Bocciardi, R., Mograbi, B., Pasini, B. et al.: "The multiple endocrine neoplasia type 2B point mutation switches the specificity of the Ret tyrosine kinase towards cellular substrates that are susceptible to interact with Crk and Nck". *Oncogene*, 15, 2257-2265, 1997.

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

- (63) Miyauchi, A., Futami, H., Hai, N. et al.: "Two germline missense mutations at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogene in the same allele in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation". *Jpn J Cancer Res*, 90, 1-5, 1999.
- (64) Iwashita, T., Murakami, H., Kurokawa, K. et al.: "A two-hit model for development of multiple endocrine neoplasia type 2B by RET mutations". *Biochem Biophys Res Commun*, 268, 804-808, 2000.
- (65) Cote, G. J. y Gagel, R. F.: "Lessons learned from the management of a rare genetic cancer". *N Engl J Med*, 349, 1566-1568, 2003.
- (66) Ito, S., Iwashita, T., Asai, N. et al.: "Biological properties of Ret with cysteine mutations correlate with multiple endocrine neoplasia type 2A, familial medullary thyroid carcinoma, and Hirschsprung's disease phenotype". *Cancer Res*, 57, 2870-2872, 1997.
- (67) Carlomagno, F., Salvatore, G., Cirafici, A. M. et al.: "The different RET-activating capability of mutations of cysteine 620 or cysteine 634 correlates with the multiple endocrine neoplasia type 2 disease phenotype". *Cancer Res*, 57, 391-395, 1997.
- (68) Lonser, R. R., Kim, H. J., Butman, J. A. et al.: "Tumors of the endolymphatic sac in von Hippel-Lindau disease". *N Engl J Med*, 350, 2481-2486, 2004.
- (69) Lonser, R. R., Glenn, G. M., Walther, M. et al.: "Von Hippel-Lindau disease". *Lancet*, 361, 2059-2067, 2003.
- (70) Ong, K. R., Woodward, E. R., Killick, P. et al.: "Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease". *Hum Mutat*, 28, 143-149, 2007.
- (71) Kaelin, W. G. Jr.: "Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome". *Nat Rev Cancer*, 2, 673-682, 2002.
- (72) Zbar, B., Kishida, T., Chen, F. et al.: "Germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan". *Hum Mutat*, 8, 348-357, 1996.
- (73) Chen, F., Kishida, T., Yao, M. et al.: "Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype". *Hum Mutat*, 5, 66-75, 1995.
- (74) Hes, F., Zewald, R., Peeters, T. et al.: "Genotype-phenotype correlations in families with deletions in the von Hippel-Lindau (VHL) gene". *Hum Genet*, 106, 425-431, 2000.

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

- (75) Maranchie, J. K., Afonso, A., Albert, P. S. et al.: "Solid renal tumor severity in von Hippel Lindau disease is related to germline deletion length and location". *Hum Mutat*, 23, 40-46, 2004.
- (76) Cascon, A., Escobar, B., Montero-Conde, C. et al.: "Loss of the actin regulator HSPC300 results in clear cell renal cell carcinoma protection in Von Hippel-Lindau patients". *Hum Mutat*, 28, 613-621, 2007.
- (77) McNeill, A., Rattenberry, E., Barber, R. et al.: "Genotype-phenotype correlations in VHL exon deletions". *Am J Med Genet A*, 149A, 2147-2151, 2009.
- (78) Krieg, M., Haas, R., Brauch, H. et al.: "Up-regulation of hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2alpha under normoxic conditions in renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function". *Oncogene*, 19, 5435-5443, 2000.
- (79) Woodward, E. R., Buchberger, A., Clifford, S. C. et al.: "Comparative sequence analysis of the VHL tumor suppressor gene". *Genomics*, 65, 253-265, 2000.
- (80) Cockman, M. E., Masson, N., Mole, D. R. et al.: "Hypoxia inducible factor-alpha binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein". *J Biol Chem*, 275, 25733-25741, 2000.
- (81) Maxwell, P. H., Wiesener, M. S., Chang, G. W. et al.: "The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis". *Nature*, 399, 271-275, 1999.
- (82) Bohling, T., Hatva, E., Kujala, M. et al.: "Expression of growth factors and growth factor receptors in capillary hemangioblastoma". *J Neuropathol Exp Neurol*, 55, 522-527, 1996.
- (83) Reifenberger, G., Reifenberger, J., Bilzer, T. et al.: "Coexpression of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in capillary hemangioblastomas of the central nervous system". *Am J Pathol*, 147, 245-250, 1995.
- (84) Carmeliet, P., Dor, Y., Herbert, J. M. et al.: "Role of HIF-1alpha in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis". *Nature*, 394, 485-490, 1998.
- (85) Semenza, G. L.: "Targeting HIF-1 for cancer therapy". *Nat Rev Cancer*, 3, 721-732, 2003.
- (86) Pause, A., Lee, S., Lonergan, K. M. et al.: "The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene is required for cell cycle exit upon serum withdrawal". *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 993-998, 1998.

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

- (87) Ohh, M., Yauch, R. L., Lonergan, K. M. et al.: "The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix". *Mol Cell*, 1, 959-968, 1998.
- (88) Schouten, J. P., McElgunn, C. J., Waaijer, R. et al.: "Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification". *Nucleic Acids Res*, 30, e57, 2002.
- (89) Stolle, C., Glenn, G., Zbar, B. et al.: "Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene". *Hum Mutat*, 12, 417-423, 1998.
- (90) Ruiz-Llorente, S., Bravo, J., Cebrián, A. et al.: "Genetic characterization and structural analysis of VHL Spanish families to define genotype-phenotype correlations". *Hum Mutat*, 23, 160-169, 2004.
- (91) Sgambati, M. T., Stolle, C., Choyke, P. L. et al.: "Mosaicism in von Hippel-Lindau disease: lessons from kindreds with germline mutations identified in offspring with mosaic parents". *Am J Hum Genet*, 66, 84-91, 2000.
- (92) Crossey, P. A., Eng, C., Ginalska-Malinowska, M. et al.: "Molecular genetic diagnosis of von Hippel-Lindau disease in familial pheochromocytoma". *J Med Genet*, 32, 885-886, 1995.
- (93) Clifford, S. C., Cockman, M. E., Smallwood, A. C. et al.: "Contrasting effects on HIF-1alpha regulation by disease-causing pVHL mutations correlate with patterns of tumourigenesis in von Hippel-Lindau disease". *Hum Mol Genet*, 10, 1029-1038, 2001.
- (94) Hoffman, M. A., Ohh, M., Yang, H. et al.: "Von Hippel-Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF". *Hum Mol Genet*, 10, 1019-1027, 2001.
- (95) Hergovich, A., Lisztwan, J., Barry, R. et al.: "Regulation of microtubule stability by the von Hippel-Lindau tumour suppressor protein pVHL". *Nat Cell Biol*, 5, 64-70, 2003.
- (96) Donis-Keller, H., Dou, S., Chi, D. et al.: "Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC". *Hum Mol Genet*, 2, 851-856, 1993.
- (97) Maher, E. R., Webster, A. R., Richards, F. M. et al.: "Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: correlations with germline VHL gene mutations". *J Med Genet*, 33, 328-332, 1996.
- (98) Astuti, D., Latif, F., Dallol, A. et al.: "Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochro-

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

- mocytoma and to familial paraganglioma". *Am J Hum Genet*, 69, 49-54, 2001.
- (99) Niemann, S. y Muller, U.: "Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3". *Nat Genet*, 26, 268-270, 2000.
  - (100) Baysal, B. E., Rubinstein, W. S. y Taschner, P. E.: "Phenotypic dichotomy in mitochondrial complex II genetic disorders". *J Mol Med*, 79, 495-503, 2001.
  - (101) Burnichon, N., Briere, J. J., Libe, R. et al.: "SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma". *Hum Mol Genet*, 19, 3011-3020.
  - (102) Eng, C., Kiuru, M., Fernández, M. J. et al.: "A role for mitochondrial enzymes in inherited neoplasia and beyond". *Nat Rev Cancer*, 3, 193-202, 2003.
  - (103) Pollard, P. J., Wortham, N. C. y Tomlinson, I. P.: "The TCA cycle and tumorigenesis: the examples of fumarate hydratase and succinate dehydrogenase". *Ann Med*, 35, 632-639, 2003.
  - (104) Giménez-Roqueplo, A. P., Favier, J., Rustin, P. et al.: "The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of complex II in the mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway". *Am J Hum Genet*, 69, 1186-1197, 2001.
  - (105) Lemarie, A. y Grimm, S.: "Mutations in the heme b-binding residue of SDHC inhibit assembly of respiratory chain complex II in mammalian cells". *Mitochondrion*, 9, 254-260, 2009.
  - (106) Selak, M. A., Armour, S. M., MacKenzie, E. D. et al.: "Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase". *Cancer Cell*, 7, 77-85, 2005.
  - (107) Dahia, P. L., Ross, K. N., Wright, M. E. et al.: "A HIF1alpha regulatory loop links hypoxia and mitochondrial signals in pheochromocytomas". *PLoS Genet*, 1, 72-80, 2005.
  - (108) López-Jiménez, E., Gómez-López, G., Leandro-García, L. J. et al.: "Research Resource: Transcriptional Profiling Reveals Different Pseudohypoxic Signatures in SDHB and VHL-Related Pheochromocytomas". *Mol Endocrinol*.
  - (109) Hao, H. X., Khalimonchuk, O., Schraders, M. et al.: "SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma". *Science*, 325, 1139-1142, 2009.

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

- (110) Bayley, J. P., Kunst, H. P., Cascon, A. et al.: "SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma". *Lancet Oncol*, 11, 366-372.
- (111) Benn, D. E., Giménez-Roqueplo, A. P., Reilly, J. R. et al.: "Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes". *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 827-836, 2006.
- (112) Neumann, H. P., Pawlu, C., Peczkowska, M. et al.: "Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations". *Jama*, 292, 943-951, 2004.
- (113) Ricketts, C. J., Forman, J. R., Rattenbury, E. et al.: "Tumour Risks and Genotype-Phenotype-Proteotype Analysis in 358 Patients with Germline Mutations in SDHB and SDHD". *Hum Mutat*, 2009.
- (114) Schiavi, F., Milne, R. L., Anda, E. et al.: "Are we overestimating the penetrance of mutations in SDHB?". *Hum Mutat*, 31, 761-762.
- (115) Vanharanta, S., Buchta, M., McWhinney, S. R. et al.: "Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma". *Am J Hum Genet*, 74, 153-159, 2004.
- (116) Ricketts, C., Woodward, E. R., Killick, P. et al.: "Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma". *J Natl Cancer Inst*, 100, 1260-1262, 2008.
- (117) Gimm, O., Armanios, M., Dziema, H. et al.: "Somatic and occult germline mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in nonfamilial pheochromocytoma". *Cancer Res*, 60, 6822-6825, 2000.
- (118) Kytola, S., Nord, B., Elder, E. E. et al.: "Alterations of the SDHD gene locus in midgut carcinoids, Merkel cell carcinomas, pheochromocytomas, and abdominal paragangliomas". *Genes Chromosomes Cancer*, 34, 325-332, 2002.
- (119) Lima, J., Teixeira-Gomes, J., Soares, P. et al.: "Germline succinate dehydrogenase subunit D mutation segregating with familial non-RET C cell hyperplasia". *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 4932-4937, 2003.
- (120) Ni, Y., Zbuk, K. M., Sadler, T. et al.: "Germline mutations and variants in the succinate dehydrogenase genes in Cowden and Cowden-like syndromes". *Am J Hum Genet*, 83, 261-268, 2008.
- (121) Cascon, A., Ruiz-Llorente, S., Cebrián, A. et al.: "G12S and H50R variations are polymorphisms in the SDHD gene". *Genes Chromosomes Cancer*, 37, 220-221, 2003.

## Otros síndromes menos frecuentes: feocromocitoma y paraganglioma familiar

- (122) Leube, B., Huber, R., Goecke, T. O. et al.: "SDHD mutation analysis in seven German patients with sporadic carotid body paraganglioma: one novel mutation, no Dutch founder mutation and further evidence that G12S is a polymorphism". *Clin Genet*, 65, 61-63, 2004.
- (123) Giménez-Roqueplo, A. P., Favier, J., Rustin, P. et al.: "Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas". *Cancer Res*, 63, 5615-5621, 2003.
- (124) Cascon, A., Cebrián, A., Pollan, M. et al.: "Succinate dehydrogenase D variants do not constitute a risk factor for developing C cell hyperplasia or sporadic medullary thyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 2127-2130, 2005.
- (125) Pigny, P., Vincent, A., Cardot Bauders, C. et al.: "Paraganglioma after maternal transmission of a succinate dehydrogenase gene mutation". *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 1609-1615, 2008.
- (126) López-Jiménez, E., De Campos, J. M., Kusak, E. M. et al.: "SDHC mutation in an elderly patient without familial antecedents". *Clin Endocrinol (Oxf)*, 69, 906-910, 2008.



# Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer

Javier Benítez Ortiz

## Introducción

El cáncer es un fenómeno generalizado de nuestra sociedad donde factores individuales, genéticos y ambientales contribuyen a incrementar el riesgo de una persona (1). En algunos casos los factores ambientales pesan más que los genéticos (cáncer de pulmón) pero en otros es a la inversa, los factores genéticos son los responsables directos del desarrollo del tumor, como ocurre en los cánceres hereditarios. De todos ellos los mejores conocidos son los factores genéticos gracias a los trabajos epidemiológicos que desde hace varios años se vienen desarrollando. En éstos se ha podido constatar cómo a medida que aumenta el número de miembros en una familia con cáncer, el riesgo para el resto de los familiares se multiplica por dos, por 3 o por más de 5-6 sugiriendo la existencia de un fondo genético común de susceptibilidad al cáncer. Como ejemplo se puede decir que actualmente se estima en un 12% la población femenina donde se acumula el 50% de los cánceres de mama (2), por ello, la identificación de este subgrupo de mujeres es una tarea fundamental al objeto de aplicar las medidas preventivas adecuadas para evitar el desarrollo del tumor, o en su defecto diagnosticarlo precozmente.

## Diferentes clases de genes de susceptibilidad al cáncer

Actualmente sabemos que el cáncer tiene una arquitectura genética compleja. Un 80% de los casos se pueden considerar como esporádicos y sus bases genéticas obedecen al de una enfermedad compleja donde se necesitan de múltiples genes (modelo poligénico) para desarrollar la enfermedad. Estos genes confieren un pequeño riesgo genético a nivel individual pero al ser muy frecuentes en la población, van a tener un importante peso específico. Los genes de baja susceptibilidad (LPG) como así se les llama se mueven en unos riesgos relativos (OR) menores de 1,5 e incluso los datos actuales indican que muy pocos de ellos superan el 1,3. Esto quiere decir que si en condiciones normales una mujer tiene un 10% de probabilidades de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de su vida, uno de estos genes lo incrementa en 1,3, es decir, en un 13%. Estas variantes de susceptibilidad son muy frecuentes entre la población general (frecuencia alélica superior al 10%) y se les conoce como variantes

## Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer

comunes. Los estudios de todo el genoma en busca de estas variantes han dado un fuerte impulso al conocimiento de estos genes (3).

Alrededor de un 15% de los cánceres se les considera de agregación familiar. Son familias en las que hay más de un miembro afectado, aunque con edades diagnósticas elevadas. Estos casos no pueden considerarse como hereditarios pero tampoco se ajustan al concepto de cáncer esporádico. Las bases genéticas son un poco más complicadas y aunque se acepta que son debidas a genes de baja susceptibilidad, cuyos OR serían algo mayores, en torno a 2 aunque tampoco se excluye la existencia de algún gen de mayor peso junto con otros de baja susceptibilidad para explicar esa agregación. La frecuencia en la población general de los alelos de riesgo en estas familias es menor que en los casos esporádicos (<2%) y se les conoce como variantes raras (4).

Finalmente hay un pequeño grupo de casos que se consideran como hereditarios y se deben a mutaciones en genes concretos. Estos casos constituyen un 5% de las familias con cáncer y presentan una serie de características que les hacen fácilmente identificables. Se presentan en familias con varios miembros afectados por el mismo tipo de tumor, siguen un patrón de herencia dominante, monogénico, y la mutación en uno de estos genes confiere un alto riesgo para desarrollar el cáncer. El cáncer de mama es un buen ejemplo ya que se conocen 2 genes, el gen *BRCA1* identificado en 1995 y el gen *BRCA2* identificado un par de años después que explican un porcentaje de familias con cáncer de mama. Lo mismo ocurre con el cáncer de colon no polipósico donde tres genes, *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* explicarían el 65% de las familias con cáncer de colon, o el protooncogen *RET* que es responsable de la mayoría de las familias con el síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN) de tipo 2. A las variantes que confieren esta susceptibilidad se les conoce como variantes raras de alta susceptibilidad (HPG) y aunque su efecto es muy severo, su frecuencia alélica en la población es muy pequeña, <0,1% (3, 4) (Tabla 1).

La identificación de estos genes es una tarea compleja pero en los últimos 5 años han experimentado un extraordinario avance gracias a las nuevas tecnologías de análisis masivo que están contribuyendo en buena medida a definir lo que puede ser el perfil de susceptibilidad al cáncer hereditario.

## Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer

| Tabla 1. Diferentes tipos de genes de susceptibilidad |                                           |                                      |                      |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|
|                                                       | Raros, HR(a)                              | Raros LR (b)                         | Comunes LR           |
| Genes                                                 | <i>BRCA1, BRCA2, APC, MLH1, RET, CDH1</i> | <i>ATM, BRIP1, PALB2, MYH, CHEK2</i> | Alrededor de 100     |
| MAF                                                   | Rara, <0,1%                               | Rara, <2%                            | Común, >10%          |
| Riesgo cáncer (OR)                                    | >10                                       | >2                                   | <1,5                 |
| Riesgo poblacional                                    | Pequeño                                   | Pequeño                              | Alto                 |
| Estrategia para identificación                        | Linkage, ultrasecuenciación               | Genes candidatos                     | Estudio caso control |

OR: se refiere al riesgo relativo.

<sup>a</sup> HR: *high risk*, alto riesgo.

<sup>b</sup> LR: *low risk*, bajo riesgo.

MAF: *minor allele frequency*.

### Identificación de variantes raras de alta susceptibilidad

En general todos los genes de alta susceptibilidad al cáncer sólo explican un porcentaje de las familias afectadas por ese tipo de tumor. *BRCA1* y *BRCA2* son los dos principales genes de alta susceptibilidad que explican un 25% de las familias con cáncer de mama y ovario. En el resto, hasta un 75%, no se conocen las bases genéticas del cáncer. Lo mismo ocurre con el protooncogen *RET* que explica el 95% de las familias MEN2A, o el gen *PTEN* que explica el 80% de las familias con síndrome de Cowden. Por ello uno de los principales objetivos es descifrar las causas genéticas asociadas al resto de las familias sin mutación en esos genes al objeto de mejorar el consejo genético en las mismas y poder aplicar las medidas preventivas correspondientes. En este sentido, los estudios de ligamiento a través del genoma constituyen una de las principales estrategias que se ha venido siguiendo hasta el momento ya que durante años dieron su fruto en la localización de diferentes genes responsables de enfermedades monogénicas.

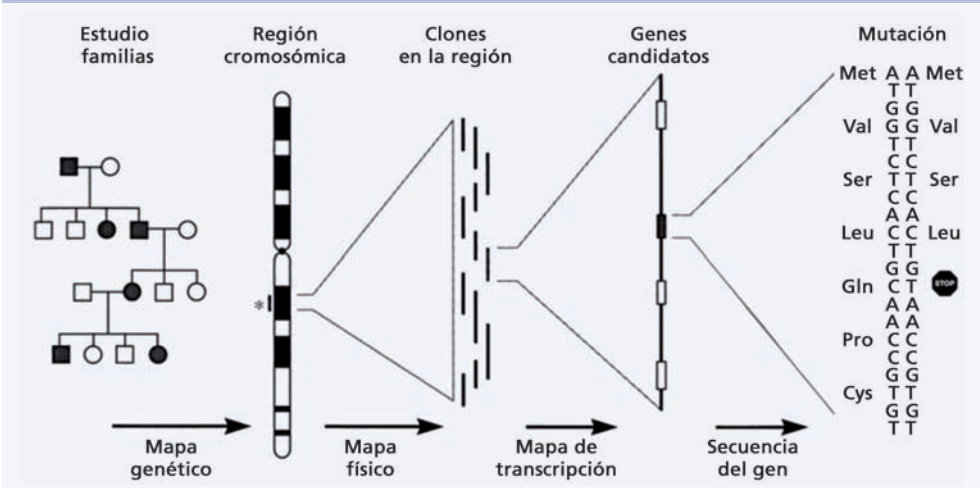
Los estudios de ligamiento se basan en analizar el genoma con marcadores moleculares que se extienden a lo largo de todo el ADN cubriéndolo cada pocas bases. Estos marcadores pueden ser microsatélites generalmente en número de 300-500 (1 microsatélite cada 10 megabases) o mas recientemente se han incorporado los *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) que son cambios puntuales de bases y son extraordinariamente frecuentes en el genoma. Ac-

## Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer

tualmente hay paneles de 6.000 SNPs que lo cubren por completo multiplicando la densidad por 10 ó 20, es decir, un SNP/500Kb. Estos estudios se realizan en familias que presentan varios miembros afectados por la enfermedad y el objetivo es encontrar regiones comunes entre los miembros afectados que compartan los mismos marcadores mientras que los no afectados van a presentar marcadores diferentes. La región así definida puede considerarse como una región candidata a contener un gen que estaría alterado en los miembros afectados (por eso los marcadores alrededor del gen serían los mismos) y que no estaría alterado en los miembros sanos. Una vez identificada la región se buscan en las bases de datos qué genes se encuentran en dicha región, cual es su función y aquellos genes que pudieran tener un papel en el desarrollo tumoral se secuencian buscando una mutación que explique la enfermedad en esa familia y en otras (5) (Figura 1).

Aunque este tipo de estudios ha tenido mucho éxito en la identificación de genes responsables de enfermedades genéticas, durante los últimos años ha fallado en la búsqueda de nuevos genes responsables de síndromes de cáncer familiar por diferentes motivos: por tratarse de enfermedades heterogéneas como ocurre en el caso del cáncer de mama donde no existe un fenotipo uniforme y concreto en las familias y por ello es posible que se mezclen familias

Figura 1. Flujo de los estudios de ligamiento a través del genoma. Desde la selección de las familias hasta la identificación del gen.



## Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer

con un fenotipo aparentemente similar cuando en realidad son familias que pueden explicarse por mutación en diferentes genes. También puede ser debido a que son enfermedades donde es difícil encontrar afectados vivos de generaciones previas por haber fallecido la mayoría, como es el caso de cáncer de colon. También porque la enfermedad sea poco frecuente y no haya un número suficiente de familias sin mutación en los genes conocidos, como ocurriría en el síndrome MEN2A, o porque los tamaños de las regiones candidatas son muy grandes, contienen muchos genes y no se pueden estudiar todos ellos en profundidad con técnicas convencionales. Además de lo anterior, no se puede descartar que muchas de estas familias puedan explicarse en base a un modelo poligénico y no monogénico, dado que los criterios para considerar a una familia como hereditaria se han ido volviendo más laxos a medida que la tecnología de estudios genéticos se ha ido extendiendo a los laboratorios de análisis.

### Identificación de variantes raras de baja susceptibilidad

Este grupo de variantes presentan una baja frecuencia en la población general ( $<2\%$ ) y se identifican principalmente mediante análisis de genes candidatos o de vías génicas que pudieran estar relacionadas con la enfermedad objeto de estudio. Aunque están más representadas en casos familiares o de agregación, no segregan con la enfermedad como ocurre con los genes de alta susceptibilidad debido posiblemente al componente poligénico que le acompaña.

La estrategia consiste en secuenciar los genes de interés y posteriormente comprobar si los cambios identificados son más frecuentes en casos que en controles. Si esta diferencia es estadísticamente significativa las evidencias de estar ante un gen de baja susceptibilidad son importantes. Esta aproximación se analizará posteriormente. La vía de reparación homóloga a la que pertenecen *BRCA1* y *BRCA2* ha sido una de las primeras estudiadas y de hecho los genes *ATM* y *CHEK2* fueron los primeros en asociarse a un mayor riesgo al desarrollo de cáncer de mama con unos  $OR > 2$  (6, 7). En estos casos es una variante concreta del gen y no mutaciones a lo largo del mismo, la que se asocia a un mayor riesgo. Otro ejemplo es la vía de Fanconi que ha sido una de las más estudiadas, ya que en el 2002 se demostró que uno de los genes de la vía de Fanconi, el *FANCD1* era en realidad el gen *BRCA2*. Este hecho hizo que se estudiara el

## Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer

resto de los genes de la vía de Fanconi para conocer si alguno de ellos era también un gen de susceptibilidad al cáncer (8). La Anemia de Fanconi es una enfermedad recesiva asociada a una severa anemia y una tendencia a desarrollar leucemias y linfomas. Actualmente se conocen 14 genes diferentes que pueden dar lugar a una Anemia de Fanconi (AF). El análisis detallado de los mismos ha mostrado que tres de estos genes contribuyen a su vez al desarrollo del cáncer de mama. El gen *BRIP1* que interactúa con *BRCA1* y el gen *PALB2* que interactúa con *BRCA2*, son dos genes que confieren un riesgo superior a 2 e inferior a 3 en sus portadores (9, 10). Por otro lado se identificó muy recientemente un tercer gen, *RAD51D* que es el gen número 14 de la AF (*FANCO*), que puede considerarse como un gen de alta susceptibilidad (como *BRCA1* y *BRCA2*) ya que segrega con la enfermedad en las familias portadoras. Este gen explicaría un 1-2% de las familias BRCAx con cáncer de mama y ovario (11).

Fuera del cáncer de mama los estudios identificando este tipo de genes son escasos, aunque en la Poliposis de colon familiar, un tipo de cáncer debido a mutación en el gen *APC*, se ha descrito una variante que está presente en un 6% de la población judía Ashkenazi y que confiere un OR de 2 al desarrollo de adenomas y de cáncer de colon (12). También el gen *MYH* conocido como *MUTYH*, un gen perteneciente a la ruta BER (*base excision repair gene*), representa un ejemplo de gen responsable de cáncer de colon no polipósico (HNPCC) cuando se encuentran mutadas las dos copias (13). Cuando está sólo en heterocigosis no existe un riesgo al desarrollo de cáncer mientras que con los dos alelos mutados se comporta como los genes del cáncer no polipósico, es decir como causante directo de la enfermedad. Esta es una de las características de alguna de las variantes raras que se encuentran en *PALB2*, *BRIP1*, *ATM* o *MYH*, el distinto comportamiento cuando sólo uno de los alelos está mutado (variante rara) o cuando están los dos alelos alterados (comportamiento monogénico).

## Variantes comunes. Estudios caso control mediante tecnología de "high throughput"

Durante muchos años se ha especulado que los polimorfismos genéticos contribuirían a la susceptibilidad al cáncer. Sin embargo, hasta hace muy poco no ha habido evidencias sólidas de que esto era así y ha sido posible gracias a la incorporación de las nuevas tecnologías.

## Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer

Clásicamente los estudios de asociación buscando polimorfismos de riesgo se realizaban seleccionando al gen candidato objeto de estudio y un polimorfismo concreto del gen, generalmente un polimorfismo que diera lugar a un cambio de amino ácido; posteriormente se cogía un grupo de casos y un grupo de controles y se estudiaba el polimorfismo para ver cuán frecuente era el polimorfismo en cada uno de los grupos y finalmente se hacía un estudio estadístico para ver si las diferencias que se encontraban eran estadísticamente significativas. Sin embargo, y a pesar de los cientos de estudios que se desarrollaron en los pasados 20 años muy pocos de ellos se pudieron replicar por otros grupos, y no sólo replicar sino que en muchas ocasiones se obtenían resultados contradictorios. Hoy día sabemos que esto es debido a los tamaños muestrales que se analizaban. Para obtener  $OR < 1,5$  se necesitan tamaños muestrales muy grandes que aseguren que los resultados que se obtienen no se deben al azar. Por ello y con esta filosofía surgieron los consorcios, grupos de trabajo colaborativos que permitían recoger miles de casos y miles de controles al objeto de evitar estos problemas y replicar todas las variantes susceptibles a ser consideradas como variantes de riesgo. Por otro lado en el año 2001 se descifró el genoma humano, un proyecto que ha tenido enorme trascendencia en el estudio de las enfermedades complejas. El proyecto Genoma Humano (GH) puso de manifiesto que nuestro genoma era muy polimórfico y que esos polimorfismos se debían a cambios de una sola base que podía afectar tanto a zona codificante como no codificante. Hay mas de 10 millones de SNPs distribuidos por el genoma y alguno de ellos son los responsables de las diferencias interraciales, de la mayor o menor susceptibilidad a desarrollar determinadas enfermedades (entre ellas el cáncer), o a la mejor o peor respuesta al tratamiento (farmacogenética). Por otro lado el proyecto GH fue posible gracias al importante desarrollo tecnológico que ha seguido potenciándose durante los pasados años en los que se ha vivido también una explosión tecnológica que ha permitido abordar por primera vez el estudio de las enfermedades complejas o multifactoriales. En estos momentos es posible estudiar no sólo un SNP sino varios SNPs al mismo tiempo, cientos, miles o como ocurre en estos momentos mas de 1 millón de SNPs al mismo tiempo cubriendo la práctica totalidad del genoma (14) (Tabla 2). La incorporación y la combinación de estos aspectos, los consorcios y las nuevas tecnologías es lo que ha permitido ir identificando con total solidez variantes comunes de suscepti-

## Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer

Tabla 2. Plataformas de genotipación actualmente usadas

| Plataforma        | Ensayo <sup>a</sup> | Número de SNPs <sup>b</sup> | Muestras/plato <sup>c</sup> |
|-------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Taqman            | Libre               | 1                           | 384                         |
| Sequenom          | Libre               | 36                          | 384                         |
| SNPlex            | Libre               | 48                          | 384                         |
| Illumina GG*      | Libre               | 1.536                       | 96                          |
| Illumina Infinium | Predeterminado      | 1.000.000                   | 8                           |
| Illumina iPlex    | Libre               | 200.000                     | 12                          |
| Affimetrix        | Predeterminado      | 960.000                     | 1                           |

GG refiere a *Golden Gate*.

<sup>a</sup> Ensayo libre significa que el investigador selecciona los SNPs a genotipar.

<sup>b</sup> Máximo número de SNPs genotipado en una sola reacción.

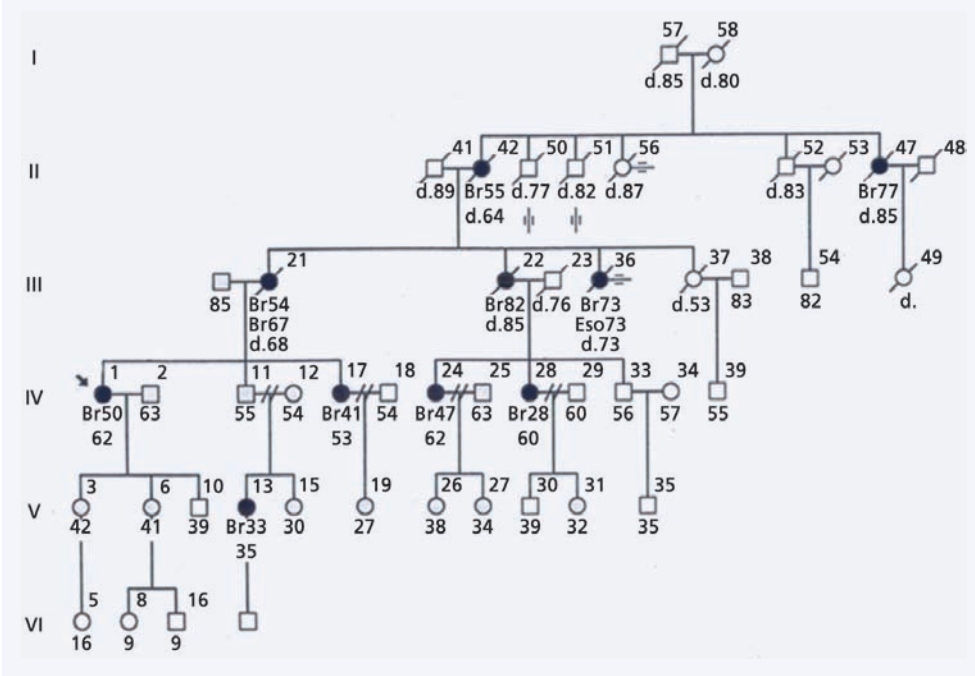
<sup>c</sup> Máximo número de muestras genotipadas en un único plato.

bilidad a diferentes cánceres, bien estudiando vías completas de genes con funciones específicas (vía de reparación homóloga, o vía de apoptosis...) o bien estudiando el genoma completo en lo que se ha dado en llamar *Genome Wide Association Studies* (GWAS). La avalancha de este tipo de estudios ha sido extraordinaria y en estos momentos su aplicación es múltiple, no sólo para el cáncer sino al resto de las enfermedades complejas. Hay publicados cerca de 1.000 GWAS correspondientes a 170 enfermedades genéticas y se han desarrollado herramientas bioinformáticas que permiten el análisis de los miles de datos que se generan de una manera rigurosa y que están ayudando a descifrar poco a poco las bases genéticas de cada una de estas enfermedades.

Con respecto al cáncer, los GWAS han permitido detectar un centenar de genes de baja susceptibilidad no sólo en los cánceres más frecuentes (mama, colon, próstata, pulmón) sino también en una amplia colección de tumores menos comunes (3, 15). Con respecto a los genes, próstata es el tumor con un mayor número de genes identificados hasta el momento (>20) mientras que en pulmón sólo se han descrito tres genes poniendo de manifiesto la importante influencia que tienen los factores exógenos en el desarrollo de este tipo de tumor (Figura 2). En todos los casos excepto en tiroides y testículo, los OR obtenidos con los SNPs de riesgo son inferiores a 1,5 y la mayoría se mueven en rangos en torno a 1,1 indicando que debe existir un número de LPG mayor de lo esperado. Este hecho nos hablaría

## Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer

Figura 2. Familia con cáncer de mama a lo largo de varias generaciones pero que no presenta mutación en ninguno de los dos genes conocidos, *BRCA1* y *BRCA2*. Posiblemente se deba a mutación en otro gen hasta el momento desconocido.



de la gran complejidad genética de las enfermedades multifactoriales en general y del cáncer en particular. Por otro lado estos genes están empezando a explicar parte del riesgo familiar que pueden conferir, confirmando la hipótesis de que una gran parte de las familias con cáncer pueden explicarse en base a un modelo poligénico, posiblemente con un gen mayor confiriendo un OR superior a dos-tres, y un conjunto de LPG. Los datos estimados muestran que los 18 genes identificados en cáncer de mama explicarían un 8% del riesgo de cancer familiar mientras que los >20 genes de próstata explicarían cerca de un 30% del riesgo de cáncer familiar (15). Es indudable que nuevos GWAS basados en otras estrategias pueden ir incrementando estos porcentajes que a medio plazo contribuirán a definir el riesgo individual en familias de alto riesgo.

## Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer

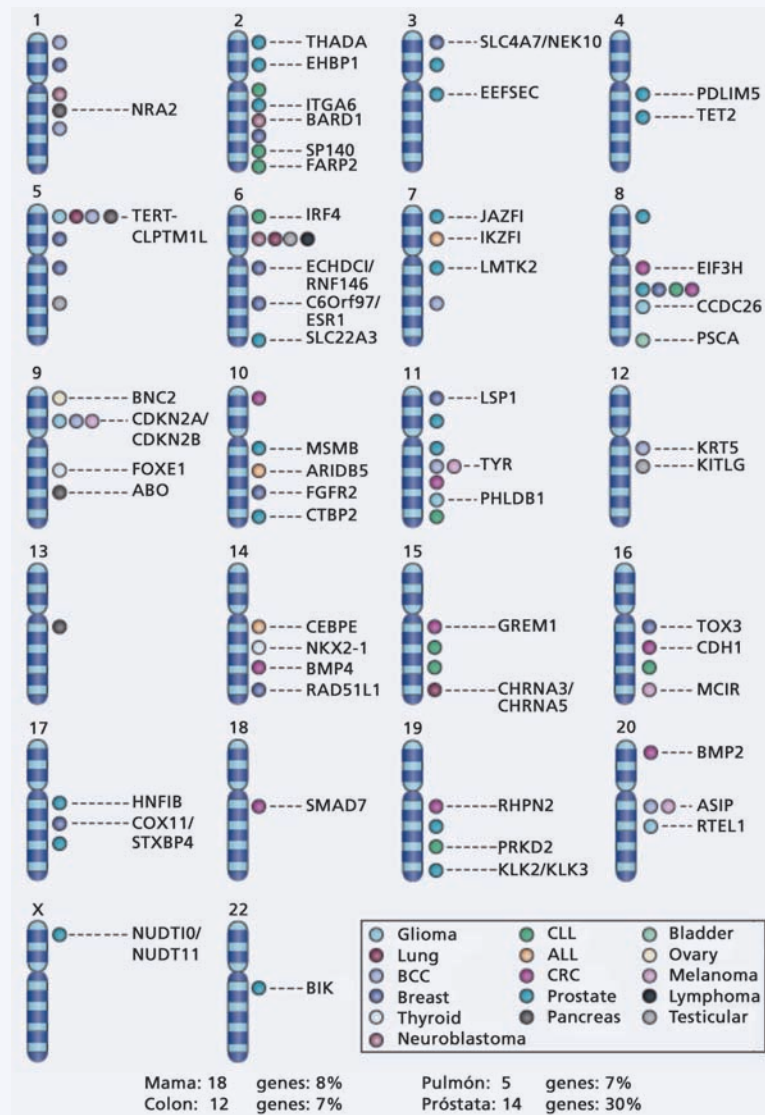
### Variantes raras de alta susceptibilidad: secuenciación masiva

Los estudios de ligamiento están mostrando ser poco efectivos para seguir descifrando los genes de alta susceptibilidad tanto en cánceres con genes previamente identificados pero que no explican el 100% de los casos (mama o colon), como en tumores en los que todavía no se han identificado ningún gen de susceptibilidad a pesar de encontrarse familias en las que se acumulan varios miembros con el mismo tipo de cáncer (pulmón). Los modelos poligénicos sólo explican una parte, pero hay otras familias que siguen un patrón claramente dominante con múltiples miembros afectados por el mismo tipo de tumor y que claramente no pueden explicarse en base a un modelo poligénico (Figura 3).

Las nuevas técnicas de secuenciación masiva han venido a solventar esta laguna que existe al permitir explorar el ADN de esas familias e identificar todas aquellas variantes que pueden ser candidatas a ser el gen buscado. La secuenciación masiva es una técnica que se basa en fragmentar el genoma en millones de fragmentos de pequeño tamaño (50-100 bases), capturar los fragmentos pertenecientes a los exones de los genes o simplemente a los genes incluyendo exones e intrones, secuenciar esos miles de fragmentos y posteriormente ensamblarlos en un continuo donde se pueda leer de forma ordenada el genoma o el exoma y analizar si existen mutaciones, pequeñas delecciones, inserciones o grandes reestructuraciones que expliquen la susceptibilidad al cáncer en la familia (16). Aunque esta tecnología está en una fase incipiente va a revolucionar la identificación de genes asociados a patologías bien sea secuenciando las regiones de interés encontradas en los estudios de ligamiento o bien secuenciando directamente todo el genoma de los miembros afectados de una familia. En el primer caso, estudios de ligamiento, uno de los mayores problemas además de la heterogeneidad genética de las familias es el tamaño de las regiones identificadas que se mueven en un rango de 5 a 20 Mb y pueden llegar a contener más de un centenar de genes. La selección del gen o genes más interesantes para ser secuenciados es pues subjetiva aunque basada siempre en la función de los posibles candidatos. Pero esto implica que más del 95% de los genes localizados en una región se quedan sin analizar por falta de tiempo y de dinero. En esta situación, la secuenciación masiva puede ser una excelente alternativa. En un reciente estudio utilizamos la secuencia-

## Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer

Figura 3. Variantes comunes identificadas en diferentes tipos de cáncer. Muchas de estas variantes se encuentran en genes concretos pero otras se encuentran en regiones vacías del genoma. A la derecha se encuentran los cuatro tumores mas frecuentes con los genes hasta ahora asociados a ellos y la contribución al riesgo familiar.



## Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer

ción masiva para analizar dos regiones identificadas en familias con cáncer de mama. Las regiones contenían 150 genes y el análisis por secuenciación llevó poco más de tres meses. Desafortunadamente se trabajaba con secuenciadores de primera generación y con herramientas de análisis muy primitivas que no detectaban pequeñas delecciones o inserciones y no pudimos concluir nada acerca del posible gen responsable en esas familias. Sin embargo la principal conclusión fue que esa era la estrategia adecuada cuando se trabaja con familias muy homogéneas desde el punto de vista genético y fenotípico (17).

Con respecto al análisis completo de miembros familiares afectados por el tumor, el cáncer de páncreas familiar ha sido el primer y último ejemplo hasta el momento de lo interesante y útil que puede llegar a ser esta alternativa. Mediante esta aproximación se realizó un estudio en una familia con cáncer de páncreas secuenciando todo el exoma de dos miembros con cáncer. Después de diferentes filtrados de las variantes encontradas para eliminar todas aquellas que pudieran ser falsos positivos, los investigadores llegaron a detectar una alteración en un gen, *PALB2*, que había sido descrito recientemente como un gen de susceptibilidad al cáncer de mama. Este era un gen que podía ser un buen candidato y por ello se amplió el estudio a un conjunto de 100 *probandi* de familias con cáncer de páncreas encontrando que este gen estaba alterado en un 3% de las familias (18).

En estos momentos existen varios proyectos en marcha en los que se analizan familias con muchos miembros afectados de distintos cánceres, principalmente de mama, estudiando el exoma (la región codificante de todos los genes) completo. Uno de los principales problemas hasta el momento que está frenando el desarrollo de estos proyectos es el almacenamiento de los datos ya que se necesitan gran número de *terabytes* para guardar la información que se va generando. Por otro lado las herramientas bioinformáticas de análisis que se necesitan son nuevas y están en pleno desarrollo. Hay que alinear las secuencias que se generan; hay que identificar los cambios en las secuencias comparándolos con la secuencia de referencia; hay que eliminar los falsos positivos; hay que cruzar los datos obtenidos con las variantes descritas en las bases de datos, y en definitiva hay que partir de 150.000 variantes para a través de esos filtrados llegar a media docena de SNPs o genes candidatos. Este es un trabajo duro pero afortunadamente ya están surgiendo diferentes programas bioinformáticos que permiten realizar estos análisis con una gran fiabilidad y rapidez.

## Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer

Las aplicaciones de esta tecnología se extienden no sólo a la búsqueda de nuevos genes en síndromes de cáncer familiar, sino también a los genes responsables de tumores raros o bien a la respuesta farmacológica ante determinados tratamientos. Así mismo se contempla un próximo paso de aplicación clínica directa investigando todos aquellos genes responsables de enfermedades heterogéneas desde el punto de vista genético o genes responsables de la posible respuesta ante un determinado fármaco, buscando mutaciones que en el primer caso serían diagnósticas y en el segundo marcarían la pauta de tratamiento a seguir. Los próximos años se va a tener acceso a una información masiva que bien canalizada puede cambiar el futuro de la Medicina.

### Bibliografía

- (1) Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K. et al.: "Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland". *N Engl J Med*, 343, 78-85, 2000.
- (2) Pharoah, P. D., Antoniou, A., Bobrow, M. et al.: "Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention". *Nat Genet*, 31, 33-36, 2002.
- (3) Fletcher, O. y Houlston, R. S.: "Architecture of inherited susceptibility to common cancer". *Nat Rev Cancer*, 10, 353-361, 2010.
- (4) Stratton, M. R. y Rahman, N.: "The emerging landscape of breast cancer susceptibility". *Nat Genet*, 40, 17-22, 2008.
- (5) Rosa-Rosa, J. M., Pita, G., Urioste, M. et al.: "Genome-wide linkage scan reveals three putative breast-cancer-susceptibility loci". *Am J Hum Genet*, 84, 115-122, 2009.
- (6) Renwick, A., Thompson, D., Seal, S. et al.: "ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles". *Nat Genet*, 38, 873-875, 2006.
- (7) Meijers-Heijboer, H., Van den Ouweland, A., Klijn, J. et al.: "Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(\*)1100delC in non-carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations". *Nat Genet*, 31, 55-59, 2002.
- (8) García, M. J., Fernández, V., Osorio, A. et al.: "Mutational analysis of FANCL, FANCM and the recently identified FANCI suggests that among the 13 known Fanconi Anemia genes, only FANCD1/BRCA2 plays a

## Las nuevas tecnologías de análisis masivo aplicadas a la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer

- major role in high-risk breast cancer predisposition". *Carcinogenesis*, 30, 1898-1902, 2009.
- (9) Seal, S., Thompson, D., Renwick, A. et al.: "Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles". *Nat Genet*, 38, 1239-1241, 2006.
  - (10) Rahman, N., Seal, S., Thompson, D. et al.: "PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene". *Nat Genet*, 39, 165-167, 2007
  - (11) Meindl, A., Hellebrand, H., Wiek, C. et al.: "Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene". *Nat Genet*, 42, 410-414, 2010.
  - (12) Laken, S. J., Petersen, G. M., Gruber, S. B. et al.: "Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC". *Nat Genet*, 17, 79-83, 1997.
  - (13) Al-Tassan, N., Chmiel, N. H., Maynard, J. et al.: "Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors". *Nat Genet*, 30, 227-232, 2002.
  - (14) Milne, R. L. y Benítez, J.: "Current strategies in the search for low penetrance genes in cancer". *Histol Histopathol*, 23, 507-514, 2008.
  - (15) Varghese, J. S. y Easton, D. F.: "Genome-wide association studies in common cancers-what have we learnt?". *Curr Opin Genet Dev*, 20, 201-209, 2010.
  - (16) Tucker, T., Marra, M. y Friedman, J. M.: "Massively parallel sequencing: the next big thing in genetic medicine". *Am J Hum Genet*, 85, 142-154, 2009.
  - (17) Rosa-Rosa, J. M., Gracia-Aznárez, F. J., Hodges, E. et al.: "Deep sequencing of target linkage assay-identified regions in familial breast cancer: methods, analysis pipeline and troubleshooting". *PLoS One*, 5, e9976, 2010.
  - (18) Jones, S., Hruban, R. H., Kamiyama, M. et al.: "Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene". *Science*, 324, 217, 2009.

# Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

Ana de Lara González

## Introducción

El mayor conocimiento de las bases moleculares del cáncer ha permitido la terapia dirigida a dianas moleculares específicas. De forma similar la identificación de marcadores biológicos favorece un diagnóstico más preciso y la estratificación de los pacientes de acuerdo a su pronóstico.

La terapia diana ideal sería aquella molécula que actúe frente al fenotipo maligno y por lo tanto tenga escasa actividad en tejidos sanos; cuyo efecto biológico pueda ser medido y reproducido en muestras clínicas; cuya actividad esté claramente relacionada con uno o varios efectos clínicos en aquellos pacientes con tumores que expresen la diana molecular, y con escasa respuesta en aquellos que no la expresen; que exista un número significativo de pacientes con cáncer que sobreexpresen la diana; y que posea un buen perfil de toxicidad tanto usados en monoterapia como en combinación con otros agentes quimioterápicos.

El descubrimiento de que la castración quirúrgica ovárica en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico mejoraba el pronóstico en un tercio de las mismas fue descrito por primera vez en la segunda mitad del siglo XIX (1, 2). Rápidamente la castración hormonal se convirtió en el estándar de tratamiento para el cáncer de mama. Este tratamiento incluía la ooforectomía, la irradiación de los ovarios, la adrenalectomía y la hipofisectomía (3). Todo esto llevaba consigo un aumento de la morbilidad y mortalidad asociadas al tratamiento. Por eso se hizo totalmente necesario encontrar un marcador predictivo de respuesta que permitiese seleccionar a ese tercio de mujeres que se iban a beneficiar de esta terapia agresiva y radical. La identificación del receptor de estrógenos (RE) y el desarrollo de una prueba capaz de predecir la respuesta del paciente al tratamiento hormonal constituyen la primera terapia diana en el tratamiento del cáncer. El RE se convirtió en la diana de nuevos fármacos para el tratamiento y la prevención del cáncer de mama. Fue, con el desarrollo del Tamoxifeno, cuando se obtuvo una nueva terapia dirigida a las mujeres con cáncer de mama que expresaban RE y que era tan eficaz como cualquier otra intervención hormonal y mucho más segura (4).

Después de la introducción del tratamiento hormonal tuvieron que pasar cerca de 30 años para que fuera desarrollado un nuevo tratamiento contra una diana molecular que tuviera las mismas implicaciones que tuvo para los tumores sólidos el descubrimiento del Tamoxifeno. A mediados de 1980 fue descu-

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

bierto el gen *HER-2* (*c-erb B2*) y su proteína correspondiente y la asociación de los mismos a un mal pronóstico. Este hecho proporcionó a los investigadores un nuevo marcador para el tratamiento del cáncer de mama (5). El Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, fue diseñado y aprobado inicialmente para tratar a pacientes con cáncer de mama metastásico que fueran resistentes al tratamiento con dos líneas previas de quimioterapia (6) y que sobreexpresaban el Erb-2/HER-2 (lo cual corresponde aproximadamente a un 30% de las pacientes). Un problema que surgió tras su aprobación fue la necesidad de desarrollar un test fiable y accesible a toda la comunidad oncológica capaz de determinar el estado del Erb-2/HER-2. Dicho test fue posible, tras el desarrollo de un método en parafina que determinaba el estado HER-2, y su posterior confirmación, en los casos dudosos, con técnicas de hibridación in situ (FISH, SISH) (7-10). Hecho que ha permitido que el tratamiento con trastuzumab se haya convertido en un pilar básico para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama HER-2 positivas (11-13).

Estos dos hechos cambiaron la práctica clínica proporcionando grandes avances en el tratamiento de estos pacientes y ha constituido la base del tratamiento diana en los tumores sólidos.

Los tratamientos diana en oncología han sido y siguen siendo el mayor estímulo para la investigación. En los próximos años, al igual que en los años anteriores, vamos a asistir a la aprobación y entrada en el mercado de numerosos tratamientos dirigidos contra una o varias dianas moleculares. Estos tratamientos vendrán acompañados de pruebas diagnósticas que van a conseguir “personalizar” el tratamiento, las dosis, la vía de administración y los posibles efectos secundarios para cada paciente. Así encontraremos soluciones no sólo para el cáncer hereditario, sino también para el esporádico que constituye el mayor número de pacientes y al que nos enfrentamos cada día en la práctica clínica.

En este capítulo se pretende hacer un repaso de las principales terapias diana dirigidas frente a dianas moleculares y sus principales indicaciones terapéuticas, diagnósticas y pronósticas en el tratamiento de tumores sólidos.

## Cáncer de mama

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer en Estados Unidos y Europa occidental.

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

Hoy en día está ampliamente aceptado que el cáncer de mama es una enfermedad clínicamente diferente en cada individuo, con una historia natural diferente y con opciones de tratamiento diferentes. Desde una perspectiva clínica las características del tumor más importantes son la expresión de receptores hormonales (RE y receptores de progesterona, RP) y el estado del HER2, que se encuentra amplificado en un 25% de los cánceres invasivos. Pero dentro de estas generalidades se pueden distinguir algunos subtipos con un comportamiento especial que requieren definir aún mejor sus características moleculares.

Las mujeres portadoras de mutación en los genes *BRCA1* o *BRCA2* (*BRCA1/2*) tienen más riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario (56%-84%) (14). Los cánceres asociados a mutación en *BRCA1* son normalmente triples negativos, es decir RE, RP, y rHER2/neu negativos; mientras que los cánceres esporádicos y los asociados a mutación en *BRCA2* son con más frecuencia positivos para los receptores hormonales. Estas diferencias tienen implicaciones a la hora de escoger el tratamiento sistémico más adecuado para cada paciente, así una portadora de *BRCA1* no recibirá tratamiento hormonal y sí tratamiento con quimioterapia.

Los genes *BRCA1/2* están involucrados en la reparación de la doble cadena de ADN, por esto los agentes quimioterápicos que dañan el ADN serían más efectivos en estos pacientes, aunque también podrían ser más tóxicos. Estudios preclínicos llevados a cabo en células con mutaciones en *BRCA1/2* sugieren que efectivamente estas células serían más sensibles a la acción de estos agentes, como el Cisplatino, la Carboplatino y la Mitomicina C. Estas drogas ocasionan un daño en el ADN que sólo se puede reparar en presencia de genes *BRCA1/2* funcionantes. De la misma manera se ha demostrado que otros agentes, como los activos en la fase del huso (Taxanos) son menos efectivos en este tipo de células (15). Un estudio retrospectivo (16), y un pequeño estudio prospectivo (17), sugieren una alta tasa de respuestas a la cisplatina (superiores al 90%) en portadoras de mutación *BRCA1/2* cuando se administra como tratamiento neoadyuvante. Nuevos estudios que están realizándose en este momento y que incluyen la comparación directa entre un Taxano (Docetaxel) y el Cisplatino van a aportar nuevos datos a estos resultados preliminares. En cuanto a los efectos secundarios no se han encontrados diferencias en este tipo de pacientes.

También se están llevando a cabo estudios con tratamientos dirigidos frente a dianas moleculares. A diferencia de *BRCA1/2*, que son activos en la repa-

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

ración de la doble cadena de ADN, *PARP* (poliadenosin difosfato-ribosa polimerasa), es activo reparando la cadena única por excisiones de bases. En teoría inhibiendo este mecanismo de reparación en células ya deficientes de otro mecanismo de reparación, células con mutaciones en *BRCA1/2*, se causaría la muerte de la célula. Ya existen estudios in vitro que demuestran que la inhibición de *PARP* causa la muerte a células con *BRCA1/2* inactivos y no la causa en aquellas con *BRCA1/2* funcionantes (18, 19). En un estudio de fase I publicado en 2009, se demostró que Olaparib, un inhibidor de *PARP* oral, consiguió respuestas objetivas en 19 pacientes que eran portadores de mutaciones en *BRCA1/2* y que tenían cáncer de mama, ovario o próstata, y en 3 consiguió estabilizar la enfermedad, con un aceptable perfil de toxicidad. En el resto de las pacientes no portadoras de la mutación los resultados no fueron favorables (20).

*PARP* también es utilizado por las células para reparar el daño causado por la quimioterapia. Así fármacos que inhiban este mecanismo conseguirán que estas células sean más sensibles al tratamiento con quimioterapia. Un ensayo pequeño de fase II, demostró que añadiendo inhibidores de *PARP* al tratamiento convencional con quimioterapia, se mejoraba el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia en mujeres triple negativas (21). Estos resultados se están intentando confirmar en otro estudio con un mayor número de pacientes.

## Cáncer del tracto gastrointestinal

### Cáncer de estómago

El cáncer gástrico se diagnostica habitualmente en estadios avanzados cuando ya es una enfermedad incurable, por lo que se están centrando todos los esfuerzos para encontrar fármacos seguros y efectivos para estos pacientes.

El receptor de membrana *HER2/neu* pertenece a una familia de 4 receptores transmembrana tirosina-cinasa que median en el crecimiento celular. El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal diseñado para bloquear el receptor *HER2*. Fue aprobado en 1998 como tratamiento de primera línea para pacientes *HER2* positivas con cáncer de mama metastásico (22). Actualmente existen 3 estudios que han demostrado que también mejora la progresión libre de enfer-

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

medad y la supervivencia global, combinado con la terapéutica estándar y de forma adyuvante en pacientes HER2 positivas con cáncer de mama (23-25).

Recientemente se han publicado los resultados definitivos del ensayo ToGA que compara el tratamiento con Trastuzumab y quimioterapia (Capacitabina + Cisplatino o 5-FU + Cisplatino) *versus* tratamiento únicamente con quimioterapia para los pacientes HER2-positivos con cáncer gástrico o cáncer de la unión gastroesofágica avanzados. Según este estudio la media de supervivencia para el grupo con Trastuzumab fue de 13,8 meses en comparación con el grupo con quimioterapia como único tratamiento que fue de 11,1 meses. Esta diferencia fue estadísticamente significativa por lo que el Trastuzumab combinado con quimioterapia puede ser considerado un nuevo estándar de tratamiento para los pacientes con cáncer gástrico avanzado que sobreexpresan HER2 (26).

### Cáncer colorrectal (CCR)

El CCR es uno de los más frecuentes entre hombres y mujeres y en los últimos años ha visto disminuida su mortalidad gracias al diagnóstico precoz, los avances en cirugía, quimioterapia y radioterapia, y gracias también al mejor conocimiento de la biología molecular que ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas contra dianas moleculares.

#### CCR, MSI y tratamiento con 5-FU

El 85% de los tumores colorrectales esporádicos, al igual que en la poliposis adenomatosa familiar, surgen a consecuencia de la acumulación de alteraciones en las células de la mucosa cólica, afectando principalmente genes clave del ciclo celular (por ejemplo, *APC*, *K-RAS* y *TP53*). El 15% restante comparte los mecanismos moleculares del cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (HNPCC). Los tumores de esta vía se caracterizan por la alteración de uno o más genes reparadores del ADN (MMR), y otras mutaciones secundarias que afectan a genes involucrados en las vías de señalización del crecimiento (por ejemplo, *TGFβRII* y *IGFRII*), y de la apoptosis (por ejemplo, *BAX*). Las células con deficiencias en los genes MMR pierden la capacidad de reparar debidamente los errores que ocurren espontáneamente durante el proceso de

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

replicación del ADN, y por ello acumulan mutaciones que afectan sobre todo a las secuencias microsatélites. De ahí que los tumores que pertenecen a este denominado fenotipo “mutador” presenten un patrón molecular característico que se conoce como de alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H).

El tratamiento adyuvante con quimioterapia está recomendado en estadios III, pero en estadios II los resultados no son claros, con un beneficio modesto en la supervivencia y con la aparición de la habitual toxicidad (27).

En pacientes con estadio II de CCR, se ha visto que aproximadamente el 20% tienen MSI-H (28). El pronóstico favorable que representa la MSI-H ha sido ampliamente demostrado en varios estudios y en una revisión sistemática que concluye que la presencia de MSI-H es un factor pronóstico positivo e independiente de la afectación ganglionar y de la presencia de metástasis a distancia (29, 30).

Por otro lado, otros estudios revelan la falta de beneficio que supone el tratamiento con regímenes de quimioterapia basados en 5-FU en pacientes con MSI-H (31, 32). Ribic et al. (30), estudiaron muestras de 570 pacientes que habían participado en otros estudios e investigaron el papel de la quimioterapia adyuvante en comparación con cirugía únicamente. Más del 50% de estos pacientes se encontraban en estadio II. La MSI demostró ser un predictor de falta de respuesta al tratamiento con quimioterapia después de ajustar los resultados por estadio y grado tumoral.

Por lo tanto la evidencia clínica concluye que la MSI puede ser utilizada clínicamente para identificar pacientes con un estadio II de CCR, con un buen pronóstico y que no se beneficiarían de un tratamiento adyuvante con quimioterapia basado en los regímenes habituales de tratamiento con 5-FU.

### CCR y terapias diana

Los pacientes con CCR metastásico (CCRm) presentan una supervivencia global a cinco años de alrededor del 10% (33). Para el tratamiento del CCRm han sido aprobadas tres terapias diana: Bevacizumab, contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y Cetuximab y Panitumumab, contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), aunque hay varios agentes más en estudio. Este hecho hace que sea necesario optimizar la selección de los pacientes y el orden de utilización de las diferentes terapias. En este sentido se están eva-

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

luando en este momento marcadores predictivos de respuesta en estudios de farmacodinámica, genómica y proteómica.

La regulación de la angiogénesis es un proceso complejo, con múltiples pasos y que se basa en un balance dinámico entre factores pro-angiogénicos y factores antiangiogénicos. Unos de los factores más importantes para la regulación de este proceso son el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y sus receptores (VEGFR). VEGF es un mitógeno endotelial con varias acciones como la estimulación de la proliferación vascular, la migración de las células endoteliales y el aumento de la permeabilidad vascular (27). El estudio en profundidad de este factor y de otros similares ha abierto una nueva vía en la identificación de marcadores diana para el tratamiento del cáncer. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra VEGF que ha sido aprobado para el tratamiento del CCRm combinado con la quimioterapia estándar. No hay marcadores de respuesta al Bevacizumab, por lo que se debe considerar su uso tanto en primera como en segunda línea metastásica.

EGFR es uno de los cuatro miembros de la familia de receptores de membrana con actividad tirosina-cinasa (TK) ErbB (ErbB1/EGFR, ErbB2/HER-2, ErbB3/HER-3 y ErbB4/HER-4). El EGFR se activa por ligandos circulantes como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), que se unen al dominio extracelular ocasionando su dimerización, cambio conformacional y fosforilación de la cinasa, lo que lleva a la activación de una cascada de señales intracelulares que regulan la proliferación, crecimiento, diferenciación, movilidad, adhesión e inhibición de la apoptosis. De manera que cuando se produce la activación de EGFR se ponen en funcionamiento dos vías de señalización: el eje RAS-RAF-MAPK que está involucrado, principalmente, en la proliferación celular; y la vía PTEN-AKT con implicaciones en la supervivencia de la célula y su motilidad.

Cetuximab y Panitumumab son dos anticuerpos monoclonales contra el EGFR que han sido aprobados para pacientes con CCRm que expresan el receptor en su membrana, ya que han demostrado ser efectivos en un 10-20% de estos pacientes (34, 35). Cetuximab también ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado en combinación con radioterapia (36), y para el tratamiento de los mismos en fase más avanzada en combinación con quimioterapia (41).

La presencia de alelos de *KRAS* mutados es un factor de respuesta independiente a los tratamientos con anticuerpos contra EGFR (37, 38), que sólo

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

responden en tumores con *KRAS* no mutado (*Wild type*). Sin embargo *KRAS* está mutado sólo en un 30-40% (37-39), de los pacientes que no responden a estos anticuerpos, por lo que debe haber otros factores genéticos que sean determinantes en esta resistencia primaria. Identificar a este grupo de pacientes que no se va a beneficiar con el tratamiento es importante, no sólo desde un punto de vista farmacoeconómico, sino también porque el hecho de su identificación y posterior estudio nos permitirá entender mejor su funcionamiento y con esto podremos diseñar otras terapias que sí sean adecuadas. Investigaciones recientes (40), indican que el gen *BRAF* puede ayudar a identificar a estos pacientes. Se demostró que pacientes que eran *Wild type* para *KRAS*, pero que presentaban mutaciones en *BRAF* no respondían a los anticuerpos contra EGFR (por ejemplo, Cetuximab). Posteriormente se intentó vencer esta resistencia primaria con otras moléculas diana que actuaran bloqueando *BRAF*, como el Sorafenib. Los resultados en este sentido son prometedores, pero aún son necesarios otros ensayos clínicos para que este dato pueda ser utilizado en la práctica clínica.

### Tumor estromal gastrointestinal (GIST)

El tumor estromal gastrointestinal (GIST) representa menos del 3% de las neoplasias gastrointestinales; sin embargo, es el tumor mesenquimatoso más frecuente del tracto digestivo. GIST se define por la expresión de un receptor del factor de crecimiento TK, CD117, que lo diferencia de otros tumores mesenquimatosos (41, 42).

CD117 forma parte del receptor de c-kit, una TK de membrana, producto del protooncogen *KIT*. En la mayoría de los casos, la sobreexpresión de c-kit ocasiona una mutación activadora en *KIT*.

Hasta el año 2000 no había ninguna terapia efectiva para los GIST metastásicos o irresecables, ya que estos tumores son quimiorresistentes. Con el descubrimiento de la activación de *KIT* por mutación, se empezó a utilizar Imatinib, un fármaco que se había diseñado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, en la que alteraciones en los receptores de TK ocasionan reordenamientos moleculares. Así el Imatinib bloquea la vía de señalización de *KIT* uniéndose al ATP e impidiendo la fosforilación del mismo que es necesaria para la activación del receptor TK (42-44).

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

### Cáncer del tracto genitourinario

En los últimos años hemos asistido a nuevos e importantes avances para el tratamiento del cáncer de células claras del riñón (CCR), una de las formas más agresivas de cáncer renal.

Tensirolimus actúa inhibiendo la diana de mTOR (diana molecular del inmunosupresor Rapamicina), en los mamíferos interfiriendo en la síntesis proteica que regula la proliferación celular, el crecimiento y la supervivencia celular. Fue aprobado por las agencias reguladoras FDA (*US Food and Drug Administration*) y EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) en 2007 para tratar pacientes con CCR metastático con pronóstico desfavorable (45).

Everolimus, otro inhibidor del mTOR, ha sido aprobado recientemente, en Marzo de 2009, por la FDA, para el tratamiento de pacientes con CCR que sean resistentes a Sunitinib y/o Sorafenib (VEGF-TKI) (46). La aprobación se basó en los resultados de un estudio de fase III que demostró que los pacientes tratados con Everolimus tuvieron una prolongación del tiempo a la progresión mayor (4 meses), frente a los que fueron tratados con placebo (1,9 meses) (47).

La cinasa mTOR (*mammalian target of rapamicin*) es la proteína clave en el control de los procesos de crecimiento e, indirectamente, de la proliferación celular, a través del control de toda la maquinaria ribosomal de la síntesis proteica. La vía de señalización de mTOR juega, por tanto, un papel fundamental en el crecimiento, traslación, autofagia y metabolismo celular. Así, la activación de mTOR contribuye, por tanto, a la patogénesis de muchos tipos de tumores.

mTOR se activa en respuesta a nutrientes y factores de crecimiento, como la insulina o el PDGF, a través de la vía de señalización PI3K/Akt. La desregulación de la ruta de señalización de PI3K/Akt/mTOR en humanos se puede producir tanto por una activación endógena, como exógena. Los factores exógenos incluyen la activación por Ras, entre otros y los endógenos incluyen la activación del receptor tirosina-cinasa o por mutación génica/amplificación o por pérdida de la función de *PTEN*. La activación de mTOR induce la fosforilación de sus efectores, de entre los que destacan la proteína 4E-BP1 y la proteína S6 kinasa 1(S6K).

La Rapamicina y sus análogos inhiben la actividad cinasa de mTOR uniéndose irreversiblemente con FKBP-12 un factor de la familia de las inmunofilinas imprescindible para la activación de mTOR.

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

*PTEN* es un regulador negativo de la vía PI-K/Akt/mTOR y su expresión está alterada en muchos cánceres, incluido riñón, mama, endometrio, tiroides, próstata, melanoma y glioblastoma. En la carcinogénesis la pérdida de *PTEN* permite una hiperactivación de la vía PI-K/Akt induciendo una regulación positiva de mTOR y de su último efector, S6K. Esto lleva a una proliferación celular descontrolada, a la inhibición de la apoptosis y a la desregulación del ciclo celular. Esta pérdida o disminución de *PTEN* puede ocurrir por multitud de mecanismos, como mutaciones (por ejemplo, en el Síndrome de Cowden), pérdida de heterozigosidad, metilaciones, expresión aberrante de los microRNA e inestabilidad de proteínas.

La ubicuidad de mTOR y su importancia fisiológica en multitud de reacciones hace que sea difícil la identificación y validación de un biomarcador que prediga la sensibilidad y sirva de monitorización del efecto de dichos fármacos. A pesar de que no existen aún grandes estudios con mTOR disponemos ya de algunas pistas sobre posibles moléculas que se han empezado a testar como predictoras de respuesta en estudios prospectivos. En un estudio retrospectivo realizado a partir de un ensayo de fase II con Tensirolimus en pacientes con CCR (48) se testaron varios anticuerpos en muestras de tejido, entre ellos anticuerpos contra pS6 y pAkt y se encontró una asociación significativa entre la expresión de pS6 y pAkt y la respuesta al Tensirolimus.

Los pacientes con *PTEN* disminuido son más sensibles a la acción de los mTOR (49). Estos fármacos reducen la proliferación neoplásica y, por tanto, el tamaño tumoral en ratones *PTEN* ±, lo que demuestra que es mTOR el mayor efector de la vía PI3K (50, 51). Sin embargo esta pérdida de *PTEN* no ha conseguido señalar la sensibilidad al Everolimus (52, 53), por lo que su valor predictivo aún está por esclarecer.

La pérdida de *PTEN* es un mecanismo de resistencia al tratamiento con Trastuzumab en los tumores de mama HER2+ (54, 55), por lo que la utilización de inhibidores de mTOR podría ser efectivo en el tratamiento de estos pacientes. *In vitro* ya se ha demostrado que bajas dosis de Everolimus potencian la acción antitumoral del Trastuzumab (55). La combinación de Everolimus y Trastuzumab está siendo testada actualmente en ensayos clínicos. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico de fase I que evalúa la combinación de Everolimus, Trastuzumab y Paclitaxel en pacientes con cáncer de mama HER2+ y con resistencia demostrada al Trastuzumab. Los datos preliminares de este ensayo demuestran que la combinación tiene un buen perfil de toleran-

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

cia y una elevada tasa de respuestas parciales en una población de pacientes que ya habían sido resistentes a 4 líneas de quimioterapia (57).

La vía Akt/mTOR también se ha asociado a la resistencia al tratamiento hormonal en el cáncer de mama. Existen varios ensayos en este sentido (58-60). La combinación de Everolimus + Letrozol, *versus* placebo + Letrozol, ha sido evaluada en un ensayo clínico randomizado de fase II como tratamiento neoadyuvante en mujeres postmenopausicas con receptores hormonales positivos, obteniendo una tasa de respuesta clínica superior con la combinación (68 *vs* 59%), aunque con incremento de los efectos secundarios (61, 62).

En el cáncer de mama, los carcinomas clasificados como *basal-like* (BLC), que son receptores hormonales y HER2 negativos en su mayoría, son junto a los que sobreexpresan el receptor HER2, los que presentan un comportamiento clínico más agresivo, en general. Pero a diferencia de lo que ocurre en los tumores HER2+ para los cuales tenemos una terapia diana molecular específica, no existe nada, por el momento, que permita realizar un tratamiento dirigido especialmente para los BLC. Según estudios recientes realizados para conocer más a fondo la biología molecular de estos tumores, parece que la implicación de la vía PI-K/Akt y la pérdida de función de *PTEN* podrían ser una futura diana terapéutica en el manejo de los BLC (63).

Inhibidores de mTOR también se están estudiando en síndromes con desregulación de la proliferación, como la Neurofibromatosis, el Síndrome de Cowden o la Esclerosis Tuberosa, habiéndose encontrado beneficio clínico en el angiofibroma facial, angioliomas renales y linfangiomatosis (64-66).

## Melanoma

La incidencia del melanoma ha ido aumentando en las últimas tres décadas y la tasa de mortalidad continua imparable. La Organización Mundial de la Salud estima que en el mundo hay 66.000 muertes anuales a causa de los cánceres de piel y que el 80% de éstas son por melanoma (67).

No existe ninguna terapia aprobada tras la progresión de la enfermedad después de una primera línea de quimioterapia y la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos es una práctica habitual.

El estudio de las vías que limitan la respuesta inmune al cáncer es una de las estrategias que se están desarrollando actualmente para luchar contra el

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

melanoma. El linfocito T citotóxico asociado al antígeno 4 (CTLA-4) es una diana molecular que regula negativamente las vías de activación de las células T (68). Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea a CTLA-4 (69), por lo que promueve la respuesta inmunitaria. Recientemente han sido publicados los resultados de un estudio de fase III en el que pacientes con melanoma avanzado (estadios III irresecables o estadio IV), que no habían respondido a los tratamientos habituales con quimioterapia y que recibían Ipilimumab, sólo o en combinación con una vacuna que actúa sobre la glicoproteína 100 (gp100), presentaban una mejora en la supervivencia global (10 meses *versus* 6,4 meses) (70). Este fármaco está actualmente pendiente de aprobación por la FDA, pero ya se encuentra disponible en la práctica clínica en muchos centros para uso compasivo.

## Cáncer del Sistema Nervioso Central

Las células del cáncer presentan habitualmente múltiples aberraciones cromosómicas, sustituciones de nucleótidos, modificaciones epigenéticas, etc., y todos estos cambios llevan a la transformación maligna de las mismas.

El proyecto piloto “El Atlas Genómico del Cáncer” (TCGA), pretende caracterizar estos cambios para proporcionar a los investigadores nuevas luces sobre la biología del cáncer. Este proyecto ha identificado algunas de las alteraciones genéticas que están presentes en los glioblastomas, que son el tumor primario más frecuente del Sistema Nervioso Central.

En un análisis de 206 glioblastomas, se encontraron 91 mutaciones en ciertas secuencias genéticas. Entre estas se han identificado mutaciones en los genes *ERB2*, *NF1* y *TP53*, al igual que mutaciones en la subunidad del gen *PIK3R1*. Esta información es crítica para poder desarrollar nuevas terapias diana basadas en la biología del tumor y el glioblastoma ha sido el primer cáncer humano en ser así mapeado (71).

## Conclusión

El uso de terapias dirigidas frente a dianas moleculares contra el cáncer parte del mayor conocimiento del proceso tumoral. Este conocimiento está cambian-

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

do la manera clásica de clasificar y tratar los distintos tumores según conceptos anatómicos o histológicos para clasificarlos desde una perspectiva molecular.

En los últimos años nuevos fármacos diana han irrumpido en la práctica clínica. Muchos de ellos presentan resultados esperanzadores *in vitro* que no acaban de concretarse al ser trasladados a la clínica.

Se han propuesto muchas razones para explicar esta falta de eficacia, aunque tal vez la respuesta no la encontremos dentro del proceso científico como tal, sino en la concepción que hasta ahora se ha tenido del proceso tumoral. Según esta concepción un tumor estaría causado por el fallo en un gen, por lo que si tuviésemos un fármaco dirigido contra esa alteración podríamos erradicar la enfermedad.

Los nuevos avances nos demuestran la complejidad del entramado de la red que conforma la vida celular, por lo que los esfuerzos deberían dirigirse hacia la búsqueda de nuevas drogas que consigan modular varias dianas al mismo tiempo (agentes multiselectivos), y usarlos en monoterapia o en combinación con otros fármacos diana o con los agentes quimioterápicos clásicos.

Según esta nueva concepción del proceso tumoral el objetivo final será conseguir la sinergia, que proporcionará mejores resultados, que la simple suma individual del efecto en monoterapia de los diferentes fármacos.

De esta manera el tratamiento médico del cáncer se basará en el conocimiento profundo de los mecanismos que lo originan y perpetúan (proliferación, diferenciación, supervivencia, angiogénesis, microambiente inmunológico, epigenética y apoptosis). Los fármacos, por tanto, se construirán de acuerdo al mecanismo de acción que se pretenda controlar y al diseñar cada tratamiento se tendrán en cuenta no solo los factores biológicos y moleculares inherentes a cada tumor, sino también los constitucionales de cada individuo, que podrán potenciar o frenar el efecto de las diferentes combinaciones.

## Bibliografía

- (1) Beatson, G. T.: "On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mama; suggestions for a new method of treatment with illustrative cases". *Lancet*, 2, 104-107, 1896.
- (2) Boyd, S.: "On oophorectomy in cancer of the breast". *Br J Med*, 2, 1161-1167, 1900.

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

- (3) Jensen, E. V. y Jordan, V. C.: "The estrogen receptor: a model for molecular medicine". *Clin Cancer Res.*, 9, 1980-1989, 2003.
- (4) Osborne, C. K.: "Tamoxifen in the treatment of breast cancer". *N Engl J Med*, 339, 1609-1618, 1998.
- (5) Ross, J. S., Fletcher, J. A., Linette, G. P. et al.: "The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy". *Oncologist*, 8, 307-325, 2003.
- (6) Salmón, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S. et al.: "Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2". *N Engl J Med*, 344, 783-792, 2001.
- (7) Hayes, D. F. y Thor, A. D.: "C-erbB-2 in breast cancer: development of clinically useful marker". *Semin Onco*, 29, 231-245, 2002.
- (8) Masón, S. y Ubi, M. M.: "Prognostic and predictive value of HER2/neu oncogene in breast cancer". *Microsc Res Tech*, 59, 102-108, 2002.
- (9) Paik, S., Tan-chi, E., Bryan, J. et al.: "Successful quality assurance program for HER-2 testing in the NSABP trial for Herceptine". *Breast Cancer Res Treat*, 76, suppl 1, S31, 2002.
- (10) Wang, S., Saboreau, M. H., Frenkel, E. et al.: "Laboratory assessment of the status of eHr-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescent in situ hybridization assay". *J Clin Pathol*, 53, 374-381, 2000.
- (11) Hortobagyi, G. N.: "Overview of treatment results with Trastuzumab (Herceptin) in metastatic breast cancer". *Semin Oncol*, 28, 43-47, 2001.
- (12) McKeage, K. y Perry, C. M.: "Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2". *Drugs*, 62, 209-243, 2002.
- (13) Legible, J. A. y Winr, E. P.: "Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer". *Semin Oncol*, 29, 38-43, 2002.
- (14) King, M. C., Marks, J. H. y Mandell, J. B.: "Breast and ovarian cancer risk due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2". *Science*, 302 (5645), 643-646, 2003.
- (15) Tutt, A. y Ashworth, A.: "Can genetic testing guide treatment in breast cancer?". *Euro J Cancer*, 44, 2774-2780, 2008.
- (16) Byrski, T., Gronwald, J., Huzarski, T. et al.: "Response to neoadjuvant chemotherapy in women with BRCA1-positive breast cancers". *Breast Cancer Res Treat.*, 108, 289-296, 2008.

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

- (17) Byrski, T., Huzarski, T., Dent, R. et al.: "Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1 positive breast cancer patients". *Breast Cancer Res Treat*, 115, 359-363, 2009.
- (18) Bryant, H. E., Schultz, N., Thomas, H. D. et al.: "Specific killing of BRCA2 deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerasa". *Nature*, 434, 913-917, 2005.
- (19) Farmer, H., McCabe, N., Lord, C. J. et al.: "Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy". *Nature*, 434, 917-921, 2005.
- (20) Fong, P. C., Boss, D. S., Yap, T. A. et al.: "Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutations carriers". *N Engl J Med*, 361, 123-134, 2009.
- (21) O'Shaughnessy, J., Osborne, C., Pippen, J. et al.: "Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerasa-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/ carboplatine (G/C) in patients with metastatic triple negative breast cancer (TNBC): Results of randomized phase II trial". *J Clin Oncol*, 27, 18s (suple; abstr 3), 2009.
- (22) Salmón, D., Leylan-Jones, B., Shak, S. et al.: "Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2". *N Engl J Med*, 344, 783-792, 2001.
- (23) Baselga, J., Carbonell, X., Castaneda-Soto, N. et al.: "Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of Trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule". *J Clin Oncol*, 23, 2162-2171, 2005.
- (24) Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B. et al.: "Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer". *N Engl J Med*, 353, 1659-1672, 2005.
- (25) Romond, E. H., Pérez, E. A., Bryant, J. et al.: "Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer". *N Engl J Med*, 353, 1673-1684, 2005.
- (26) Yung-Jue Bang, Van Cutsem, E. et al.: "Trastuzumab in combination with chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gesture-esophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial". *Lancet*, 376, 687-697, 2010.
- (27) Wolmark, N., Yothers, G., O'Connell, M. J. et al.: "A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

- carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08". *J Clin Oncol*, 27, 18s (suppl; abstr LBA4), 2009.
- (28) Popat, S., Hubner, R. y Houlston, R. S.: "Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis". *J Clin Oncol.*, 23, 609-618, 2005.
  - (29) Samowitz, W. S., Curtin, K., Ma, K. N. et al.: "Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 10, 917-923, 2001.
  - (30) Ribic, C. M., Sargent, D. J., Moore, M. J. et al.: "Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer". *N Engl J Med*, 349, 247-257, 2003.
  - (31) Meyers, M., Wagner, M. W., Hwang, H. S., Kinsella, T. J., Boothman, D. A.: "Role of the hMLH1 DNA mismatch repair protein in fluoropyrimidine-mediated cell death and cell cycle responses". *Cancer Res.*, 61, 5193-5201, 2001.
  - (32) Carethers, J. M., Chauhan, D. P., Fink, D. et al.: "Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil". *Gastroenterology*, 117, 123-131, 1999.
  - (33) Venook, A. P.: "Epidermal growth factor receptor targeted treatment for advanced colorectal carcinoma". *Cancer*, 103, 2435-2446, 2005.
  - (34) Cunningham, D., Humblet, Y., Siena, S. et al.: "Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer". *N Engl J Med*, 351, 337-345, 2004.
  - (35) Van Cutsem, E., Peeters, M., Siena, S. et al.: "Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer". *J Clin Oncol*, 25, 1658-1664, 2007.
  - (36) Bonner, J. A., Harari, P. M., Grialat, J. et al.: "Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck". *N Engl J Med*, 354, 567-578, 2006.
  - (37) Lièvre, A., Bachet, J. B., Le Corre, D. et al.: "KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer". *Cancer Res.*, 66, 3992-3995, 2006.
  - (38) Di Fiore, F., Blanchard, F., Carbonare, F. et al.: "Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy". *Br J Cancer*, 96, 1166-1169, 2007.

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

- (39) De Rook, W., Piessevaux, H., De Schutter, J. et al.: "KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab". *Ann Oncol.*, 19, 505-515, 2008.
- (40) Di Nicolantonio, F., Martini, M., Molinari, F. et al.: "Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer". *J Clin Oncol*, 26, 5705-5712, 2008.
- (41) Vermorken, J. B., Mesia, R., Rivera, F. et al.: "Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer". *N Engl J Med*, 358, 1116-1127, 2008.
- (42) Rubin, B. P., Fletcher, J. A., Fletcher, C. D.: "Molecular Insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors". *Int J Surg Pathol*, 8, 5, 2000.
- (43) Edmonson, J., Marks, R., Buckner, J. et al.: "Contrast of response". *Cancer Invest*, 20, 605, 2002.
- (44) Plaat, B. E., Hollema, H., Molenaar, W. M., et al.: "Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: Differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins". *J Clin Oncol*, 18, 3211, 2000.
- (45) Hudes, G., Carducci, M., Tomczak, P. et al.: "Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal cell carcinoma". *N Engl J Med*, 356, 2271-2281, 2007.
- (46) "FDA approves drug for an Advanced form of kidney cancer". <http://www.fda.gov>.
- (47) Motzer, R. J., Escudier, B., Oudar, S. et al.: "Efficacy of everolimus in Advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial". *Lancet*, 372, 449-456, 2008.
- (48) Cho, D., Signoretti, S., Dabora, S. et al.: "Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma". *Clin Genitourin Cancer*, 5, 379-385, 2007.
- (49) Podsypanina, K., Lee, R. T., Politis, C. et al.: "An inhibitor of mTOR reduces neoplasia and normalizes p70/S6 kinase activity in Pten+/- mice". *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 10320-10325, 2001.
- (50) Neshat, M. S., Mellinghoff, I. K., Tran, C. et al.: "Enhanced sensitivity of PTEN-deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR". *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 10314-10319, 2001.

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

- (51) Steelman, L. S., Navolanic, P. M., Sokolosky, M. L. et al.: "Suppression of PTEN function increases breast cancer chemotherapeutic drug resistance while conferring sensitivity to mTOR inhibitors". *Oncogene*, 27, 4086-4095, 2008.
- (52) Baselga, J., Van Dam, P. A., Greil, R. et al.: "Improved clinical and cell cycle response with an mTOR inhibitor, daily oral RAD001 (everolimus) plus letrozole versus placebo plus letrozole in a randomized phase II neoadjuvant trial in ER+ breast cancer". *J Clin Oncol*, 26 suppl, 13s, abstr 530, 2008.
- (53) Slomovitz, B. M., Lu, K. H., Johnston, T. et al.: "A phase II study of oral mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, RAD001 (everolimus) in patients with recurrent endometrial carcinoma (EC)". *J Clin Oncol*, 26 suppl, 293s, abstr 5502, 2008.
- (54) Nagata, Y., Lan, K. H., Zhou, X. et al.: "PTEN activation contributes to tumor inhibition by Trastuzumab, and loss of PTEN predicts Trastuzumab resistance in patients". *Cancer Cell*, 6, 117-127, 2004.
- (55) Berns, K., Horlings, H. M., Hennessy, B. T. et al.: "A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of Trastuzumab resistance in breast cancer". *Cancer Cell*, 12, 395-402, 2007.
- (56) Lu, C. H., Wyszomierski, S. L., Tseng, L. M. et al.: "Preclinical testing of clinically applicable strategies for overcoming Trastuzumab resistance caused by PTEN deficiency". *Clin Cancer Res*, 13, 5883-5888, 2007.
- (57) André, F., Campone, M., Hurvitz, S. A. et al.: "Multicenter phase I clinical trial of daily and weekly RAD001 in combination with weekly paclitaxel and Trastuzumab in patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer with prior resistance to Trastuzumab". *J Clin Oncol*, 26 suppl, 41s, abstr 1003, 2008.
- (58) Beeram, M., Tan, Q. T., Tekmal, R. R. et al.: "Akt-induced endocrine therapy resistance is reversed by inhibition of mTOR signaling". *Ann Oncol*, 18, 1323-1328, 2007.
- (59) Sadler, T. M., Gavriil, M., Annable, T. et al.: "Combination therapy for treating breast cancer using antiestrogen, ERA-923, and the mammalian target of rapamycin inhibitor, temsirolimus". *Endocr Relat Cancer*, 13, 863-873, 2006.
- (60) De Graffenried, L. A., Friedrichs, W. E., Russell, D. H. et al.: "Inhibition of mTOR activity restores tamoxifen response in breast cancer cells with aberrant Akt Activity". *Clin Cancer Res*, 10, 8059-8067, 2004.

## Nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

- (61) Baselga, J., Van Dam, P. A., Greil, R. et al.: "Improved clinical and cell cycle response with an mTOR inhibitor, daily oral RAD001 (everolimus) plus letrozole versus placebo plus letrozole in a randomized phase II neoadjuvant trial in ER+ breast cancer". *J Clin Oncol*, 26 suppl, 13s, abstr 530, 2008.
- (62) Awada, A., Cardoso, F., Fontaine, C. et al.: "The oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in combination with letrozole in patients with advanced breast cancer: Results of a phase I study with pharmacokinetics". *Eur J Cancer*, 44, 84-91, 2008.
- (63) Marty, B., Maire, V., Gravare, E. et al.: "Frequent PTEN genomic alterations and activated phosphatidylinositol 3-kinase pathway in basal-like breast cancer cells". *Breast Cancer Res*, 10(6), R101, 2008.
- (64) Herry, I., Neukirch, C., Debray, M. P. et al.: "Dramatic effect of sirolimus on renal angiomyolipomas in a patient with tuberous sclerosis complex". *Eur J Intern Med*, 18, 76-77, 2007.
- (65) Bissler, J. J., McCormack, F. X., Young, L. R. et al.: "Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis". *N Engl J Med*, 358, 140-151, 2008.
- (66) Wienecke, R., Fackler, I., Linsenmaier, U. et al.: "Antitumoral activity of rapamycin in renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex". *Am J Kidney Dis*, 48, e27-e29, 2006.
- (67) World Health Organization: "Skin cancers". [www.who.int/uva/faq/skincancer/en/index1.html](http://www.who.int/uva/faq/skincancer/en/index1.html).
- (68) Melero, I., Hervas-Stubbs, S., Glennis, M. et al.: "Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy". *Nat Rev Cancer*, 7, 95-106, 2007.
- (69) Robert, C. y Ghiringhelli, F.: "What is the role of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma?". *Oncologist*, 14, 848-861, 2009.
- (70) Stephen, F., Steven, J., McVermont, D. et al.: "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma". *N Engl J Med*, 19, 711-723, 2010.
- (71) "The Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways". *Nature*, 455, 1061-1068, 2008.



**Alelo**

Cada una de las versiones alternativas de un gen en un locus determinado. Los diferentes alelos producen variaciones en los rasgos heredados, por ejemplo el color de los ojos o los grupos sanguíneos. Cada individuo tiene dos alelos de cada gen, un alelo heredado del padre y el otro de la madre.

**Alelo normal**

El asociado al fenotipo normal, el más común en la población. Opuesto a alelo mutante. También llamado “alelo salvaje” o “alelo silvestre”.

**Alelo mutante**

Cualquier variación en la secuencia del alelo normal. Respecto a su función puede ser de tres tipos fundamentales: patológico, polimórfico o de significado incierto.

**Alelo patológico o mutación patológica**

Variación en la secuencia del alelo normal que resulta en una proteína cuya función está alterada total o parcialmente.

**Alelo polimórfico o Polimorfismo**

Variación en la secuencia del alelo normal que no tiene repercusión en la función de la proteína (variantes normales) y que se observa en el 1% de la población.

**Alelo con una variante polimorfica de significado desconocido**

Variación en la secuencia del alelo normal cuyo efecto en la función de la proteína no es conocido hasta que se realicen estudios posteriores que correlacionen ese genotipo (secuencia) con el fenotipo en una población suficientemente amplia. Su destino es convertirse en un polimorfismo o una mutación patológica.

**Alelo de penetrancia completa**

Alelo que tiene una repercusión fenotípica en todos los individuos que son portadores de ese alelo.

## Glosario

### Alelo de penetrancia incompleta (o reducida)

Alelo que no tiene una repercusión fenotípica en todos los individuos que son portadores, tan solo en una porción de ellos.

### Alelo nulo

Alelo que da lugar bien a la ausencia de producto génico, o a un producto sin actividad. Una delección del gen es necesariamente un alelo nulo.

### Alelo materno

Heredado de la madre.

### Alelo paterno

Heredado del padre.

### Autosoma, autosómico

Cualquier cromosoma excepto los sexuales X o Y. Los humanos tienen 22 parejas de autosomas numeradas del 1 al 22. Se refiere a cualquiera de los cromosomas que no son los determinantes del sexo (es decir, X e Y) o a los genes que están localizados en esos cromosomas.

### Cariotipo

Fotografía de los cromosomas de una célula, cortados y dispuestos en pares en función de su tamaño y el patrón de bandas y de acuerdo con una clasificación estándar.

### Codón

En el ADN o ARN, secuencia de tres nucleótidos que codifica determinado aminoácido o indica el comienzo o la terminación del proceso de traducción (codón de inicio, parada o terminación).

### Cromosoma

Estructura física, también llamada cromatina, que consiste en una molécula de ADN compactado organizada en genes y mantenida por proteínas llamadas histonas. Las células humanas contienen normalmente 46 cromosomas dispuestos en 23 pares, 22 de los cuales son autosomas (cromosomas no sexuales) y un par son los cromosomas sexuales. En los hombres el par de

cromosomas sexuales son heterólogos (diferentes) y se denominan X e Y. En las mujeres, el par de cromosomas sexuales es homólogo, existen dos copias del cromosoma X.

### **Cromosomopatía**

Alteración en el número y/o estructura de los cromosomas.

### **Enfermedad monogénica**

Condición de enfermedad que se manifiesta y tiene su origen en la alteración (mutación) patológica de un único gen.

### **Enfermedad multifactorial**

Condición de enfermedad en cuyo origen o manifestación se tiene certeza, o se sospecha, la contribución combinada de uno o más genes y de factores medioambientales, generalmente desconocidos.

### **Epigenética (ver metilación)**

Cambios reversibles de ADN (modificaciones químicas) que modifican la expresión de los genes que son objeto de los mismos. Los tipos de cambios epigenéticos más frecuentes incluyen la metilación de la citosina del ADN así como la metilación, acetilación y fosforilación de las proteínas histonas que conforman la cromatina. La metilación más estudiada es una modificación del ADN, en la que un grupo metilo es transferido desde S-adenosilmetionina a una posición C-5 de citosina por una ADN-5 metiltransferasa. La metilación del ADN ocurre, casi exclusivamente, en dinucleótidos CpG, teniendo un importante papel en la regulación de la expresión del gen.

### **Exón**

Secuencia codificante de ADN.

### **Expresividad variable**

Variación de las manifestaciones clínicas (tipo y severidad) de una enfermedad genética entre individuos que presentan la misma alteración genética, incluso dentro de la misma familia. Existen varias explicaciones posibles, entre ellas: diferentes mutaciones en el mismo gen (heterogeneidad alélica); diferentes mutaciones en varios genes en diferentes locus (heterogeneidad ge-

## Glosario

nética); existencia de genes modificadores (otros genes que afectan a la expresión del gen de interés); factores medioambientales y otros factores desconocidos.

### ¿Cuál es la diferencia entre penetrancia y expresividad variable?

La penetrancia es la proporción de individuos con una mutación patológica que presentan manifestaciones clínicas de la patología asociada a esa mutación. El término penetrancia se aplica normalmente a las enfermedades autosómicas dominantes.

La expresividad variable se refiere al rango o espectro de manifestaciones clínicas observadas en individuos que presentan una patología determinada. El término expresividad variable se aplica a enfermedades con cualquier patrón de herencia, y es independiente de la penetrancia.

### ¿De qué forma influye la expresividad variable en la penetrancia?

La penetrancia depende de las manifestaciones de enfermedad que se utilizan para determinar si un individuo está afectado. Por ejemplo, se puede suponer que los individuos con mínimas manifestaciones de una patología autosómica dominante no están afectados, por lo que la penetrancia reducida en este caso sería tan sólo aparente.

### Extremos 5'-3'

Son términos que, en biología molecular y genética, indican direccionalidad. Hacen referencia a la orientación química de punta a punta de un solo filamento de ADN o ARN. La posición relativa de estructuras a lo largo de un filamento de ácido nucleico, incluyendo los centros de unión de genes y varias proteínas, usualmente se denominan como: *upstream* (algo así como contra corriente o río arriba) si es hacia el extremo 5', o *downstream* (río abajo) si es hacia el extremo 3'. La importancia de tener esta convención de nombres reside en el hecho de que los ácidos nucleicos sólo pueden ser sintetizados in vivo en una dirección 5' (leído 5 prima) a 3' (leído 3 prima); porque la polimerasa usada para ensamblar nuevos filamentos debe unir un nuevo nucleótido al grupo 3'-hidroxilo (-OH) a través de un enlace fosfodiéster. Por convención, las secuencias de filamentos simples de ADN o ARN se escriben en dirección 5' a 3'.

**Fenocopia**

Individuo o grupo de individuos de una población que, careciendo de un genotipo dado, poseen el mismo fenotipo que aquél que si posee dicho genotipo. Esto es, que expresa un carácter independientemente de su dotación de genes debido a la injerencia de un factor del medio ambiente y que dicha expresión es compartida por otro tipo de individuos en los cuales el origen es endógeno.

**Fenotipo**

Características físicas y/o bioquímicas observables de la expresión de uno o varios genes. Conjunto de rasgos clínicos de un individuo con un genotipo determinado

**Frecuencia alélica - sinónimo: frecuencia génica**

Proporción de individuos de una población que han heredado una mutación o variante génica específica.

**Frecuencia de portadores**

Proporción de individuos en una población que tienen una sola copia de una Variante genética (mutación o polimorfismo).

**Gen**

Unidad básica de la herencia que consiste en un segmento de ADN que codifica una proteína específica o un segmento de una proteína (o una molécula de ARN) con una característica o función determinada.

**Gen de susceptibilidad**

Gen que cuando sufre una mutación incrementa la probabilidad de que un individuo desarrolle determinada enfermedad o trastorno.

**Genotipo**

Constitución genética de un organismo o célula; se refiere también al grupo específico de alelos heredados en un locus.

**Germinal**

En genética, término que hace referencia a la dotación y secuencia del ADN con la que se nace. Es la suma más o menos exacta de las secuencias de las células germinales de los progenitores desde el momento de la fecundación

## Glosario

### GWAS (del acrónimo inglés **Genome Wide Association Study**)

Técnica genómica de alto rendimiento que consiste básicamente en estudiar, en una cohorte de casos (tanto índice como controles) el genotipo mediante *microarrays* de genotipado, estudiar las variantes alélicas presentes y establece posibles asociaciones entre condiciones observadas (fenotipo) y genotipo o haplotipos. El rango de genotipos estudiados es del orden de cientos de miles distribuidos de forma representativa por todo el genoma.

### Haplotipo

Conjunto de alelos contenidos en un locus (o en varios loci) de una misma dotación haploide. El haplotipo podemos referirlo a un solo locus o a un genoma completo pero siempre se refiere a uno de los dos alelos de cada gen.

### Haplotipo (análisis)

Estudio de genética molecular para identificar un conjunto de segmentos de ADN que están estrechamente relacionados en su modo de herencia (ligados). Se utiliza en el análisis de ligamiento o cuando un rasgo o característica determinados presentan desequilibrio de ligamiento con un marcador genético o un grupo de marcadores

### Hemicigoto

Situación en la que un individuo presenta sólo un miembro del par de cromosomas o un segmento del cromosoma, en lugar de los dos normales.

### Heterocigoto

Individuo que tiene dos alelos diferentes en un locus, uno en cada cromosoma. En el caso de una mutación patológica, un alelo es normal y otro anormal.

### Heterocigoto compuesto

Individuo que tiene dos alelos mutados diferentes en un mismo locus, u no en cada cromosoma; normalmente se refiere a los individuos afectados por una enfermedad autosómica recesiva.

### Heterocigoto doble

Individuo que es heterocigoto para mutación en dos loci genéticos diferentes. Es decir, es portador de dos mutaciones en genes distintos.

**Heterogeneidad alélica**

Diferentes mutaciones producidas en un mismo gen, que dan lugar a un fenotipo único.

**Heterogeneidad genética**

Situación en que las mutaciones producidas en genes distintos dan lugar al mismo fenotipo.

**Homocigoto**

Individuo que tiene dos alelos idénticos en un mismo locus determinado, uno en cada cromosoma.

**Impronta, *imprinting***

Proceso mediante el cual los cromosomas de origen materno y paterno son modificados químicamente por separado. Esto da lugar a la expresión diferencial de determinados genes, dependiendo del origen parental del cromosoma.

**Inactivación del cromosoma X, *X-chromosome inactivation***

En las mujeres, fenómeno mediante el cual un cromosoma X (heredado de la madre o del padre) es inactivado aleatoriamente y precozmente en las células embrionarias, y se mantiene inactivado en todas las células descendientes; fue descrito por primera vez por la genetista Mary Lyon.

**Inmunohistoquímica**

Procedimiento histopatológico que se basa en la utilización de un anticuerpo específico, previamente marcado mediante un enlace químico con una enzima que puede transformar un sustrato en visible, sin afectar la capacidad del anticuerpo para formar un complejo con el antígeno, aplicado a una muestra de tejido orgánico, correctamente fijada e incluida en parafina. El complejo antígeno-anticuerpo así formado, mediante la utilización de alguna de las técnicas específicas (peroxidasa antiperoxidasas, fluoresceína, etc.), permite ser localizado e identificado dentro de las muestras tisulares o citológicas a estudiar.

**Intrón**

Secuencia no codificante de ADN que se transcribe a ARN mensajero (ARNm) en su estado inmaduro, pero es escindida del mismo al transformarse en ARNm maduro antes de la traducción.

## Glosario

### **Locus (plural: loci)**

Lugar o localización física de un gen específico en un cromosoma.

### **Metilación**

Unión de grupos metilo a las citosinas del ADN. Se relaciona con una transcripción reducida del gen y se considera el mecanismo principal por el cual se produce la inactivación del cromosoma X y la impronta genómica.

### **Modelo de herencia - sinónimos: modo o patrón de herencia**

Manera en la que un determinado rasgo o trastorno genético se transmite de una generación a la siguiente. Ejemplos son el modo de herencia autosómico, dominante y recesivo, el modelo ligado al cromosoma X, dominante y recesivo, y la herencia mitocondrial.

#### **Autosómico dominante (modelo de herencia)**

Término que se utiliza para describir un rasgo o patología asociados a un determinado alelo, que están presentes en todos los individuos que han heredado una sola copia de dicho alelo (heterocigotos). Se refiere específicamente a un gen de uno de los 22 pares de autosomas. La probabilidad de que el portador del alelo lo transmita a su descendencia es del 50% para cada descendiente (cada gameto tiene un 50% de probabilidad de llevar el alelo).

#### **Autosómico recesivo (modelo de herencia)**

Término que se utiliza para describir un rasgo o patología que requiere la presencia de las dos copias de un determinado alelo para que se exprese el fenotipo. Se refiere específicamente a los genes de uno de los 22 pares de autosomas. La probabilidad de que el portador del alelo lo transmita a su descendencia es del 50% para cada descendiente (cada gameto tiene un 50% de probabilidad de llevar el alelo). Sin embargo, como el rasgo es recesivo, para que el carácter se manifieste es absolutamente necesario que el otro progenitor sea también portador y lo transmita. Esta coincidencia implica que el riesgo de presentar un descendiente afecto, si ambos progenitores son portadores, es del 25%.

**Dominante ligado al cromosoma X**

Describe un rasgo o trastorno de manifestación dominante causado por una mutación en un gen del cromosoma X. El fenotipo está expresado en mujeres heterocigóticas, así como en varones hemicigóticos (que sólo tienen un cromosoma X); los varones afectados suelen presentar un fenotipo más severo que las mujeres afectadas. La transmisión del rasgo por parte del padre afectado es del 100% a sus hijas, que manifestarán todas dicho rasgo, y a ninguno de sus hijos. La transmisión del carácter por parte de la madre afectada es al 50% de todos sus descendientes (sean hijos o hijas).

**Recesivo ligado al cromosoma X**

Modo de herencia en el que una mutación en un gen del cromosoma X hace que el fenotipo esté expresado en varones que son hemicigóticos para la mutación del gen (es decir, sólo tienen un cromosoma X) y en mujeres que son homocigóticas para la mutación (es decir, presentan una copia de la mutación del gen en cada uno de los dos cromosomas X). Las portadoras que tienen una sola copia de la mutación no suelen expresar el fenotipo, aunque las diferencias en la inactivación del cromosoma X pueden dar lugar a distintos grados de expresión clínica como ocurre en el síndrome del X frágil. La transmisión del rasgo por parte del padre afectado es del 100% a sus hijas (aunque ninguna de ellas lo manifestará salvo que la madre sea también portadora de la mutación) y a ninguno de sus hijos. La transmisión del carácter por parte de la madre afectada es al 50% de todos sus descendientes (sean hijos o hijas).

**Mutación - sinónimo: alteración de la secuencia**

Cualquier alteración de la secuencia normal de un gen; puede ser patológica o no patológica.

**Mutaciones patológicas**

Aquellas que resultan en una función anormal del gen y en un fenotipo alterado. Los tipos de mutaciones patológicas son los siguientes:

- Por sustitución de nucleótidos (mutaciones puntuales) que den origen a un cambio en la secuencia de amino ácidos, que den origen a un final anticipado de la traducción (proteína truncada) a cambios en el procesamiento del ARN mensajero o en su regulación.

## Glosario

- Por deleciones (pérdida) o inserciones (ganancia) de un pequeño número de bases.
- Por grandes deleciones, inversiones, fusiones y duplicaciones que afectan a grandes regiones del ADN.
- Por expansión de secuencias con triplete de nucleótidos.

### Mutación no patológica - polimorfismo - variantes normales

Mutaciones que no tienen efectos adversos sobre la función del gen y no dan lugar a un fenotipo alterado (enfermedad).

### Mutación de línea germinal - mutación germinal

Presencia de un gen alterado en el óvulo o espermatozoide (células germinales) que puede transmitirse a las generaciones siguientes.

### Mutación a nivel somático - mutación somática

Alteración en un gen que ocurre en una célula no germinal del individuo, por lo tanto, no se transmitirá a su descendencia. Son las mutaciones habitualmente halladas en células que forman los tumores.

### Mutación de *novo* - sinónimos: mutación génica de *novo*, mutación génica nueva, mutación nueva

Alteración en un gen que está presente por primera vez en un miembro de una familia, como resultado de una mutación producida en una célula germinal (óvulo o espermatozoide) de uno de los progenitores o en el cigoto.

### Mutación bialélica

Alteración en las secuencias de las dos copias de un gen que tiene cada individuo.

### Pariente de primer grado

Cualquier individuo que esté separado por una meiosis de uno de los miembros de su familia (es decir, padre/madre, hermano/a, hijo/a).

### Pariente de segundo grado

Cualquier individuo que esté separado por dos meiosis de uno de los miembros de su familia; familiar con el que un individuo comparte la cuarta parte de sus genes (es decir, abuelos, nietos, tío, tía, sobrino, sobrina, hermanastros).

**Patrón mendeliano de herencia (ver modelos de herencia)**

Mendel describió dos tipos de “factores” (genes) de acuerdo a su expresión fenotípica en la descendencia, los dominantes y los recesivos. Pero si incorporamos el hecho de que los individuos de sexo femenino tienen dos cromosomas X (XX), mientras los masculinos tienen un cromosoma X y uno Y (XY), quedan conformados cuatro modos o “patrones” según los cuales se puede transmitir una mutación simple.

**Penetrancia**

Proporción de individuos que presentan una mutación causante de una patología determinada y muestran signos clínicos de esa patología. La mayoría de las veces este término se refiere a las patologías con herencia autosómica dominante.

**Polimorfismo - sinónimo variante normal (ver mutación polimórfica)**

Mutación que no tiene efectos adversos sobre la función del gen y no dan lugar a un fenotipo alterado (enfermedad).

**Probando - sinónimos: *probandus*, caso índice, propósito**

Individuo a través del cual se identifica una familia con una patología genética. Puede ser el consultante (individuo que solicita la consulta o el asesoramiento genéticos) y estar o no afectado por la enfermedad.

**Puntos calientes de mutación - *Hotspot mutation region***

Secuencias de ADN muy susceptibles a mutaciones debido a una inestabilidad inherente, tendencia hacia un entrecruzamiento desigual o predisposición química a sustituciones de nucleótidos simples; región en la que se observan mutaciones con más frecuencia de la habitual.

**Quimioprevención - sinónimo: quimioprofilaxis**

En medicina, utilización de sustancias químicas para prevenir la aparición de una enfermedad. Frecuente en oncología, consiste en la utilización de fármacos antes de que aparezca una enfermedad cancerosa. El ejemplo más conocido es la utilización de antiestrógenos como el tamoxifeno durante cinco años después del tratamiento curativo de un cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos para aumentar la supervivencia.

## Glosario

### Retinoblastoma

El retinoblastoma es un cáncer de la retina. Es causado por una mutación en la proteína Rb, codificada por un gen supresor tumoral denominado *RB1*. Este tumor se presenta generalmente en niños pequeños y representa el 3% de los cánceres padecidos por menores de quince años. Este tipo de cáncer es un modelo paradigmático del cancer hereditario, aunque puede no serlo. Cuando la enfermedad se presenta en ambos ojos, suele ser hereditaria, causada por mutación germinal del gen *RB1*.

### Somática

En genética, término que hace referencia a las variaciones en el secuencia del ADN que se adquieren durante la vida y no son transmisibles a la descendencia.

## Direcciones de interés

Miguel Urioste Azcorra

- American Society of Clinical Oncology:  
<http://www.asco.org/>
- Asociación Española de Genética Humana:  
[www.aegh.org](http://www.aegh.org)
- Listado de Centros para el estudio del Cáncer Hereditario vinculados a la AEGH:  
<http://www.aegh.org/docs/listado-definitivo-de-2010.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention. Family Healthware:  
<http://www.cdc.gov/genomics/famhistory/famhx.htm>
- Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras:  
<http://www.ciberer.es/>
- McKusick0 V. *Mendelian Inheritance in Man* (TM). En (eds): McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD):  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
- National Cancer Institute:  
<http://www.cancer.gov/health.htm>
- Sociedad Española de Oncología Médica:  
[www.seom.org](http://www.seom.org)



José Abascal 40 · Madrid  
[informacion@fundaciontejerina.es](mailto:informacion@fundaciontejerina.es)  
[www.cpm-tejerina.com](http://www.cpm-tejerina.com)