Sociedad Española de Oncología Médica

SECCIÓN SEOM DE CÁNCER HEREDITARIO

CÁNCER HEREDITARIO

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Ángel Alonso Sánchez
Dr. Manuel Mª Benavides Orgaz
Dr. Ignacio Blanco Guillermo
Dr. Joan Brunet i Vidal
Dr. Jesús García-Foncillas López
Dr. José Ignacio Mayordomo Cámara
Dr. Pedro Pérez Segura
Dr. Miguel Urioste Azcorra





Con la colaboración de:

InstitutoRoche

CÁNCER HEREDITARIO



Sociedad Española de Oncología Médica

SECCIÓN SEOM DE CÁNCER HEREDITARIO

El Comité Editorial desea expresar su agradecimiento a lo largo de la realización de esta obra a:
SEOM, por el apoyo incondicional en la elaboración de este libro, sin el cual no hubiese sido posible la realización del mismo.
Mayte Cruz y Mónica Díaz, sin las cuales la coordinación administrativa de este libro hubiese sido imposible.
Nuestros compañeros de la Sección de Cáncer Hereditario de la SEOM, cuyo empuje nos anima a trabajar para que la actividad del consejo genético en oncología se incorpore de manera rutinaria en los centros hospitalarios.
Y, por último, a las familias afectas de cáncer hereditario que son el objetivo final de nuestro quehacer y esfuerzo diario.

A todos ellos, gracias.

© 2006. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
Conde de Aranda, 20. 5.º dcha. - 28001 Madrid
Tel. 915 775 281 - Fax 914 361 259
seom@seom.org - www.seom.org

Reservados todos los derechos.
Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

ISBN: 84-611-1748-4
Depósito legal: M-30868-2006

Maquetación e impresión: Dispublic, S.L.

Edita: Dispublic, S.L.

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Ángel Miguel Alonso Sánchez
Servicio de Genética
Hospital Virgen del Camino.
Pamplona

Dr. Manuel M.ª Benavides Orgaz
Sección de Oncología Médica
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Dr. Ignacio Blanco Guillermo
Unidad de Consejo Genético
Hospital Durán i Reynals (ICO).
Barcelona

Dr. Joan Brunet Vidal
Unitat d'Avaluació del Risc de Càncer i Prevenció
Hospital Josep Trueta (ICO). Girona

Dr. Jesús García-Foncillas López
Dpto. de Oncología y Radioterapia
Clínica Universitaria de Navarra.
Pamplona

Dr. José Ignacio Mayordomo Cámara
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa. Zaragoza

Dr. Pedro Pérez Segura
Coordinador del Comité Editorial del libro *Cáncer Hereditario*
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario
San Carlos. Madrid

Dr. Miguel Urioste Azcorra
Dpto. Genética Humana
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid

Gracias a una Beca Educacional
sin restricciones de

Roche

Índice AUTORES

209 Ángel Miguel Alonso Sánchez
Servicio de Genética. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

589 Raquel Andrés Conejero
Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

233 Judith Balmaña i Gelpí
Unidad de alto riesgo y prevención del cáncer. Hospital General Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona

715 Manuel Benavides Orgaz
Sección de Oncología Médica. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

209 417 Ignacio Blanco Guillermo
Unidad de Consejo Genético. Servicio de Prevención y Control del Cáncer. Instituto Catalán de Oncología. Hospital Durán i Reynals (ICO). Barcelona

247 Joan Brunet i Vidal
Hospital Josep Trueta (ICO). Barcelona

65 Trinidad Caldés Llopis
Laboratorio de Oncología Molecular. Hospital Clínico Universitario San Carlos Madrid

475 Gabriel Capellá Munar
Laboratori de Recerca Translacional. Hospital Duran i Reynals (ICO). Barcelona

447 Alberto Cascón Soriano
Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid

267 Juan A. Cruzado Rodríguez
Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid

313 Orland Díez Gibert
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

503 Gareth R. Evans, M.D. FRCP
Consultant in Medical Genetics. Department of Medical Genetics, St. Mary's Hospital. Manchester, UK

563 Javier Alonso García de la Rosa
Oncolab, Departamento de Biología Molecular y Celular del Cáncer. Instituto de Investigaciones Biomédicas "A. Sols". Madrid

627 Jesús García-Foncillas López
Laboratorio de Biotecnología y Departamento de Oncología. Clínica Universitaria, Universidad de Navarra. Pamplona

563 Purificación García Miguel
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid

297 Francisco Luis Gil Moncayo
Unidad de Psico-Oncología. Hospital Duran i Reynals (ICO). Barcelona

589 Javier Godino Gómez
Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

417 Sara González Romero
Unidad de Consejo Genético. Servicio de Prevención y Control del Cáncer. Hospital Duran i Reynals (ICO). Barcelona

141 Rogelio González Sarmiento
Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. Unidad de Medicina Molecular-Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca

121 Miguel de la Hoya Mantecón
Laboratorio Oncología Molecular. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

605 Gemma Llort Pursals
Unidad de Consejo Genético. Servicio de Prevención y Control del Cáncer. Hospital Duran i Reynals (ICO). Barcelona

23 Henry T. Lynch, M.D.
Departament of Preventive Medicine. Creighton University School of Medicine. Nebraska, USA

93 Cristina Martínez Bouzas
Laboratorio de Genética Molecular. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

209 José Ignacio Mayordomo Cámara
589 Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

233 Irene Mensa Rodríguez
Unidad de alto riesgo y prevención del cáncer. Hospital General Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona

209 Sira Moreno Laguna
Servicio de Genética. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

267 Helena Olivera Pérez-Frade
Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid

159 Ana Osorio Cabrero
Grupo de Genética Humana. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid

531 Christian P. Pawlovich, M.D.
Director, Urologic Oncology. Johns Hopkins Bayview Medical Center. Baltimore, M.D. USA

209 Pedro Pérez Segura
267 Servicio de Oncología Médica.
351 Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

563 Ángel Pestaña Vargas
Oncolab, Departamento de Biología Molecular y Celular del Cáncer. Instituto de Investigaciones Biomédicas "A. Sols". Madrid.

485 Susana Puig Sarda
Departament de Dermatologia. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona

Indice AUTORES

447 Mercedes Robledo Batanero
Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid

325 Mark Robson, M.D.
Clinical Genetics and Breast Cancer Medicine Services. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York. USA

447 Sergio Ruiz Llorente
Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid

141 Raquel Salazar Sáez
Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Salamanca. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. Salamanca

627 Josefa Salgado Garrido
Laboratorio de Biotecnología y Departamento de Oncología. Clínica Universitaria, Universidad de Navarra. Pamplona

209 Carlos San Román Cos-Gayón
Servicio de Genética. Servicio de Genética. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

141 Eva María Sánchez Tapia
Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. Salamanca

563 Ana Sastre Urgelles
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

531 Laura S. Schmidt, Ph.D.
Principal Scientist. Basic Research Program. SAIC-Frederick, Inc. National Cancer Institute-Frederick Baltimore, M.D. USA

475 Gemma Tarafa Orpinell
Laboratori de Recerca Translacional. Hospital Duran i Reynals (ICO). Barcelona

93 M.ª Isabel Tejada Mínguez
Laboratorio de Genética Molecular. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

395 Ian Tomlinson, P.M.
Molecular and Population Genetic Laboratory. London Research Institute Cancer Research. London, UK

485 Asunción Torres Moragues
Unitat de Consell Genètic. Fundació Privada Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer. Reus. Àrea d´Oncologia. Hospital Universitari de Sant Joan. Reus

175 Miguel Urioste Azcorra
Unidad de Cáncer Familiar. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid

367 Hans F.A. Vasen, M.D.
The Netherlands Foundation for the Detection of Hereditary Tumours. Leiden University Medical Centre (Poortgebouw). The Netherlands

ÍNDICE

13 **PRESENTACIÓN**

21 **INTRODUCCIÓN AL CÁNCER HEREDITARIO**
LA HISTORIA DEL CÁNCER HEREDITARIO
Henry T. Lynch, M.D.

63 **MÓDULO I**
BASES DEL CÁNCER HEREDITARIO

65 BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER
Trinidad Caldés Llopis

93 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR
M.ª Isabel Tejada Mínguez y Cristina Martínez Bouzas

121 HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS EN EL CONSEJO GENÉTICO. CÁNCER DE MAMA Y OVARIO FAMILIAR
Miguel de la Hoya Mantecón

141 ONCOGENES Y GENES SUPRESORES
Raquel Salazar Sáez, Eva María Sánchez Tapia y Rogelio González Sarmiento

159 GENES DE BAJA PENETRANCIA Y CÁNCER
Ana Osorio Cabrero

175 DETECCIÓN DE SÍNDROMES HEREDITARIOS. ¿ANTE QUÉ SÍNDROME NOS ENCONTRAMOS?
Miguel Urioste Azcorra

209 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN LOS SÍNDROMES DE CÁNCER HEREDITARIO
Ángel M. Alonso Sánchez, Sira Moreno Laguna, José Ignacio Mayordomo Cámara, Ignacio Blanco Guillermo, Pedro Pérez Segura y Carlos San Román Cos-Gayón

231 **MÓDULO II**
PRINCIPIOS DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO

233 EL CONSEJO GENÉTICO COMO PROCESO
Judith Balmaña i Gelpí e Irene Mensa Rodríguez

247 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES
Joan Brunet i Vidal

267 IMPACTO PSICOLÓGICO DEL CONSEJO GENÉTICO
Juan A. Cruzado Rodríguez, Pedro Pérez Segura y Helena Olivera Pérez-Frade

297 COMUNICACIÓN
Francisco Luis Gil Moncayo

309 **MÓDULO III**
SÍNDROMES HEREDITARIOS EN ONCOLOGÍA

311 **SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIO**

313 SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIO: ASPECTOS MOLECULARES
Orland Díez Gibert

325 SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIO: ASPECTOS CLÍNICOS
Mark Robson, M.D.

349 **CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP) / SÍNDROME DE LYNCH**

351 CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP) / SÍNDROME DE LYNCH: ASPECTOS MOLECULARES
Pedro Pérez Segura

367 CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP) / SÍNDROME DE LYNCH: ASPECTOS CLÍNICOS
Hans F.A. Vasen, M.D.

393 **SÍNDROMES POLIPÓSICOS**

395 SÍNDROMES POLIPÓSICOS: ASPECTOS MOLECULARES
Ian Tomlinson, P.M.

417 SÍNDROMES POLIPÓSICOS: ASPECTOS CLÍNICOS
Ignacio Blanco Guillermo y Sara González Romero

447 SÍNDROMES TUMORALES ENDOCRINOS
Mercedes Robledo Batanero, Sergio Ruiz Llorente y Alberto Cascón Soriano

475 OTROS SÍNDROMES DIGESTIVOS
Gabriel Capellá Munar y Gemma Tarafa Orpinell

485 MELANOMA FAMILIAR Y OTROS SÍNDROMES CUTÁNEOS
Asunción Torres Moragues y Susana Puig Sarda

503 NEUROFIBROMATOSIS 1 Y 2
Gareth R. Evans, M.D. FRCP

531 SÍNDROMES HEREDITARIOS DE CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES
Laura S. Schmidt, Ph.D. y Christian P. Pawlovich, M.D.

563 SÍNDROMES HEREDITARIOS EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
Ángel Pestaña Vargas, Javier Alonso García de la Rosa, Ana Sastre Urgelles y Purificación García Miguel

589 CÁNCER DE PRÓSTATA FAMILIAR
José Ignacio Mayordomo Cámara, Raquel Andrés Conejero y Javier Godino Gómez

605 SÍNDROME DE LI-FRAUMENI
Gemma Llort Pursals

627 SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA EN ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS HEMATOLÓGICAS
Josefa Salgado Garrido y Jesús García-Foncillas López

647 **APÉNDICES**

649 CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

661 EL INFORME BELMONT

675 CONVENIO PARA LA PROTECCIÓN DE LOS DERECHOS HUMANOS Y LA DIGNIDAD DEL SER HUMANO

689 DECLARACIÓN INTERNACIONAL SOBRE LOS DATOS GENÉTICOS HUMANOS

705 WEBS Y ENLACES DE INTERÉS

713 **GLOSARIO DE TÉRMINOS**
Manuel Benavides Orgaz
Sección de Oncología Médica. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

723 **TERMINOLOGÍA CLAVE**

PRESENTACIÓN



PRESENTACIÓN

Entre las estrategias de lucha contra el cáncer, el fomento de estilos saludables de vida y la identificación de grupos de población con mayor riesgo de desarrollar un determinado tumor, que permite una mayor rentabilidad en las políticas de prevención, son las más eficaces.

Lo que hoy llamamos Cáncer Hereditario comprende un pequeño porcentaje de la totalidad de casos de cáncer diagnosticados. Pero es indudable que existe una mayor o menor predisposición de cada persona, en función de los distintos polimorfismos genéticos y sus combinaciones.

Gracias a los continuos avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares del cáncer, se han descubierto genes cuya alteración funcional conlleva un riesgo mayor del poblacional de padecer la enfermedad. Al mismo tiempo, se diseñan fármacos dirigidos a neutralizarlas para disminuir las tasas de incidencia elevadas. Es solo el inicio de lo que falta por llegar para conseguir una atención médica personalizada en todos sus aspectos.

Nuestros pacientes nos solicitarán ayuda para comprender su situación particular y poder tomar la decisión más adecuada. Es necesaria una formación actualizada del profesional en los aspectos moleculares y clínicos del cáncer hereditario. E igualmente, el desarrollo de Unidades especializadas que se ocupen de los aspectos asistenciales en sus facetas diagnóstica, ética, preventiva, sicológica y de seguimiento, con plenas garantías de confidencialidad, así como de las tareas docentes e investigadoras.

La configuración de la estrategia global adecuada y del equipo multidisciplinar correspondiente, son objeto de debate. En algunas Comunidades Autónomas se ha reconocido oficialmente la necesidad y se han dotado dichas Unidades de recursos humanos y materiales. Espero que el ejemplo cunda y sea una realidad generalizada en breve.

La SEOM ha abordado esta situación con una amplia perspectiva para intentar satisfacer esta necesidad y ha constituido una Sección, liderada por Pedro Pérez Segura. Desde su fundación,

hace 3 años, la actividad desarrollada ha sido excelente en todos los aspectos: un curso anual presencial de formación en Consejo Genético y Cáncer Hereditario, otro a través de Internet, proyectos de investigación, apoyo en las Consejerías de Sanidad de las diferentes Autonomías para el desarrollo e implantación de la Unidades en los Hospitales, relaciones con otros centros nacionales e internacionales, etc. El último socio de honor SEOM fue Henry Lynch, un profesional de reconocido prestigio internacional que nos acompañó en el Simposio SEOM-Grupos Cooperativos y nos deleitó con su ponencia sobre últimas novedades en cáncer colorrectal hereditario no-polipósico.

Todas estas actividades dirigidas a todos los profesionales relacionados con el paciente con cáncer y sus familiares, son también útiles para los estudiantes de biomedicina, los de postgrado, sus profesores, residentes MIR, etc. Representan un avance más en la lucha contra el cáncer y en el desarrollo de nuestro sistema sanitario. El ciudadano sano será, en última instancia, el principal beneficiado.

La SEOM quiere expresar su agradecimiento a todos aquellos que han contribuido a la edición de la presente obra, tanto autores como el Instituto Roche con su mecenazgo desinteresado. Un libro que, sin duda, es una valiosa herramienta de trabajo y formación en esta nueva faceta de la Oncología Médica: El Cáncer Hereditario y el Consejo Genético.

Alfredo Carrato Mena
Presidente de SEOM

En el año 2000, el cáncer es la primera causa de muerte en España, en términos absolutos, con 91.623 muertes, lo que supuso el 25,6% de todas las defunciones. Para el conjunto de grupos de edad, el cáncer es la primera causa de muerte en hombres. En mujeres aunque aún se sitúa en segundo lugar, después de las enfermedades cardiovasculares, provoca el mayor número de años potenciales de vida perdidos.

En un futuro no muy lejano, resulta previsible que el cáncer sea la principal causa de muerte en ambos sexos.

El principal objetivo de la atención oncológica es conseguir una reducción de la mortalidad, mediante una mejora de los tratamientos y una apuesta por la prevención. La prevención debe basarse en un mejor conocimiento de los factores de riesgo asociados. Aparte de los factores ambientales y hábitos tóxicos, debemos tener en cuenta, también, los factores de predisposición hereditaria.

Se calcula que un 5-10% de todos los tumores pueden estar relacionados con una base genética hereditaria predisponente, debido a mutaciones que en la mayoría de las ocasiones se transmiten de forma autosómica dominante. Los síndromes de cáncer hereditario son múltiples y actualmente se conocen las bases genéticas de varios de ellos. No obstante, el hecho que ha revolucionado el mundo de la genética en cáncer, ha sido la identificación de genes asociados a la aparición de neoplasias de alta incidencia como el cáncer colorrectal, mama y ovario.

El consejo genético en cáncer, es el proceso por el cual los pacientes y/o sus familiares son informados de la probabilidad de transmitir la enfermedad, del riesgo de presentarla, de las medidas de prevención y de la posibilidad de llevar a cabo un estudio genético.

La Sociedad Española de Oncología Médica, recogiendo el interés y esfuerzo que un grupo de oncólogos médicos, junto con otros profesionales de diferentes procedencias, estaban realizando para implementar y mejorar la asistencia a nuestros pacientes y sus familias en relación a la susceptibilidad de heredar un cáncer, decidió impulsar esta iniciativa, creando la Sección de Cáncer Familiar y Hereditario de la SEOM.

Desde su fundación, esta Sección se ha caracterizado por su gran actividad en desarrollar cursos y programas formativos, simposios, editar guías y manuales para médicos, pacientes y familiares. Todo ello, con el ánimo de ir profundizando y extendiendo el conocimiento y la práctica de este aspecto tan importante de la asistencia e investigación en Oncología.

Hace dos años, con el entusiasmo que les caracteriza, plantearon a la Junta Directiva de la Sociedad el reto de realizar un libro sobre Cáncer Familiar y Hereditario*. Este libro, editado en castellano, nacía con la intención de convertirse en un referente para todos aquellos profesionales interesados en el Cáncer Familiar y el Consejo Genético, de habla hispana.*

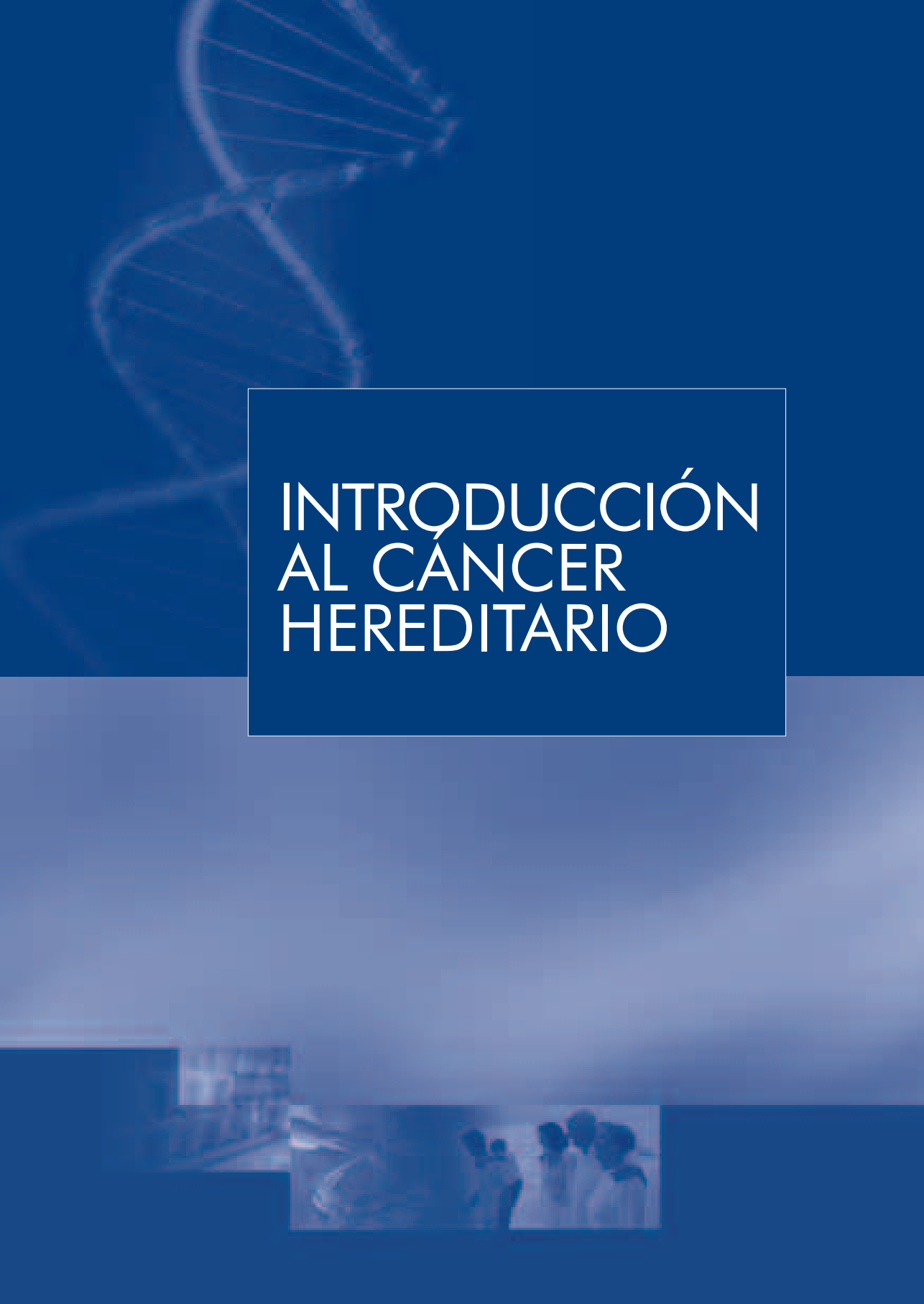
Hoy, después de un gran esfuerzo y dedicación del consejo editorial, encabezado por el Dr. Pedro Pérez Segura, presidente de la Sección SEOM de Cáncer Familiar y Hereditario, tengo la satisfacción de escribir estas letras, para dar la bienvenida a un libro al que auguro un gran éxito y larga vida. Está dividido en tres módulos y en su redacción han participado 28 profesionales –seis de ellos extranjeros–, con gran dedicación y experiencia en el tema. El contenido del libro incluye las bases moleculares y genéticas del diagnóstico; aspectos del asesoramiento genético, sin olvidar el impacto psicológico y la importancia de la comunicación y por último aspectos clínicos, con los síndromes hereditarios más importantes (mama-ovario y cáncer colorrectal), así como los menos frecuentes y otros de reciente descripción. No por haberlo dejado para el final, es menos relevante la introducción que el Dr. Henry T. Lynch, recientemente nombrado Miembro de Honor de la Sociedad Española de Oncología Médica, realiza sobre la Historia del Cáncer Hereditario.

El libro, aparece en un momento crucial, ya que como era de esperar, en la futura "Propuesta de Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud" se garantiza que al año de su implantación aquellas personas con un riesgo elevado familiar o hereditario de padecer el tumor tendrán acceso a unidades especializadas de carácter multidisciplinar, donde se evalúe el riesgo individual y familiar de cáncer de mama y cáncer de colon, incluyendo la indicación de realización de estudio y consejo genético. Así mismo, se reconoce la necesidad de consolidar y en su caso crear unidades especializadas en consejo genético que puedan dar respuesta a las personas con riesgo hereditario de padecer un cáncer de mama o colorrectal.

Los Oncólogos Médicos, no podemos dejar pasar esta oportunidad y continuando con la visión que en su momento tuvo la SEOM, debemos prepararnos para afrontar este reto, contribuyendo con nuestra formación y espíritu multidisciplinar, en la dirección de dichas unidades de consejo genético. Este libro, estoy convencido que contribuirá a ello.

Antonio Antón Torres
Ex-Presidente de SEOM

INTRODUCCIÓN AL CÁNCER HEREDITARIO



LA HISTORIA DEL CÁNCER HEREDITARIO

Henry T. Lynch, M.D.
Departament of Preventive Medicine
Creighton University School of Medicine
Nebraska, USA

INTRODUCCIÓN

En sus escritos sobre la historia del cáncer de mama, Donegan [1] sugiere que el cáncer no ha sido una causa fundamental de fallecimiento antes de la historia documentada, ya que la esperanza de vida era demasiado corta para que se desarrollase la enfermedad. Los estudios de aquellos tiempos primitivos nos indican que la enfermedad se consideraba provocada por los malos espíritus o por la cólera de los dioses. Magos, brujos y curanderos emplearon rituales y pócimas contra la enfermedad. El primer caso registrado de cáncer de mama aparece en un papiro egipcio que se remonta a 3.000 años AC aproximadamente. Resulta interesante, ya que dicho papiro registra tratamientos de pacientes masculinos, por lo tanto debió tratarse del poco frecuente cáncer de mama en el varón. El médico describía dichos tumores como no tratables.

La historia del cáncer hereditario comenzó con las observaciones de agrupaciones familiares de pacientes que a menudo manifestaron fenotipos exóticos y peculiares, tales como el tipo que puede manifestarse en formas graves de neurofibromatosis [2-11]. El extraño aspecto de algunos miembros de la familia, hizo que frecuentemente sus médicos e incluso los propios miembros de dicha familia afectados, consideraran que su destino era una maldición de Dios. Una interpretación científica de la etiología fue desarrollada en la era de la medicina moderna, cuando los médicos y los genetistas empezaron ya a considerar que las causas se debían a factores biológicos o genéticos [12].

En los tiempos de los antiguos griegos y romanos, se desarrollaron conocimientos sobre la historia natural de los cánceres. Los tratamientos habituales fueron la cirugía y la cauterización. Sin embargo, la causa del cáncer seguía siendo un misterio. La teoría humoral sobre la enfermedad era la que gozaba de mayor credibilidad, lo cual condujo a falsas suposiciones en cuanto a los tratamientos a realizar, tales como el sangrado y el purgado. Durante la Edad Media no hubo grandes progresos en los conocimientos médicos, pero el Renacimiento conllevó un renovado interés por la historia griega y latina así como un enfoque más científico de la medicina como nunca antes había existido. Sin embargo, durante esta época, todavía los humores circulantes se consideraban causantes de las metástasis, y casos anecdóticos de familias con numerosos miembros afectados por el cáncer, dieron pie a la hipótesis de que el cáncer era un proceso contagioso y no una etiología hereditaria. Fue necesario el descubrimiento y el progreso de la técnica de la microscopía para poder demostrar finalmente el papel desempeñado por las células en el cáncer, y se requirió el desarrollo de la genética para empezar a considerar el posible papel del factor hereditario. Para una descripción más detallada del desarrollo del conocimiento sobre el cáncer y sus tratamientos a lo largo del milenio, centrada en el cáncer de mama, recomendamos consultar a Donegan [1]. Una comprensión científica de la etiología del cáncer fue progresando en la era de la medicina moderna, momento en el cual los médicos y genetistas empezaron ya a plantearse que los factores causales podrían ser factores biológicos o genéticos [12].

Los nuevos descubrimientos médicos, con solidez científica, deberán permitir a los científicos básicos y a los clínicos aprender de la historia de la medicina y modificar las creencias del pasado, con el fin de mejorar el cuidado de los pacientes. De hecho, numerosos descubrimientos médicos acumulados a lo largo de varios milenios, proceden de investigadores quienes "se han apoyado en los logros" de aquellos que a su vez ya habían contribuido al conocimiento médico. Resulta importante señalar que en esta cadena de acontecimientos históricos, ha habido un aplastante número de progresos en genética molecular, tipificados por el descubrimiento de innumerables mutaciones de líneas germinales que producen cáncer. Estos recientes descubrimientos permiten alcanzar un grado de certeza sin igual en el diagnostico, limitados únicamente por la penetrancia de la mutación.

¿Cuál va a ser el siguiente triunfo alcanzado en el campo de la genética molecular? Claramente puede tratarse del desarrollo de fármacos de diseño, cuyo objetivo sería la destrucción dirigida de los tejidos de los tumores, sin dañar células normales. Dichos logros se ejemplifican por fármacos como imatinib para casos de leucemia mielógena crónica y tumores estromales gástricos hereditarios potencialmente mortales [13-15], así como trastuzumab (Herceptin) que está siendo estudiado principalmente en casos de cáncer de mama HER-2/*neu* positivo.

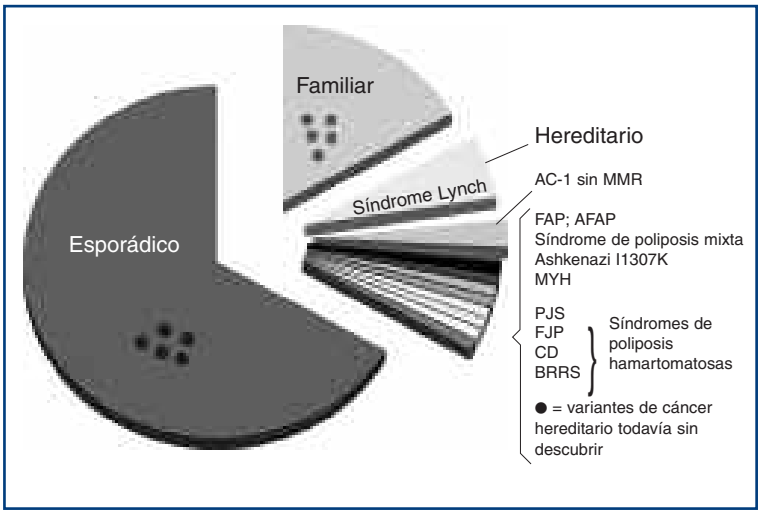
Nuestro objetivo es ofrecer una breve revisión de las contribuciones históricas en determinados campos seleccionados de la genética del cáncer. Sin embargo, este tema es tan amplio que hemos decidido restringir su alcance a unos pocos ejemplos, a saber, cáncer colorrectal hereditario (CCH), cáncer de mama y de ovario hereditarios (CMOH), e incluimos unas breves reflexiones sobre el cáncer gástrico difuso hereditario. Concluiremos con una somera mención del síndrome MEN 2, el síndrome von Hippel-Lindau, el síndrome Li-Fraumeni (SMLA – sarcoma, mama, leucemia, adrenal), y el síndrome de melanoma de nevo múltiple atípico familiar (MNMAF), incluyendo su vínculo con cáncer de páncreas.

CÁNCER COLORRECTAL

LA HISTORIA DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (FAP)

La Figura 1 muestra la frecuencia relativa de cáncer colorrectal (CCR) considerado esporádico, el CCR familiar, y variedades hereditarias de CCR. Nuestra revisión histórica de la FAP se ha apoyado considerablemente en la minuciosa panorámica general ofrecida por Bussey [16]. Su historia comienza con observaciones de Menzelio [17] quien, en 1721, registró probablemente el primer caso de un paciente con un gran número de pólipos en el conducto gastrointestinal. Muchas décadas después, el número, situación y histología de los pólipos de colon y las lesiones asociadas, fueron

Figura 1. Gráfico circular que demuestra la marcada heterogeneidad genotípica y fenotípica en síndromes hereditarios de cáncer colorrectal. (Actualizado con permiso de Lynch y colaboradores *Cancer* 2004;100:53-64.)



Abreviaturas

MMR = Mismatch Repair - Reparación de bases desapareadas

FAP = Poliposis adenomatosa familiar

AFAP = Poliposis adenomatosa familiar atenuada

HBCC = Cáncer de mama y colorrectal hereditarios

PJS = Síndrome de Peutz-Jeghers

FJP = Poliposis juvenil familiar

CD = Enfermedad de Cowden

BRRS = Síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley

definidos con más detalle y se empezó a identificar la posibilidad de incidencia familiar. La ciencia de la histopatología iniciada alrededor de 1860, aceleró estos conocimientos al identificar la importancia clínica de los pólipos intestinales.

En 1882, Cripps [18] detectó poliposis coli en un hermano y una hermana, probablemente el primer indicio de que se trataba de un proceso familiar, posiblemente de origen genético. Bussey [16] considera que esta importante observación es el momento del comienzo de la historia de la FAP. En 1887, Smith [19] mencionó la presencia de "adenocarcinoma" del colon al describir tres miembros de la misma familia con múltiples pólipos en el colon. En 1890, Bickersteth [20] registró una familia con miembros afectados pertenecientes a dos generaciones (madre e hijo), lo cual reforzó la teoría de la poliposis adenomatosa familiar hereditaria.

Al final del siglo diecinueve, tres de las cuatro características más destacadas de la FAP habían sido reconocidas: 1) Existían un gran número de pólipos colónicos; 2) Histológicamente, fueron del tipo adenomatoso; y 3) Fueron heredados. Fue en 1887 cuando Smith [19] mencionó la cuarta característica: la asociación con CCR.

Cuthbert Dukes estableció la importancia de construir un árbol genealógico y en 1925, estableció el primer registro de familias con miembros afectados por poliposis en el Hospital de St. Mary en Londres, Inglaterra. Rápidamente empezaron a desarrollarse nuevas tecnologías de diagnosis. A comienzos del siglo veinte apareció el sigmoidoscopio con iluminación propia. La utilización del enema de bario como herramienta de diagnóstico fue mejorado posteriormente con la introducción de la técnica de doble contraste. En la época de la Segunda Guerra Mundial, Dukes decidió que la pubertad era el momento idóneo para empezar revisiones con regularidad de los hijos de un paciente polipósico utilizando el sigmoidoscopio.

Con la aparición de un tratamiento quirúrgico seguro, los pacientes que padecían un estadío benigno de la FAP pudieron beneficiarse de la prevención de cáncer mediante la extirpación quirúrgica total de colon, seguida por frecuentes revisiones del recto restante. La primera anastomosis ileorrectal se llevó a cabo en 1948. Desde entonces muchas innovaciones quirúrgicas han sido adoptadas, incluyendo la resección perineal abdominal, la mucosectomía, y el reservorio o bolsa ileal para proteger contra carcinoma rectal. Finalmente, resulta especialmente interesante destacar que antes de la Segunda Guerra Mundial, aproximadamente un 65% de los pacientes con FAP padecían CCR detectado durante la primera revisión, lo que conllevó a una mayor concienciación sobre el síndrome y a la necesidad de someter los pacientes a screening a una edad más temprana, producto de lo cual, este porcentaje ha disminuido a aproximadamente un 5%.

Lesiones extracolónicas asociadas: En 1953, Gardner y Richards[21] describieron una familia con poliposis, en la cual los miembros afectados también presentaron: a) Osteomas múltiples del cráneo y de la mandíbula; b) Múltiples quistes epidermoides; y c) Fibromas cutáneos. Posteriormente, esto fue denominado el síndrome de Gardner. Estudios adicionales de esta gran familia de Utah identificaron anomalías dentales (dientes supernumerarios) y tumores desmoides de la pared abdominal y ampliaron el examen de osteomas para incluir cualquier parte del sistema esquelético[22]. Utsunomiya y Nakamura[23] descubrieron que más del 90% de los pacientes polipósicos japoneses que revisaron, presentaron osteomas mandibulares ocultos, hallazgo que fue confirmado posteriormente en otros centros. Lewis y colaboradores[24] en 1984 incluyeron la hipertrofia congénita del pigmento del epitelio retineano (CHRPE). En 1985, Bulow y colaboradores[25] demostraron que aproximadamente un tercio de los pacientes con FAP presentan también pólipos gástricos, principalmente de dos tipos: adenomas y pólipos de la glándula fúndica. (Una revisión general de la historia de la FAP por Bussey[16] ofrece la mayor parte de la información mencionada anteriormente y puede ser consultado para profundizar en el tema, si se desea.)

Los carcinomas, además del CCR incluyen el cáncer de estómago, duodeno, yeyuno, páncreas, conductos biliares, carcinoma papilar de tiroides y hepatoblastoma. Hay tumores desmoides en aproximadamente 3-5% de los casos FAP, que se encuentran principalmente situados en la región intra-abdominal. Aunque no son estrictamente cancerosas, dichos tumores provocan una alta tasa de morbi-mortalidad, ya que son propensos a invadir y obstruir las estructuras anatómicas vitales. Incluso la cirugía para el control del CCR puede provocar la formación de tumores desmoides[26].

Genética molecular

Herrera y colaboradores[27] en 1986 observaron una deleción intersticial del cromosoma 5q en un paciente con múltiples anomalías de desarrollo, así como múltiples pólipos colónicos. Un año más tarde Bodmer y colaboradores[28] demostraron que el gen PAF, conocido actualmente como el gen de la poliposis adenomatosa coli *(APC)*, estaba situado en el cromosoma 5. Desde entonces ha habido numerosos progresos en la comprensión de la heterogeneidad genotípica y fenotípica de la mutación *APC*.

La Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (AFAP)

Lynch y colaboradores[29] han descrito una familia con tendencia a padecer cáncer de colon, en la cual los miembros afectados tenían solamente unos pocos adenomas. Debido a que este informe preliminar mostró que la morfología del adenoma resulta ser semejante a la del "adenoma plano" de Muto y colaboradores[30], se propuso inicialmente el término síndrome de adenoma plano hereditario[31]. Spirio y colaboradores[32,33] posteriormente vincularon esta familia y otras con fenotipos semejantes, al cromosoma 5q y caracterizaron las mutaciones proximales en el punto del

cromosoma ocupado por el gen *APC* [32-34]. El término póliposis adenomatosa familiar atenuada (AFAP) se consideró entonces como el más adecuado para este trastorno. Esta forma atenuada de FAP puede resultar extraordinariamente difícil de diagnosticar debido a su fenotipo de poliposis limitada (relación de 1 a 50, o hasta de 1 a 100 en pacientes atípicos). En estos casos resulta fundamental contar con una historia familiar bien realizada.

Laken y colaboradores [35] han descrito una variante del gen *APC*, la mutación / polimorfismo I1307K, que lleva a un conducto inestable (hipermutable) con riesgo de mutaciones somáticas. Aproximadamente un 6% de los judíos ashkenazi son portadores de esta mutación / polimorfismo I1307K, mientras que la proporción es mucho más baja entre los judíos sefarditas. Un 10% de los judíos ashkenazi que padecen CCR y un 28% de los que presentan agrupamiento familiar de CCR mostraron dicha alteración I1307K [35]. Esta mutación /polimorfismo no ha sido observada en los no judíos [35-37]. Los portadores tienen aproximadamente el doble de riesgo de padecer CCR comparado con los no-portadores [35]. Continua realizándose la investigación del fenotipo AFAP en este trastorno.

Mutaciones en el gen MYH

Se ha demostrado que las mutaciones en el gen *MYH*, cuando son bialélicas, causan poliposis adenomatosa colorrectal autosómica recesiva [38,39]. En sus estudios del año 2004, Wang y colaboradores [40] han descubierto que la presencia de mutaciones bialélicas de línea germinal en el gen *MYH* estan correlacionadas con la presencia de 20 o más pólipos adenomatosos. No encontraron mutaciones bialélicas en el gen *MYH* en los siguientes casos: 1) en aquellos pacientes *APC*-negativos que presentaban menos de 20 pólipos adenomatosos; 2) en aquellos pacientes con CCR con edades superiores a 50 años de edad; 3) en aquellos sometidos a screening con 0-3 pólipos de colon. Wang y colaboradores sugirieron que el screening del gen *MYH* debe ser planteado no solamente en aquellos pacientes con múltiples pólipos de colon, sino también en pacientes con desarrollo precoz de CCR [40]. Debido a este reciente descubrimiento, resulta fundamental saber más sobre el fenotipo asociado con las mutaciones en el gen *MYH*.

Quimioprevención en la FAP

King y colaboradores [41] han analizado los cuidados totales ofrecidos a los pacientes con FAP y sus familias, incluyendo la importancia de las estrategias de quimioprevención. Reddy y Rao [42] han constatado que, además de las investigaciones pre-clínicas, numerosos estudios multi-disciplinares tanto epidemiológicos como de biología molecular, han contribuido enormemente a los nuevos planteamientos de la quimioprevención, especialmente en el caso de los anti-inflamatorios no-esteroideos (AINES), incluyendo el sulindac (Clinoril) [43]. Específicamente, los ensayos clínicos sobre AINES han demostrado su efectividad en la regresión de adenomas de colon pre-existentes en

pacientes con FAP. Se ha descrito en varios estudios [44] una quimioprevención efectiva con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) incluyendo fármacos como celecoxib y rofecoxib. Los inhibidores naturales de la COX-2 como la curcumina [45] han demostrado ventajas de quimioprevención con tan sólo una mínima toxicidad gastrointestinal. Para una revisión reciente de los estudios de quimioprevención, se recomienda consultar Hawk y colaboradores [46].

HISTORIA DEL SÍNDROME DE LYNCH

La familia G

La historia de lo que hoy día se conoce como el síndrome de Lynch se remonta a una observación de agrupación de cáncer familiar realizada por Aldred Warthin, un patólogo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan [47]. En 1895, su costurera le dijo que ella probablemente fallecería debido a un cáncer de colon, estomago o del aparato reproductor femenino, ya que su familia era muy proclive a este tipo de cánceres (desafortunadamente, tal y como ella había predicho a Warthin, la chica falleció a una edad temprana debido a un cáncer metastático de endometrio). Warthin, patólogo-clínico de gran experiencia, que sabía escuchar, decidió estudiar el árbol genealógico de la chica y lo publicó en 1913 junto al de otras familias propensas al cáncer [48]. En 1925 actualizó los datos sobre dicha familia [49]. Desde ese momento a la familia de la costurera se le conoce como la Familia G.

Lynch y colaboradores [50] en 1966 han descrito la historia natural familiar y la genética de dos grupos familiares de la región central de los Estados Unidos (Familias N y M). El Dr. A. James French, sucesor de Warthin como Decano de Patología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan, tenía conocimiento sobre la investigación de Lynch en cuanto a las familias N y M, y recordaba que Warthin había sido el primero en observar una familia semejante (Familia G) ya en 1895. En 1971, French, Lynch y Cruz, habiendo estudiado en detalle los datos de Warthin, actualizaron la información sobre la Familia G, luego de una visita al lugar de origen, en una zona rural de Alemania, y publicaron sus resultados [51]. Mediante el uso de la tecnología de conversión [52], fue identificada en el año 2000 una mutación *MSH2* en la familia G. Los datos sobre esta familia han sido actualizados recientemente por Douglas y colaboradores [53].

Síndrome Muir-Torre (SMT)

En 1981, Lynch y colaboradores [54] publicaron la primera observación de SMT en familias con síndrome Lynch. El SMT se caracteriza por múltiples adenomas sebáceos cutáneos, carcinomas sebáceos, queratoacantomas múltiples, y diversos cánceres de vísceras. Varios artículos [55-58] han esclarecido las características genético-moleculares y clínicas del síndrome de Muir-Torre. Los datos sugieren que la identificación de estas características cutáneas del SMT en un paciente, requieren una historia familiar detallada para obtener pruebas que confirmen la existencia del síndrome de

Lynch [59]. De hecho, los pacientes con estas desfavorables características requieren estudios genéticos, especialmente para confirmar la posible existencia de mutaciones de línea germinal del gen *MSH2*.

Genética molecular

Peltomäki y colaboradores [60] mediante análisis de ligamiento localizaron un locus en el cromosoma 2p como punto de presencia de un gen que predispone al síndrome de Lynch. Poco después se consideró un segundo locus relacionado con el síndrome de Lynch, desde el punto de vista etiológico; este locus situado en el cromosoma 3p fue identificado por Lindblom y colaboradores[61] en Suecia. En estos loci 2p y 3p, fueron identificados los genes del síndrome de Lynch: *MSH2* y *MLH1* respectivamente, los cuales codifican proteínas de identificación y reparación de errores de bases desapareadas en el ADN [62-65].

Mutaciones en dichos genes de reparación de bases desapareadas (mismatch repair) fueron encontradas en tan sólo un 50-60% de las familias con árbol genealógico clásico de síndrome de Lynch. Wagner y colaboradores [66] han sugerido que algunos de los problemas en la identificación de mutaciones relacionadas con el síndrome de Lynch eran debidos a una falta de sensibilidad de las técnicas de detección de mutaciones. Dichos autores plantearon que podría haber otros genes causantes de los casos restantes. En un estudio de ADN en miembros de una cohorte de 59 familias con síndrome de Lynch, bien definido clínicamente, pertenecientes al registro de la Universidad de Creighton, dichos autores utilizaron diversas técnicas (electroforesis de gel gradiente desnaturalizante, análisis Southern, verificación de inestabilidad de microsatélites (IMS), inmunohistoquímica (IHQ) y análisis de expresión monoalélica), para buscar mutaciones en los genes *MSH2, MLH1*, y *MSH6*. Los hallazgos revelaron que una deleción que comprendía los exones 1-6 del gen MSH2 fue detectada en 7 familias de la cohorte total, sin relación aparente (12%). Los estudios genealógicos posteriores mostraron que se trataba de una mutación con efecto fundador [67], que ha sido denominada "American Founder Mutation (AFM). La misma deleción ha sido identificada en al menos otras 13 familias supuestamente no relacionadas [68], investigación que sigue en curso. Las metodologías genealógicas y bioestadísticas indican que hay cerca de 19.000 portadores de la AFM en los Estados Unidos, y se puede verificar la procedencia de un único progenitor [68].

Variedades de cáncer

El síndrome de Lynch es el trastorno hereditario más frecuente que predispone al cáncer colorrectal. Dicho síndrome también conlleva un mayor riesgo de malignidad fuera del colon, principalmente riesgo aumentado de carcinoma de endometrio, seguido por carcinoma de ovario, estomago, intestino delgado, conducto hepatobiliar, páncreas, conducto uroepitelial superior y cerebro [69]; entre los tipos de cáncer supuestamente relacionados con el síndrome de Lynch, de los

cuales carecemos de pruebas suficientes para incluirles incondicionalmente en dicha lista, se incluyen: el carcinoma cortical adrenal [70], sarcomas (histiocitoma fibroso maligno [71], rabdomiosarcoma [72], liposarcoma [73,74]) cáncer de próstata [75] y se añaden pacientes con características de neurofibromatosis [76,77].

El síndrome de Lynch con características fenotípicas de neurofibromatosis

Un fenotipo muy complejo del síndrome de Lynch ha sido descrito por Bandipalliam [77]. Concretamente este informe amplía el fenotipo cutáneo y el espectro de cáncer relacionado con el síndrome de Lynch además del síndrome de Muir-Torre (SMT) analizado previamente, con su fenotipo cutáneo de adenomas sebáceos, carcinomas sebáceos, y múltiples queratoacantomas, asociados con cánceres de vísceras que son característicos del síndrome de Lynch. Bandipalliam ha publicado [77] varios informes sobre familias que han presentado una aparición extraordinariamente precoz de cánceres colorrectales además de manchas color marrón claro *(café-au-lai)* junto a malignidades hematológicas asociadas con mutaciones homocigóticas o bialélicas en genes de reparación de bases desapareadas (mismatch repair). En su completo análisis sobre la literatura médica, Bandipalliam [77] intenta resumir, tanto las características clínicas como los resultados de las pruebas genéticas de cada uno de estos informes; lo que ha llevado a una descripción de una entidad clínica diferenciada, caracterizada por inicio precoz de cánceres gastrointestinales y hematológicos junto a características cutáneas propias de la neurofibromatosis. Como recurso nemotécnico, Bandipalliam ha utilizado la sigla "CoLoN," que significa en inglés Colon tumors or/and Leukemia/Lymphoma or/and Neurofibromatosis features (tumores de colon, y/o leucemia/linfoma y/o rasgos de neurofibromatosis). Además, constata que "ha habido cierta evidencia de que el gen de la neurofibromatosis tipo 1 es la diana mutacional en la deficiencia de reparación de bases desapareadas que se constata en las familias con cáncer colorrectal hereditario no-polipósico (HNPCC), y que la deficiencia *mlh1* puede acelerar el desarrollo de leucemia en ratones heterocigóticos con neurofibromatosis (Nf1). El reconocimiento de este síndrome tiene una importancia significativa en términos de la detección precoz de cánceres, las recomendaciones para el screening de cáncer, así como para la asesoría genética que se ofrece a estas familias" [77].

Un mensaje claro que se deriva de esta nueva evidencia de la ampliación de fenotipos del síndrome de Lynch, es que debemos conocer constantemente los nuevos descubrimientos fenotípicos a lo largo del tiempo en síndromes específicos de cáncer hereditario. Por lo tanto, el fenotipo de síndrome de Lynch, que se remonta a la publicación inicial de Warthin en 1913 [48], incluye una gran heterogeneidad tanto genotípica como fenotípica, por ejemplo, el fenotipo del síndrome de Muir-Torre en 1981 [54], y ahora los atípicos hallazgos semejantes a la neurofibromatosis, descritos por Bandipalliam [77].

Control de cáncer en el síndrome de Lynch

Järvinen y colaboradores[78] han demostrado los beneficios del screening mediante colonoscopia en la HNPCC en un ensayo clínico control a lo largo de 15 años. Se comparó la incidencia de CCR en dos cohortes de individuos en riesgo pertenecientes a 22 familias con síndrome de Lynch, utilizando como controles a aquellos miembros que rechazaron el ser sometidos al screening. 8 sujetos sometidos a screening desarrollaron cáncer colorrectal (6%), comparado con 19 en el grupo control (16%; p = 0,014). La tasa de CCR se redujo en un 62% en aquellos sujetos sometidos a screening. Todos los cánceres colorrectales en el grupo sometido a screening fueron locales, no causaron muertes, a diferencia de los 9 fallecimientos causados por CCR identificados en el grupo control. Se concluyó que el screening mediante colonoscopia para detectar el CCR realizado cada 3 años, reduce el riesgo de CCR en más de la mitad, previene la muerte por CCR, y disminuye la mortalidad total en aproximadamente un 65% en familias con síndrome de Lynch. La incidencia relativamente alta de CCR, incluso en los sujetos sometidos a screening (a pesar de no haberse registrado fallecimientos) requiere, según nuestra opinión, realizar detecciones con mayor frecuencia, por ejemplo, cada año. De hecho, Vasen y colaboradores[79] han descubierto 5 cánceres de intervalo en pacientes con síndrome de Lynch al cabo de 3 años y medio después de realizar una colonoscopia con resultados normales.

Recomendamos realizar colonoscopias anuales, considerando una carcinogénesis acelerada en el síndrome de Lynch[80]. Iniciamos la colonoscopia a la edad de 25 años porque la edad promedio de CCR (aproximadamente a los 45 años) es más temprana en el síndrome de Lynch que en la población general[69,81]. A pesar de que una característica de este trastorno ha sido la edad precoz de inicio, Hampel y colaboradores[82] han señalado casos que muestran un inicio más tardío (55-60 años). Esto puede ser debido a un sesgo en la evaluación. Claramente debemos considerar los pacientes con más de 60 años como individuos con mayor riesgo potencial de cáncer.

Cánceres ginecológicos y síndrome de Lynch

Lu y colaboradores[83] realizaron una investigación para saber si las mujeres con síndrome de Lynch, que desarrollaron dos cánceres primarios, padecían cáncer ginecológico o cáncer colorrectal como "cáncer centinela." El estudio incluye a 117 mujeres con cánceres primarios duales, pertenecientes a 223 familias que satisfacían los criterios de Ámsterdam (ver capítulo de criterios diagnósticos). Los resultados demostraron que: en 16 mujeres el CCR y el cáncer de endometrio fueron diagnosticados simultáneamente; en 52 mujeres (51%), el cáncer de endometrio o de ovario fue diagnosticado primero; en 49 mujeres (49%), se diagnosticó inicialmente el CCR. Entre aquellas quienes desarrollaron primero cáncer de endometrio o de ovario, la edad promedio en el

momento del diagnostico fue de 44 años. A su vez, aquellas quienes desarrollaron primero CCR tuvieron una edad promedio de 40 años en el momento del diagnóstico. Estos autores han establecido la conclusión de que entre las mujeres con síndrome de Lynch que desarrollaron dos cánceres primarios colorrectal /ginecológico, el cáncer de endometrio o de ovario fue el cáncer centinela que precedía al desarrollo del cáncer colorrectal en la mitad de los casos. Es por ello que tanto los oncólogos ginecológicos como los ginecólogos desempeñan un papel fundamental en la identificación del síndrome de Lynch .

Inestabilidad de microsatélites (MSI) y screening mediante inmunohistoquímica (IHQ)

La determinación mediante la genética molecular *sine qua non* para el diagnóstico del síndrome de Lynch, resulta ser la detección de una mutación de línea germinal en uno de los genes de reparación de bases desapareadas (mismatch repair). Sin embargo, la prueba mediante análisis Southern resulta ser demasiado costosa para emplearla en la población en general. Tal y como observaron Vasen y Boland [84], después del descubrimiento de la inestabilidad de microsatélites (MSI) en 1993 [85,86], dicha inestabilidad se encontró en casi todas las muestras de tejidos de cáncer de colon de pacientes con síndrome de Lynch [60,87,88] (citado por Vasen y Boland). La prueba mediante inmunohistoquímica (IHQ) de los productos proteicos de genes de reparación de bases desapareadas, resulta ser prometedora como screening para la presencia de mutaciones características del síndrome de Lynch. Desde el punto de vista del especialista clínico merece la pena estudiar el papel de la inestabilidad de microsatélites, así como las pruebas mediante IHQ, realizadas ya sea separadamente o en forma combinada, como herramientas intermedias para la detección del síndrome de Lynch [89].

Al discutir la estrategia de utilización de técnicas de MSI y marcadores moleculares inmunohistoquímicos (IHQ), Vasen y Boland [84] sugieren que la IHQ podría ser de utilidad para encontrar mutaciones de un gen específico, mientras que en el caso de aquellos pacientes que satisfacen los criterios de Bethesda (ver capítulo de criterios diagnósticos), dichos autores sugieren que el primer paso podría ser el análisis MSI seguido del estudio por IHQ de todos los tumores clasificados como MSI-H (MSI- alta) [90] (citado por Vasen y Boland). Los criterios de Bethesda revisados han demostrado ser el conjunto de criterios clínicos de mayor utilidad a la hora de identificar a los pacientes en riesgo de padecer síndrome de Lynch. Para los pacientes que satisfacen los criterios de Bethesda revisados, tanto la MSI como las pruebas por IHQ resultan ser formas altamente eficaces a la hora de seleccionar ulteriormente a aquellos pacientes que deberán ser sometidos al estudio de posibles mutaciones de línea germinal de gen de reparación de bases desapareadas (mismatch repair) [91].

La Tabla 1 muestra puntos importantes en la historia del síndrome de Lynch.

Tabla 1. Hitos en la historia del síndrome de Lynch

Características	Primera mención	Referencias
Familia G de Warthin (el estudio empezó en 1895)	1913	(48)
Asesoramiento genético	1965	(191, 192)
Primer informe de Lynch y colaboradores sobre las Familias N y M	1966	(50)
Inicio del cáncer a una edad precoz	1966	(50)
Patrón de herencia autosómico dominante	1966	(50)
Sesión de información familiar (FIS)	1966	(50, 193, 194)
Recomendaciones para el screening	1967	(195)
Actualización de los datos de la familia G	1971	(51)
Inclusión del colon proximal	1977	(196)
Comienzo del estudio del síndrome de Lynch en Uruguay	1977	(197)
Recomendación para la realización de una histerectomía total con salpingo-ovariectomía bilateral (HT-SOB) profiláctica	1978	(198)
Síndrome de Muir-Torre (como variante del síndrome de Lynch)	1980	(54, 199)
Incidencia aumentada de cáncer colorrectal sincrónico y metacrónico	1982	(200,201)
Los estudios del síndrome de Lynch empezaron con los indios Navajos	1983	(202-207)
Estudios de distribución de timidina tritiada en mucosa rectal	1983	(208)
HNPCC denominado "El síndrome de Lynch "	1984	(209)
Estudio de los niveles de selenio en el síndrome de Lynch	1984	(210)
Formación de ICG-HNPCC	1989	(188, 211)
Estudios de la unión de la lectina en FAP y HNPCC	1990	(212-214)
Criterios de Ámsterdam I	1991	(188)
Carcinogénesis acelerada y CCR de intervalo	1992	(80, 215-218)
Primera susceptibilidad de locus de cáncer encontrado en 2p mediante el análisis de linkage	1993	(60)
Segunda susceptibilidad de locus encontrado en 3p mediante el análisis de ligamiento	1993	(61)
Genes de reparación de bases desapareadas de ADN registrados	1993	(62-65)
Fenotipo RER+ (IMS) descrito	1993	(87)
Mutaciones en la línea germinal en el síndrome	1993	(62)
Identificación de la mutación en el gen *MSH2*	1993	(63)
Adenocarcinomas extracolónicos	1994	(219)
Características patológicas distintivas	1994	(216)
Mutaciones en los genes *MSH2; MLH1*	1994	(64, 65)
Participación del grupo de Creighton en el estudio Uruguayo	1995	(220)

Perspectiva histórica hasta el año 1995	1995	(221)
Papel de los genes de reparación de bases desapareadas de ADN en la tumorogénesis de CCR	1995	(222, 223)
Recomendaciones de una colectomía profiláctica subtotal	1996	(224, 225)
Beneficios para la supervivencia	1996	(226, 227)
Seminarios de la NIH NCI sobre IMS en el síndrome de Lynch (criterios de Bethesda)	1996	(85)
Desarrollo de IHQ	1996-1998	(228, 229)
Mutación en el gen *MSH6*	1997	(230, 231)
Actualización por parte de NIH NCI de los datos sobre IMS	1997	(232)
Implicación del intestino delgado	1998	(233)
Mutación fundadora en Finlandia	1998	(234)
Criterios de Ámsterdam II	1999	(189)
Linfocitos infiltrantes en el tumor y su asociación con IMS	1999	(235)
Tecnología de conversión	2000	(52)
Se asocia una mutación compleja del gen *MLH1* en el codón 222 con el inicio durante la adolescencia de CCR (se necesitan más familias con CCR de inicio precoz para continuar el estudio)	2001	(236)
La quimioterapia adyuvante con fluorouracil beneficia a los pacientes con CCR en estadío II o estadio III con tumores de SMS o IMS-bajo pero no aquellos con tumores de IMSI-Alta	2003	(237)
El efecto H(2)O(2) mejora la supervivencia en líneas celulares deficientes de reparación de bases desapareadas en el ADN	2003	(238)
Mutación fundadora *MSH2* del 1-6 descubierto en los Estados Unidos	2003	(67)
Familias que cumplen con los criterios de Ámsterdam sin evidencia de mutación de reparación de bases desapareadas	2005	(92)
Edad tardía de inicio de cáncer en cánceres asociados con el síndrome de Lynch	2005	(82)
El síndrome de Lynch con CCR de inicio muy precoz y con malignidades hematológicas y características de neurofibromatosis	2005	(77)

LOS CRITERIOS DE ÁMSTERDAM I, NO SÍNDROME DE LYNCH

Lindor y colaboradores [92] han descrito familias que satisfacen los criterios de Ámsterdam I (ver capítulo de criterios diagnósticos) en las que no hay evidencia de defecto de reparación de bases desapareadas en el ADN y que no manifiestan la misma incidencia de cáncer vinculada al síndrome de Lynch y a la deficiencia de reparación de bases desapareadas relacionada. Específicamente, en este caso, los miembros de estas familias muestran una incidencia menor de CCR respecto a familias con síndrome de Lynch y la incidencia podría no verse aumentada en las familias con cáncer

extracolónico. Estas familias no deben ser descritas, ni se les debe asesorar como si padecieran síndrome de Lynch. Para facilitar la diferenciación de estas entidades, Lindor y colaboradores [92] sugieren la denominación "cáncer colorrectal familiar tipo X" para describir este tipo de agrupación familiar de cáncer colorrectal, pero para evitar la posible confusión con la herencia cromosómica X, nosotros preferimos la denominación "cáncer colorrectal familiar de tipo indeterminado".

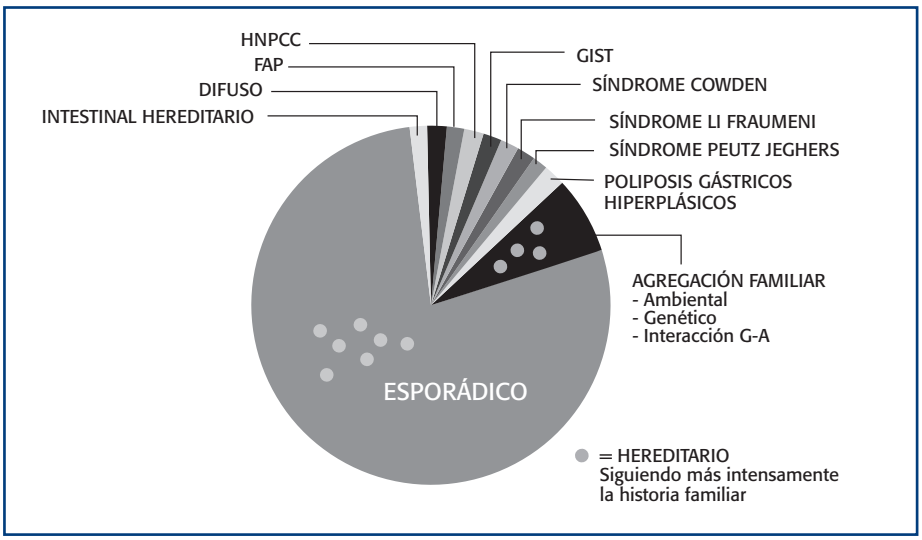
CÁNCER GÁSTRICO

SUSCEPTIBILIDAD AL CÁNCER GÁSTRICO EN VARIOS SÍNDROMES HEREDITARIOS

A pesar de que muchos adenocarcinomas de estómago se presentan esporádicamente sin que exista una predisposición hereditaria fácilmente demostrable, una pequeña proporción de cánceres gástricos ocurre en síndromes de predisposición al cáncer gástrico hereditario claramente identificados. Estos incluyen el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar (FAP), el síndrome hereditario de carcinoma gástrico difuso (SHCGD), el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) y subconjuntos del síndrome de Li Fraumeni (ver Figura 2).

Algunas familias de origen japonés y coreano que son portadoras de mutaciones de líneas germinales *APC*, desarrollan ocasionalmente cáncer gástrico. En pacientes con FAP, los pólipos

Figura 2. Gráfico circular que muestra la marcada heterogeneidad genotípica y fenotípica en síndromes hereditarios que predisponen al cáncer gástrico



en la parte superior del tracto gastrointestinal (adenomas y pólipos en la glándula fúndica) se presentan con mayor frecuencia en el estómago. En la mayor parte de los casos, los adenomas aparecen en el duodeno y están presentes en el 33-100% de los pacientes con FAP según la edad del sujeto [93,94]. Los pólipos de la glándula fúndica en el estómago pueden encontrarse en un 27-73% de los miembros de familias con FAP y desde un 0,8-1,4% de la población general; los adenomas gástricos aparecen en un 60% de las familias japonesas con FAP [95] pero sólo en un 2% de los miembros de familias con FAP de países occidentales [96]. A pesar de dicha preocupación sobre pólipos de la glándula fúndica, parece que no existe un aumento apreciable del riesgo de padecer adenocarcinoma gástrico en aquellos pacientes con FAP de países occidentales [94].

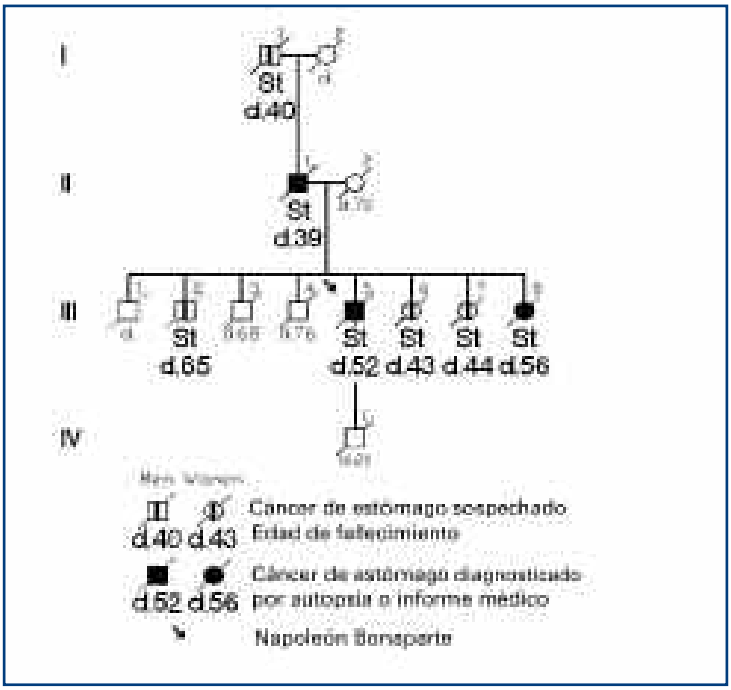
Los cánceres de estomago se presentan en un 11% de las familias con síndrome de Lynch y se ha demostrado que aparecen en familias con mutaciones de líneas germinales de genes *MLH1*, *MSH2, o MSH6* [97,98]. La mayoría de estos cánceres (79% en un estudio) son de tipo intestinal y tienen la misma historia natural que el cáncer gástrico esporádico [97]. Como en la FAP, el cáncer gástrico en el síndrome de Lynch, es más preocupante en países orientales tales como China [99] y Corea [100,101] que en países occidentales. Es interesante destacar, sin embargo, que antes del siglo veinte la incidencia de cáncer gástrico en el síndrome de Lynch era superior. Por ejemplo, los miembros de la Familia G, quienes fueron estudiados por Warthin a fines del siglo diecinueve y principios del veinte, poseen un riesgo mucho más alto de padecer cáncer gástrico [48,49] que sus descendientes directos, lo que se verificó al actualizar los datos sobre la familia en 1970 [51]. Estas diferencias en la incidencia de cáncer gástrico en el síndrome de Lynch resulta semejante a las diferencias que aparecen en cánceres gástricos esporádicos, tanto desde el punto de vista geográfico como histórico.

CARCINOMA GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO (CGDH)

El síndrome hereditario de susceptibilidad al cáncer gástrico, con herencia autosómica dominante (CGDH) está causado por mutaciones de líneas germinales en *CDH1*. Los portadores de mutaciones de líneas germinales en *CDH1* tienen un riesgo a lo largo de la vida superior al 70% (penetrancia) de desarrollar cáncer gástrico difuso y las mujeres portadoras de mutaciones tienen además un riesgo adicional de padecer cáncer de mama, especialmente el cáncer de mama lobular, en aproximadamente un 40% de las pacientes [102].

Quizás la familia con susceptibilidad de cáncer gástrico que ha gozado de mayor renombre fue la de Napoleón Bonaparte, quien falleció en 1821. La autopsia describe una úlcera gástrica maligna perforada [103]. Para mayor información, consultar el artículo de Parsonnet [104]. El padre de Napoleón había fallecido de un cáncer gástrico, confirmado en la necropsia, lo que acorde a la descripción

Figura 3. Árbol genealógico de la familia de Napoleón Bonaparte que muestra la susceptibilidad al cáncer gástrico



general parece ser un cáncer gástrico difuso. Se ha planteado que el abuelo paterno de Bonaparte, así como su hermano y tres de sus hermanas, también fallecieron debido a un cáncer gástrico (Figura 3) [105].

En 1998, mutaciones que cortan las líneas germinales del gen supresor tumoral *CDH1* (conocido como el gen *E-caderina*) han sido descritas en tres familias Maories de Nueva Zelanda predispuestas al cáncer gástrico difuso [106]. Similares mutaciones han sido descritas desde entonces en más de 40 familias diferentes que presentan síndrome hereditario de carcinoma gástrico difuso, pertenecientes a diferentes orígenes étnicos [107,108]. En 1999, fue creado el International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) debido a la necesidad de desarrollar una terminología común para esta enfermedad y a los beneficios de compartir datos para la producción de recomendaciones de manejo basadas en la evidencia. El IGCLC ha definido el síndrome hereditario de cáncer gástrico difuso (HDGC) (OMIM #137215) como: 1) familias con >2 cánceres gástricos difusos confirmados por histología en sujetos menores de 50 años, o 2) familias con >3 familiares cercanos con cáncer gástrico difuso a cualquier edad.

Dos terceras partes de las familias con síndrome hereditario de carcinoma gástrico difuso registradas hasta la fecha, fueron negativas en cuanto a la mutación de líneas germinales *CDH1*. En estas familias la hipótesis de que mutaciones específicas en *CDH1*, tales como deleciones, podrían haber sido no detectadas debido a una sensibilidad insuficiente de los métodos de detección utilizados; sin embargo, parece ser más probable que la mayor parte de dichas familias podrían ser portadoras de mutaciones de otros genes de susceptibilidad al cáncer gástrico hereditario difuso, que todavía no han sido identificados.

A pesar del descubrimiento de la causa genética subyacente de este síndrome, el manejo óptimo de los miembros de familias con síndrome hereditario de cáncer gástrico difuso, se ha prestado a controversias, principalmente debido al valor no demostrado de los regímenes de vigilancia o de la gastrectomía profiláctica y sus efectos sobre los resultados clínicos en sujetos portadores de la mutación. Ciertas reticencias sobre la eficacia de los protocolos de vigilancia actualmente en uso fueron destacadas por Huntsman y colaboradores [109] y Chun y colaboradores [110] quienes describieron cinco casos cada uno de muestras de estómago tomadas durante una gastrectomía profiláctica, y que aparentemente eran normales desde el punto de vista clínico. Dichas muestras pertenecían a portadores de mutaciones *CDH1* en quienes se confirmaron cánceres gástricos difusos precoces (intramucosa) detectados mediante un examen patológico detallado ulterior. En estos estudios, fueron incluidas 3 familias diferentes con fenotipos de alta penetrancia y la vigilancia utilizando endoscopia superior y biopsia de mucosas, no fueron capaces de identificar cánceres gástricos intramucosa que sí fueron detectados en el momento de la gastrectomía en 7/7 casos.

En una serie independiente de 6 gastrectomías profilácticas o terapéuticas realizadas en portadores de mutaciones de líneas germinales de CDH1, Charlton y colaboradores [111] investigaron las características de un fenotipo precoz en busca de un patrón de distribución y tamaño de los focos en relación con las zonas de mucosa, estómago proximal vs. distal, y patología benigna, en donde el estómago completo fuera examinado microscópicamente [111]. Los hallazgos revelaron de 4 a 318 focos microscópicos de adenocarcinoma intramucosa de células en forma de anillo de sello en 6 estómagos "normales", mientras el tamaño de los focos variaba su diámetro de 0,1-10 mm.

Las gastrectomías profilácticas realizadas en portadores de mutaciones de líneas germinales *CDH1* han ofrecido un punto de vista único sobre el cáncer gástrico difuso de estadío precoz. Todos los cánceres descritos en muestras profilácticas fueron tipo intramucosa, y la mayor parte de las muestras estaban invadidas por cánceres gástricos difusos precoces, ninguno de los cuales era fácilmente visible [109-111]. Esto conlleva la posibilidad de que la segunda alteración en *CDH1* sea un efecto de campo generalizado, tal como una hipermetilación del promotor. Esto, junto con otros eventos de mutaciones necesarios para el desarrollo de un cáncer gástrico precoz, resultan ser

relativamente frecuentes en portadores de mutaciones de líneas germinales del gen *CDH1*, mientras que la falta de regulación de genes necesarios para la invasividad y el carácter metastásico de estas lesiones es menos frecuente. Es posible que algunos pacientes con la enfermedad submucosa nunca desarrollen metástasis y por lo tanto en ciertos casos la presencia de dicha patología tiene importancia biológica pero no clínica.

Podemos suponer que esta pregunta pendiente sobre la mutación en *CDH1* dificulta la toma de decisión médica en cuanto a una gastrectomía profiláctica en portadores de mutaciones. El examen de estómagos de sujetos de avanzada edad, portadores de mutaciones de líneas germinales del gen *CDH1* sin relevancia clínica, puede ayudar a esclarecer por qué más de un 20-30% de los portadores de mutaciones de líneas germinales no desarrollan cánceres clínicamente sintomáticos a pesar de constatarse en la detección de cáncer gástrico microscópico en todas las muestras de gastrectomías profilácticas analizadas hasta la fecha. Estos hallazgos presentan similitudes a los referentes a cáncer de próstata, en los cuales dicho cáncer no forma metástasis y resulta fundamentalmente de interés biológico.

Otras dos observaciones a partir de las gastrectomías descritas por Carneiro [112] fueron la ausencia de la patología asociada con *H. pylori* y la presencia *in situ* de carcinomas de células en forma de anillo de sello. Lo primero sugiere que la infección por *H. pylori* no es un prerrequisito para el desarrollo del cáncer gástrico difuso hereditario y lo segundo ha conducido a un modelo sobre la patogénesis de dichos cánceres [112]. Considerando la baja sensibilidad de los métodos actuales de vigilancia para la detección de cánceres gástricos en estadío precoz, en miembros de familias con síndrome hereditario de carcinoma gástrico difuso, será fundamental lograr una mejor comprensión de la base molecular de la progresión del cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH) para determinar si los métodos basados en ensayos de marcadores moleculares podrán mejorar nuestra capacidad de estudiar estas familias, a fin de detectar el cáncer gástrico .

Lewis y colaboradores [113] indican que sujetos de familias con CGDH, quienes poseen la mutación de línea germinal del gen *CDH1*, deberán ser considerados como candidatos para una cirugía profiláctica. Mientras que la morbilidad de esta intervención quirúrgica es muy superior a la de otras cirugías profilácticas comúnmente realizadas, tales como mastectomías, colectomías, y ooforectomías, las consecuencias del cáncer gástrico avanzado no diagnosticado son tales (un riesgo de una mortalidad superior a un 80% a una edad relativamente joven) que este procedimiento merece ser considerado cuidadosamente. La naturaleza de CHDH es tal que afecta a todo el estómago con lesiones multi-focales [112]. Esto obliga a considerar solamente la gastrectomía total, aunque este planteamiento más agresivo vaya asociado a efectos adversos de morbilidad,

mortalidad, estado nutricional y calidad de vida, comparado con una resección parcial de estómago. Sin embargo, una adecuada reconstrucción después de una gastrectomía total y una vigilancia nutricional disminuyen el riesgo de desarrollar perturbaciones severas del metabolismo óseo, de la ingesta alimentaria, la composición corporal y la calidad de vida. Aunque la técnica Y de Roux se utiliza comúnmente, es posible que otros métodos de reconstrucción como la bolsa de yeyuno puedan también mejorar la calidad de vida [114].

La limitación principal de las técnicas de screening actualmente disponibles es que no evalúan las capas profundas de la pared de la mucosa, lugar de aparición de los cánceres gástricos difusos. Los métodos de detección por endoscopia resultan ser más eficaces para el tipo de cáncer intestinal, que surge a partir de la superficie de la mucosa. El desarrollo de nuevas modalidades tales como la espectroscopia autofluorescente endoscópica o la tomografía óptica de coherencia, promete mejorar la precisión de la detección del cáncer gástrico.

Actualmente carecemos de suficiente conocimiento a la hora de asesorar a los pacientes, por ejemplo, hay falta de comprensión de la tasa de progresión de los cánceres gástricos difusos (CGD) superficiales microscópicos observados en las gastrectomías profilácticas. Sin embargo dada la frecuente letalidad del CGD, la gastrectomía profiláctica se ha convertido en la opción preferente de manejo de los portadores de mutaciones de la línea germinal del gen *CDH1* en nuestra práctica médica. Por lo tanto, la gastrectomía profiláctica se ha unido a la ooforectomía profiláctica, la mastectomía y la colectomía como estrategias de prevención del cáncer que pueden ser recomendadas a sujetos en quienes se confirma son portadores de mutaciones con susceptibilidad al cáncer [115].

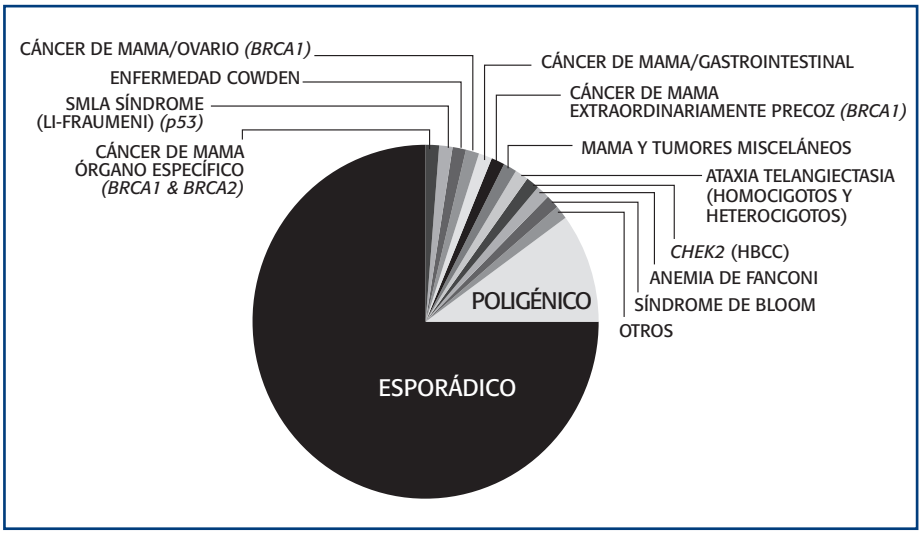
CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIOS

El cáncer de mama puede encontrarse en una variedad de síndromes hereditarios de propensión al cáncer (ver Figura 4).

CÁNCER DE MAMA Y COLORRECTAL HEREDITARIOS

La primera descripción significativa de un árbol genealógico familiar con presencia de cáncer de mama, fue publicada en 1866 por el cirujano francés Paul Broca (Figura 5). Broca detectó las causas de fallecimiento de 38 miembros de la familia de su mujer a lo largo de 5 generaciones entre 1788 y 1856 [116]. Diez de las 24 mujeres en la familia murieron de cáncer de mama. Broca señaló su preocupación ante la posibilidad del carácter hereditario de una predisposición general al cáncer en la familia.

Figura 4. Gráfico circular que muestra la frecuencias relativas de cánceres de mama esporádicos, poligénicos (familiar), y cánceres de mama hereditario. (Reproducido de nuevo con autorización de Lynch y Lynch. En: Breast Cancer, Second Edition. Winchester y colaboradores, editores. B.C. Decker, 2006. pp. 61-82.)



Según nuestros conocimientos, el informe de Broca [116] recoge el primer árbol genealógico de una familia con cáncer de mama hereditario junto a un cáncer del tracto gastrointestinal, en particular CCR. Una posterior descripción de otra familia que muestra la combinación de cáncer de mama y cáncer colorrectal fue realizada por Lynch y colaboradores en 1972 [117], seguida por un informe publicado en 1973 sobre numerosas familias con una susceptibilidad de padecer cáncer de mama y otros cánceres [118].

Recientemente, Meijers-Heijboer y colaboradores [119] definieron lo que ellos consideraron ser un nuevo conjunto de familias que se caracterizaba por carcinoma de mama y CCR. En ellas la variante 1100delC del gen *CHEK2* se encontraba presente en el 18% de 55 familias con cáncer de mama y cáncer colorrectal hereditarios (CMCH) comparado con el 4% de 380 familias sin-CMCH. Dichos autores creen que el fenotipo CMCH presentaba predisposición a través de una sinergia con unos genes de susceptibilidad todavía por definir. Los estudios de este tipo resultan extraordinariamente importantes dada la heterogeneidad genotípica y fenotípica que caracteriza a las familias susceptibles de cáncer de mama hereditario.

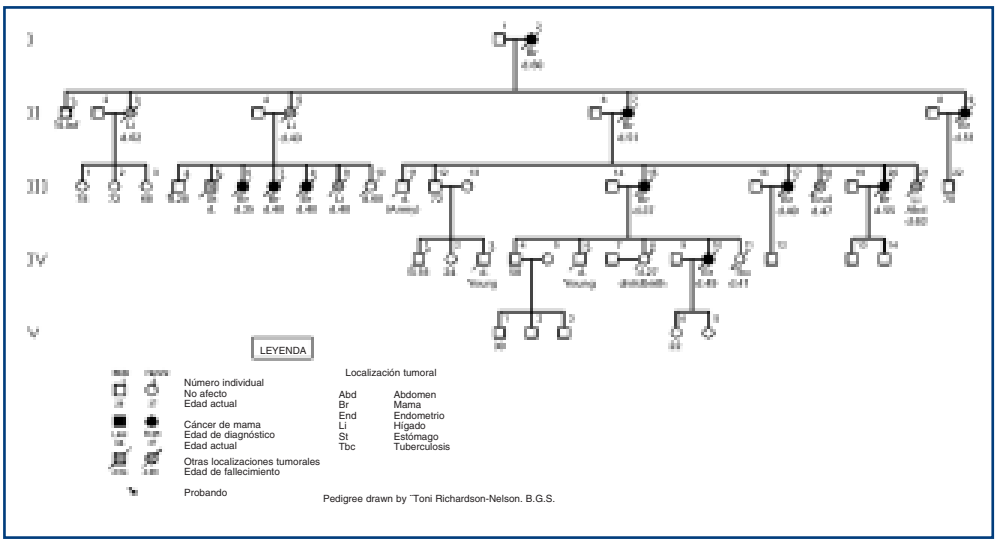
OTRAS VARIACIONES TUMORALES RECONOCIDAS HISTÓRICAMENTE

Ha habido numerosos informes desde la publicación de Broca sobre la existencia de agrupaciones familiares de cáncer de mama en las cuales existía un riesgo duplicado o triplicado de padecer esta enfermedad en sujetos que tenían uno o más familiares de primer grado afectados por cáncer de mama [120,121]. Sin embargo, con pocas excepciones, la predilección por el cáncer de mama fue considerada por muchos como hereditaria pero referida a un lugar específico y por lo tanto a menudo se consideraba que los familiares en primer grado de los probandos con cáncer de mama tenían un riesgo empírico dos o tres veces mayor de desarrollar una lesión semejante [120].

Jacobsen [122], en 1946, fue uno de los primeros investigadores en poner en tela de juicio que el carácter hereditario del cáncer de mama iba vinculado a un determinado lugar de aparición. Sus hallazgos en una serie de 200 propósitos con cáncer de mama, documentaron una frecuencia aumentada de cáncer en cualquier lugar anatómico en familiares de primer grado de los probandos. Stephens y colaboradores [123] en 1958 también describieron una nueva evaluación de una familia (107 parientes) con cáncer de mama, en la cual encontraron toda una variedad de tipos histológicos de neoplasias malignas.

Lynch y colaboradores [117] en 1972 documentaron la aparición de cáncer de mama y de una variedad de cánceres en otros lugares extra-mamarios en familiares de primer y segundo grado de pacientes

Figura 5. Árbol genealógico de la familia de la mujer de Paul Broca, basado en el artículo original de Broca sobre esta familia publicado en la literatura médica francesa [116]



de cáncer de mama pertenecientes a un grupo de 34 familias seleccionadas por padecer cáncer de mama. Dicho artículo destaca los datos del árbol genealógico que sugieren que los familiares seleccionados con propensión al cáncer de mama podrían presentar factores familiares que resultan etiológicamente relevantes a las malignidades no mamarias y que, de hecho, "...están asociadas con agrupaciones familiares de cáncer de mama en diferentes árboles genealógicos, lo que... implica el cáncer de mama, de colon, de endometrio, de estómago, de ovario y la categoría de conglomerados celulares de sarcoma, leucemia, y tumores cerebrales" [117].

LA HISTORIA DEL SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIOS (CMOH)

En 1971, Lynch y Krush [124] describieron 3 familias caracterizadas por carcinoma de mama y ovario. Lynch [125] había informado que el cáncer de mama podría estar bajo el control de diversos genotipos diferentes, lo que daría lugar a la asociación de otras variedades de cáncer histológicamente verificadas, incluyendo el carcinoma de ovario [124]. En su artículo de 1971, Lynch y Krush concluyeron que, "...probablemente por primera vez, se ha documentado una posible asociación etiológica-genética entre los carcinomas de mama y ovario. Los hallazgos en cada familia resultan congruentes con un modo de herencia autosómica dominante, a pesar de que será necesario realizar estudios adicionales que incluyan a un gran número de familias con carcinoma de mama y de ovario para poder discernir el modo de herencia" [124].

BRCA1/2

La comprensión de la etiología genética del cáncer de mama dio pasos de gigante en 1990 cuando Hall y asociados [126] identificaron el ligamiento del cáncer de mama de inicio precoz, con un punto específico del cromosoma 17q. Poco después Narod y colaboradores [127] mostraron el vínculo con este mismo locus (17q12-q23) junto al síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario (CMOH). El gen, ahora conocido como *BRCA1* ha sido clonado [128]. Posteriormente, un segundo gen relacionado con el cáncer de mama, *BRCA2*, apareció vinculado al cromosoma 13q [129] y ha sido identificado [130]. Estos hechos tan importantes han contribuido considerablemente a nuestra comprensión del cáncer de mama hereditario.

Historia de la mastectomía y la ooforectomía bilaterales profilácticas en CMOH

La mastectomía profiláctica (MP) y ooforectomía profiláctica bilateral (OPB) en pacientes con riesgo inusualmente alto de CMOH, fueron recomendadas inicialmente por Lynch y colaboradores a principios de los setenta [117,120,124,131-134]. La mastectomía profiláctica contralateral en mujeres de alto riesgo con cáncer de mama ipsilateral, fue considerada una opción lógica, dado el enorme riesgo de bilateralidad en dichos casos hereditarios [135]. Esto fue planteado dada la preocupación de que las mujeres con un riesgo de cáncer de mama-ovario familiar inusualmente alto, requieren medidas especiales de control del cáncer. Antes de la clonación de *BRCA1/2*, MP fue sugerida como opción para los miembros de familias con tendencia a padecer cáncer de mama, en donde

el riesgo para los familiares de primer grado del probando "...es cercano al 50%, coherente con un factor de herencia autosómico dominante" [133].

Las pacientes candidatas para la opción MP incluyeron a aquellas que no siguieron la recomendación de someterse a screening, a menudo por su temor a que se encontrara un cáncer de mama [131]. Un familiar que desarrolla una fobia invalidante al cáncer derivada de su conocimiento de la existencia de esta enfermedad en su familia, puede expresar un fuerte deseo de que se extirpe el tejido mamario que ella correctamente considera como de alta propensión al cáncer. Fueron también incluidas mujeres de alto riesgo de cáncer hereditario quienes presentaron enfermedad mamaria fibroquística severa (o los hallazgos patológicos más desfavorable de hiperplasia atípica). Dichos hallazgos hacen difícil para ellas y sus médicos el determinar cuáles masas palpables resultan significativas [133]. Incluso en aquellos "primeros días", se recomendaba la consulta con un geneticista médico y el consejo genético, a la hora de ponderar factores genéticos de riesgo importantes para plantearse una cirugía profiláctica [131,134].

La mastectomía profiláctica a menudo se ha considerado un tema polémico, planteándose preguntas como, "¿dará resultados? ¿lo aceptarán las pacientes? ¿lo recomendarán los especialistas? ¿acaso las aseguradoras médicas cubrirán el coste de la intervención? ¿reducirá esto eficazmente la morbi-mortalidad de cáncer de mama-ovario? ¿nos preocupa la MP desde el punto de vista médico-quirúrgico al ser particularmente radical?" de manera que hay reticencia en algunas pacientes portadoras de mutaciones de líneas germinales de genes *BRCA1*/2 con un enorme riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida (riesgo del orden de un 70-85%), o incluso ¿puede haber reticencias al recomendar la mastectomía profiláctica por parte de algunos de los médicos que tratan a dichas pacientes?

Estudios recientes sobre la mastectomía profiláctica

Hartmann y colaboradores [136] utilizaron criterios de "alto riesgo", tales como el número de familiares de primer y segundo grado afectados por cáncer de mama a la hora de plantearse la opción para la realización de una MP. Dichos autores encontraron que la MP era efectiva en aquellas mujeres de alto riesgo en quienes después de la MP se constató una reducción de un 90% del riesgo de padecer cáncer de mama, con una reducción significativa de la mortalidad. Siete casos de cáncer de mama se presentaron en dicho de estudio después de una mastectomía bilateral subcutánea; no se registraron casos de cáncer de mama después de una mastectomía total [136]. Por ejemplo, el cáncer de mama no se desarrolló en ninguna de las mujeres con una mutación del gen *BRCA1* o *BRCA2* confirmada después de un seguimiento medio de 16 años [137]. Por lo tanto, la MP parece reducir el riesgo a largo plazo de cáncer de mama en aquellas mujeres con mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*. Un estudio prospectivo de Meijers-Heijboer y colaboradores [138] también planteó el beneficio significativo de MP entre portadoras de mutaciones de los genes *BRCA1/2.*

Ooforectomía profiláctica bilateral (OPB) en portadoras de la mutación del gen BRCA1

Estudios recientes [139,140] han ofrecido hallazgos prospectivos acerca de los efectos para reducir los riesgos de cáncer de mama y de ovario en pacientes portadoras de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, y quienes se sometieron a una salpingo-ooforectomía profiláctica.

Rebbeck y colaboradores [141] estudiaron una cohorte de mujeres con mutaciones en *BRCA1* quienes se sometieron a una OPB para comprobar la hipótesis de que una disminución en el nivel de hormonas de ovario después de una OPB, puede afectar el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones en *BRCA1*. Este estudio demostró una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de padecer cáncer de mama después de una OPB, y una reducción aún mayor en mujeres quienes se sometieron a vigilancia durante 5-10 años, o por lo menos durante 10 años después de la cirugía. La OPB también ofrecía una reducción potencial del riesgo de padecer cáncer de ovario. La terapia de sustitución hormonal no invalidó la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama después de una OPB. Dichos autores concluyeron que una OPB, "...está asociada con una reducción en el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA1*. El mecanismo más factible es la reducción de la exposición a las hormonas del ovario".

El beneficio significativo de una OPB fue precisado recientemente por Rebbeck y colaboradores [140] en un estudio internacional prospectivo que evaluó un total de 551 mujeres con mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* o *BRCA2* identificadas en los registros. De dichas mujeres 259 habían sido sometidas a una OPB y 292 mujeres constituyeron el grupo de controles emparejados y dichas mujeres no habían sido sometidas a OBP. Los investigadores concluyeron que la OPB reduce el riesgo de padecer cáncer de ovario y cáncer de mama en aquellas mujeres con mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* o *BRCA2*. La reducción más significativa en cáncer de mama fue en mujeres sometidas a OPB antes de cumplir los 40.

Estimamos que dichos hallazgos [136-138,140,141] indican que las aseguradoras deberían sufragar los gastos no sólo de la vigilancia, sino también de las MP y OPB en mujeres con un alto riesgo de padecer cáncer de mama, incluyendo a todas aquellas que son portadoras de las mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* / *BRCA2*.

SÍNDROMES ADICIONALES HEREDITARIOS CON PROPENSIÓN AL CÁNCER

MELANOMA MALIGNO HEREDITARIO Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE PÁNCREAS

En 1820 Norris [142], redactó el primer informe sobre la posible existencia de un componente hereditario en un melanoma maligno, al describir el caso extraordinario de una familia con múltiples

melanomas malignos. Lo que resulta de especial interés es que tanto el paciente como sus hijos presentaban numerosos lunares cutáneos. Esto llevó a Norris a concluir que, "Estos hechos, junto con otro caso semejante del cual tengo conocimiento, me hacen creer que se trata de una enfermedad hereditaria".

En 1968, Lynch y Krush [143] describieron un varón de 26 años quien presentaba, a su vez, un fenotipo cutáneo semejante al descrito por Norris [142], con muchos nevus displásicos y múltiples melanomas malignos primarios. Lynch y colaboradores realizaron un seguimiento de dicha familia y, junto con otras familias semejantes, publicaron en 1978 este hallazgo como el síndrome de melanoma y nevus múltiple atípico familiar (MNMAF) [144]. El trastorno fue identificado simultáneamente por el dermatólogo Wallace Clark ese mismo año. Clark y sus colaboradores lo denominaron el síndrome de nevus BK [145]. Observaciones clínicas posteriores demostraron que los melanomas se agruparon en familias en consonancia con un patrón hereditario autosómico dominante [143-147].

El melanoma maligno muestra una sólida correlación con el carcinoma de páncreas, asociado con mutaciones en la línea germinal de *CDKN2A (p16)* en el caso del síndrome de MNMAF [148-153]. En 2002, Lynch y colaboradores [148] lo describieron como el síndrome de cáncer de páncreas MNMAF (MNMAF-PC).

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2 (MEN-2)

La historia de MEN-2 es de extraordinaria importancia, ya que muestra claramente cómo la evolución de la identificación por el patólogo clínico de este trastorno con herencia autosómica dominante, después de relacionar el cáncer medular de las tiroides y el feocromocitoma en 1961 [154], continuó desarrollándose hasta que se encontró que las células C parafoliculares eran responsables de la hormona calcitonina, recientemente descubierta [155]. Cote y Gagel [156] ofrecen información excelente, con razón denominada "lecciones aprendidas" a partir de este trastorno, haciendo un énfasis particular en su identificación clínica, incluyendo la presencia de carcinoma medular de las tiroides, presencia de feocromocitoma y hiperparatiroidismo, señalando el descubrimiento del papel de la calcitonina y cómo se utilizó inicialmente como herramienta de detección y finalmente cómo la presencia o ausencia de una mutación en la línea germinal del gen *RET* [157] se ha estado utilizando para el screening de pacientes de alto riesgo. Aquellos sujetos que presentan la mutación deberán ser sometidos a una tiroidectomía profiláctica a una edad temprana para poder beneficiarse y salvar sus vidas. Dichos autores destacan que el consenso sobre la recomendación de realizar una tiroidectomía profiláctica en aquellos sujetos que presentan mutación en la línea germinal en el gen *RET*, fue un consenso acordado en la reunión internacional sobre Neoplasia Endocrina Múltiple celebrada en Gubbio, Italia, en 1999.

Es de interés histórico saber que durante un periodo de aproximadamente tres décadas, los niveles de calcitonina sérica fueron utilizados para identificar a los miembros de las familias con carcinoma medular de tiroides pero sin síntomas clínicos identificables, quienes presentaban hiperplasia de células C, un conocido precursor de carcinoma medular de tiroides [158] (citado por Cote y Gagel). Esto ha validado la medición de los niveles de calcitonina para identificar precozmente anomalías en las células C, como hiperplasia o carcinoma microscópico medular de las tiroides [159] (citado por Cote y Gagel) y, por lo tanto, la utilidad de una tiroidectomía profiláctica [160] (citado por Cote y Gagel). Este planteamiento diagnóstico en la MEN-2, en la actualidad ha sido reemplazado por el estudio del proto-oncogen *RET* [161,162] (citado por Cote y Gagel), un receptor de tirosina cinasa, conocido por ser fundamental para la diferenciación de tejidos de la cresta neural, especialmente las células C tiroideas, la medula adrenal, y determinados componentes del sistema nervioso en pacientes con un alto riesgo de padecer MEN-2.

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU (VHL)

La enfermedad VHL es un trastorno neurocutáneo clasificado como una facomatosis hereditaria con herencia autosómico dominante. Diversos órganos están involucrados, incluyendo angiomatosis retiniana, hemanogioblastomas del sistema nervioso central, incluyendo el tumor de Lindau (hemangioblastoma quístico de cerebelo); las quistes renales y carcinoma de células renales (CCR); quistes pancreáticos; feocromocitoma; y cistadenoma de epidídimo [163]. Su penetrancia es de 80-90% y existe una retrasada expresividad variable. Los síntomas comienzan en la segunda y tercera década de vida.

VHL ha sido dividida en las siguientes clasificaciones: Tipo 1, sin feocromocitoma; Tipo 2A, con feocromocitoma pero sin CCR; Tipo 2B, con feocromocitoma y CCR; y Tipo C, con feocromocitoma aislado en ausencia de hemangioblastoma o CCR [164].

Maher y colaboradores [165] han examinado la historia de VHL y han observado que Collins [166] describió los signos retinianos del síndrome en 1894, von Hippel [167] describió signos retinianos 1904, y Lindau [168] también describió angiomatosis retiniano en 1926. Cushing y Bailey en 1928 [169] señalaron que Lindau [170] fue principalmente quien demostró la relación entre los angiomas retinianos y los tumores del sistema nervioso central. El término síndrome von Hippel-Lindau fue introducido por Melmon y Rosen en 1964 [171].

A finales de los ochenta, Seizinger y colaboradores [172,173] utilizaron el análisis de ligamiento para encontrar el locus de susceptibilidad a VHL localizado sobre el cromosoma 3, lo que fue confirmado por varios estudios. Posteriormente, Seizinger y colaboradores [174] registraron su ubicación en 3p26-p25, y la localización del gen fue precisada por Richards y colaboradores [175, 176].

A lo largo de nuestro examen histórico de todo tipo de cánceres hereditarios, hemos mencionado la necesidad de documentar, con el mayor grado de detalle, todos los posibles cánceres presentados en todos los lugares anatómicos. La enfermedad von Hippel-Lindau es un buen ejemplo de una mutación autosómica dominante (*VHL*) que puede mostrar una marcada variabilidad de expresión del fenotipo del cáncer en algunos pacientes/familias. Por ejemplo, Lynch y colaboradores [177], describieron un joven paciente con una sólida historia familiar de VHL y que encaja en este paradigma de un espectro de tumor extensivo. A los 28 años, se sometió a una craneotomía con la extirpación de un hemangioblastoma quístico de cerebelo y a los 48 años desarrolló siringomielia de la medula espinal y quedó tetraplégico. Continuó empeorando y en la autopsia se identificó un hemangioblastoma del cerebelo y de médula espinal, además de un carcinoma izquierdo de células renales, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma hepatocelular, y adenoma atípico de las tiroides. Este espectro tumoral parece ser específico de la enfermedad VHL. Debe constatarse que estos hallazgos podrían representar una expresión del genotipo perjudicial evidenciado como resultado de la prolongada supervivencia del paciente a partir de su hemangioblastoma de cerebelo inicial (falleció a los 61 años de edad).

Jennings y colaboradores [178] han demostrado el valor de los estudios familiares en la enfermedad de von Hippel-Lindau, al identificar adenocarcinoma renal presintomático en cinco sujetos jóvenes, quienes fueron tratados mediante nefrectomía bilateral y hemodialisis. Tres de dichos pacientes sobrevivieron mucho tiempo después de los trasplantes renales. Se detectó cáncer de páncreas en cinco miembros de la misma familia.

En 1991, Neumann y Wiestler [179] describieron la impactante tendencia a la agrupación familiar de rasgos específicos de dicho síndrome, lo que les llevó a sugerir que el locus de la VHL es complejo. Con un mayor conocimiento sobre el gen, en 1997, Prowse y colaboradores [180] asociaron diferencias interfamiliares en el riesgo de feocromocitoma a la heterogeneidad alélica. Han continuado los estudios sobre la relación entre diferentes tipos de mutaciones y la expresión fenotípica de la enfermedad en una familia determinada. Para mayor información sobre estos estudios, consultar OMIM [164].

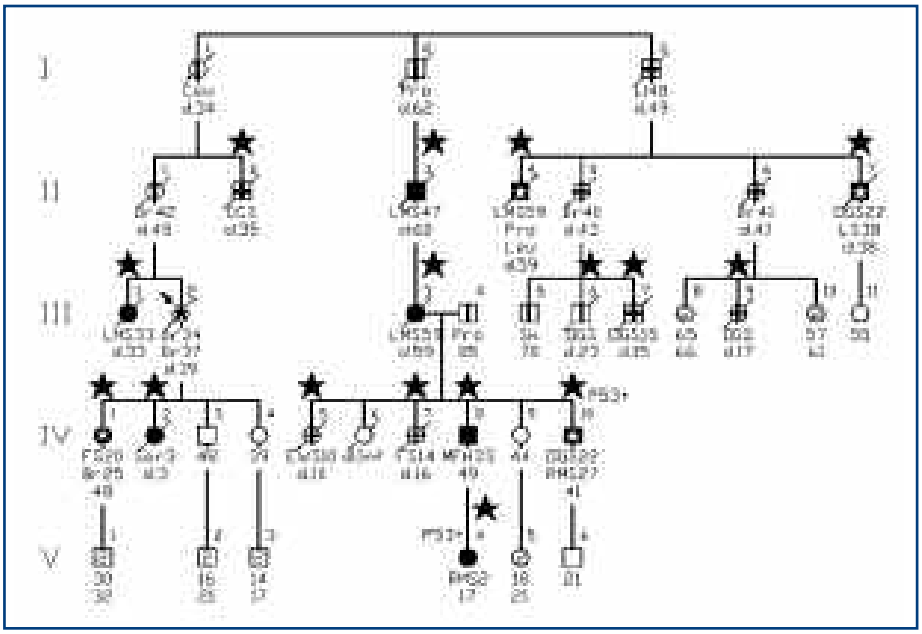
La VHL es la causa más frecuente del carcinoma de células renales familiar, y por lo tanto, ofrece un paradigma al demostrar cómo estudios de un síndrome oncológico familiar poco frecuente, pueden producir respuestas y ofrecer conocimientos que se puedan llevar a la medicina clínica con una valiosa información sobre determinados procesos biológicos básicos. Por ejemplo, Maher [165] señala que la identificación del gen de *VHL* ha ofrecido conocimientos detallados sobre la patogenia de carcinoma de células renales esporádico de células claras, así como datos sobre cómo

las células detectan el oxígeno y en cuanto al papel de las vías de respuesta a la hipoxia en la tumorogénesis humana. Maher concluye que esta información ofrece un potencial para nuevas intervenciones terapéuticas ante el VHL así como cánceres comunes, incluyendo el carcinoma de células renales.

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

En 1969 Li y Fraumeni [181] describieron en cuatro familias casos de cáncer de mama asociado con sarcoma de tejido blando, leucemia y linfoma. Posteriormente se demostró que el síndrome de Li-Fraumeni iba asociado con una edad extraordinariamente precoz de aparición del cáncer de mama junto con sarcoma, cáncer de cerebro, de pulmón, leucemia, linfoma y carcinoma cortical adrenal. Se conoce en inglés como el síndrome SBLA (SMLA sarcoma, mama, leucemia y adrenal) [182].

Figura 6. Una familia con síndrome Li-Fraumeni (SBLA – SMLA sarcoma, mama, leucemia y adrenal) con 18 sarcomas en 16 miembros de la familia. (Reproducido de nuevo con autorización de Lynch y colaboradores Cancer 2003;98:1947-1957).



Abreviaturas

d: fallecido
Inf: niño
Br: cáncer de mama
CCS: sarcoma de células cilíndricas
Csu: lugar del cáncer desconocido
EWS: Sarcoma de Ewing
Leu: leucemia
Li: cáncer de hígado
LMS: leiomiosarcoma
MHS: histiosarcoma maligno
OGS: sarcoma osteogénico
Pro: cáncer de próstata
RMS: rabdomiosarcoma
Sk: cáncer de piel
SBLA: sarcoma, mama, leucemia, adrenal

Respecto a la relación con el sarcoma, una de las familias más propensas al sarcoma registrada en la literatura mundial se remonta a los años sesenta, cuando dicha familia fue descrita por Bottomley y colaboradores [183,184] y por Bottomley y Condit [185]. Los datos sobre esta familia fueron actualizados por Lynch y colaboradores en 1990 [186]. En 1993, Jean Feunteun, Ph.D., de París, Francia, identificó la mutación de línea germinal en *p53* encontrada en dicha familia. En nuestra publicación más reciente sobre sarcoma familiar y árboles genealógicos difíciles [187], nuestra actualización de los datos sobre los miembros de dicha familia han detectado (Figura 6) 16 pacientes con sarcoma de diferentes tipos. Dos de los pacientes padecían sarcomas metacrónicos. Por lo tanto, históricamente, vemos la que probablemente haya sido la primera familia que ahora lleva la denominación del síndrome Li-Fraumeni.

RESUMEN

El objetivo de esta revisión ha sido mostrar la perspectiva histórica en la evolución de diferentes síndromes de cáncer hereditarios. Ha sido necesario limitar este informe a una pequeña gama de trastornos oncológicos hereditarios, ya que el campo del cáncer hereditario se ha ido ampliando a una increíble velocidad a lo largo de las dos últimas décadas. De hecho, al observar los diagramas de las Figuras 1, 2 y 4, podemos apreciar fácilmente el complejo diagnóstico diferencial de dichas categorías cuando consideramos su heterogeneidad y las correlaciones genéticas moleculares. Confiamos en que el lector pueda apreciar el mensaje principal de este documento, cual es, que la historia constituye una de nuestras principales fuentes de aprendizaje en la medicina. Sin comprender los avances históricos, se cortarían las alas del progreso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donegan WL. History of breast cancer. In: Winchester DJ, Winchester DP, Hudis CA, Norton L, editors. Breast Cancer. Hamilton, Ontario: B.C. Decker, 2006: 1-14
2. Morse RP. Neurofibromatosis type 1. Arch Neurol 1999; 56:364-5
3. Ruggieri M, Polizzi A. From Aldrovandi's "Homuncio" (1592) to Buffon's girl (1749) and the "Wart Man" of Tilesius (1793): antique illustrations of mosaicism in neurofibromatosis? J Med Genet 2003; 40:227-232
4. Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. Neurology 2001; 56:1433-1443
5. Happle R. A rule concerning the segmental manifestations of autosomal dominant skin disorders: review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. Arch Dermatol 1997; 133:1505-9
6. Aldrovandi U. Monstrorum Historia cum Paralipomenis Historiae Omnium Animalium. Bononaiae: Typis Nicolai Tibaldini, 1642
7. Paré A. Les Oeuvres d'Ambroise Paré, Conseiller et Premier Chirurgien du Roy. Divisées en vingt huigt livres. Avec les figures et portraicts, tant de l'Anatomie, que des instruments de Chirurgie, et des plusiers Monstres. Paris: chez Gabriel Buon, 1585

8. Zanca A, Zanca A. Iconografia dermatologica del passato. Antiche illustrazioni di neurofibromatosi multipla. Chron Dermatol 1977; 2:282
9. Leclerc de Busson GL. Histoire naturelle générale et particuliére. Paris: Imprint Royale, 1749
10. Tilesius von Tilenau WG. Historia Pathologica Singlularis Cutis Turpitudinis: Jo Godofredi Rheinhardt viri Lannorum. Leipzig, Germany: SL Crucius, 1793
11. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man: A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. 12 ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1998
12. Macklin MT. Inheritance of cancer of stomach and large intestine in man. J Natl Cancer Inst 1960; 24:551-71
13. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 2001; 344:1052-6
14. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002; 347:472-80
15. Tamborini E, Bonadiman L, Greco A, Albertini V, Negri T, Gronchi A et al. A new mutation in the KIT ATP pocket causes acquired resistance to imatinib in a gastrointestinal stromal tumor. Gastroenterology 2004; 127:294-9
16. Bussey HJR. Historical developments in familial adenomatous polyposis. In: Herrera L, editor. Familial Adenomatous Polyposis. New York: Alan R. Liss, Inc., 1990: 1-7
17. Menzelio D. De excrescentals verrucosa cristosis in intestinis crassis dysenteriam passi observatis. Ast Med Berolinensium 1721; 4:68-71
18. Cripps WH. Two cases of disseminated polyps of the rectum. Trans Pathol Soc London 1882; 33:165-8
19. Smith T. Three cases of multiple polypi of the lower bowel occurring in one family. St Bartholomew's Hosp Rep 1887; 23:225-9
20. Bickersteth RA. Multiple polypi of the rectum occurring in a mother and child. St Bartholomew's Hosp Rep 1890; 26:299-301
21. Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. Am J Hum Genet 1953; 5:139-47
22. Gardner EJ. Gardner's syndrome re-evaluated after twenty years. Proc Utah Acad 1969; 46:1-11
23. Utsunomiya J, Nakamura T. The occult osteomatous changes in the mandible in patients with familial polyposis coli. Br J Surg 1975; 62:45-51
24. Lewis RA, Crowder WE, Eierman LA. The Gardner syndrome. Significance of ocular features. Ophthalmology 1984; 91:916-25
25. Bulow S, Lauritsen KB, Johansen A, Svendsen LB, Sondergaard JO. Gastroduodenal polyps in familial polyposis. Dis Colon Rectum 1985; 28:90-3
26. Lynch HT, Fitzgibbons R, Jr. Surgery, desmoid tumors and familial adenomatous polyposis: case report and literature review. Am J Gastroenterol 1996; 91:2598-601
27. Herrera L, Kakati S, Gibas L, Pietrzak E, Sandberg AA. Brief clinical report: Gardner's syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. Am J Med Genet 1986; 25:473-6
28. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJR, Ellis A, Gorman P et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. Nature 1987; 328:614-6
29. Lynch HT, Smyrk T, Lanspa SJ, Marcus JN, Kriegler M, Lynch JF et al. Flat adenomas in a colon cancer-prone kindred. J Natl Cancer Inst 1988; 80(4):278-82
30. Muto T, Kamiya J, Sawada T, Konishi F, Sugihara K, Kubota Y et al. Small "flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. Dis Colon Rectum 1985; 28:847-51
31. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch PM, Jenkins JX et al. Hereditary flat adenoma syndrome: a variant of familial adenomatous polyposis? Dis Colon Rectum 1992; 35(5):411-21

32. Spirio L, Otterud B, Stauffer D, Lynch H, Lynch P, Watson P et al. Linkage of a variant or attenuated form of adenomatous polyposis coli to the adenomatous polyposis coli (APC) locus. Am J Hum Genet 1992; 51:92-100
33. Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. Cell 1993; 75:951-7
34. Leppert M, Burt R, Hughes J, Samowitz W, Nakamura Y, Woodward S et al. Genetic analysis of an inherited predisposition to colon cancer in a family with a variable number of adenomatous polyps. N Engl J Med 1990; 322:904-8
35. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, Oddoux C, Ostrer H, Giardiello FM et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. Nat Genet 1997; 17:79-83
36. Prior TW, Chadwick RB, Papp AC, Arcot AN, Isa AM, Pearl DK et al. The I1307K polymorphism of the APC gene in colorectal cancer. Gastroenterology 1999; 116:58-63
37. Rozen P, Shomrat R, Strul H, Naiman T, Karminsky N, Legum C et al. Prevalence of the I1307K APC gene variant in Israeli Jews of differing ethnic origin and risk for colorectal cancer. Gastroenterology 1999; 116:54-7
38. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RKS et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in MYH. N Engl J Med 2003; 348:791-9
39. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. Lancet 2003; 362:5-6
40. Wang L, Baudhuin LM, Boardman LA, Steenblock KJ, Petersen GM, Halling KC et al. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis with young-onset colorectal cancer without polyps. Gastroenterology 2004; 127:9-16
41. King JE, Dozois RR, Lindor NM, Ahlquist DA. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. Mayo Clin Proc 2000; 75:57-67
42. Reddy BS, Rao CV. Novel approaches for colon cancer prevention by cyclooxygenase-2 inhibitors. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2002; 21:155-64
43. Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM, Krush AJ, Petersen GM, Trimbath JD et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. N Engl J Med 2002; 346:1054-9
44. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 2000; 342:1946-52
45. Perkins S, Verschoyle RD, Hill K, Parveen I, Threadgill MD, Sharma RA et al. Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in the Min/+ mouse, a model of familial adenomatous polyposis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11:535-40
46. Hawk ET, Umar A, Viner JL. Colorectal cancer chemoprevention - An overview of the science. Gastroenterology 2004; 126:1423-47
47. Thorson A, Knezetic JA, Lynch HT. A century of progress in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). Dis Colon Rectum 1999; 42:1-9
48. Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. Arch Intern Med 1913; 12:546-55
49. Warthin AS. The further study of a cancer family. J Cancer Res 1925; 9:279-86
50. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer: study of two large Midwestern kindreds. Arch Intern Med 1966; 117:206-12
51. Lynch HT, Krush AJ. Cancer family "G" revisited: 1895-1970. Cancer 1971; 27(6):1505-11
52. Yan H, Papadopoulos N, Marra G, Perrera C, Jiricny J, Boland CR et al. Conversion of diploidy to haploidy: individuals susceptible to multigene disorders may now be spotted more easily. Nature 2000; 403:723-4
53. Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, Bonner J, Watson P, Krush AJ et al. History and molecular genetics of Lynch syndrome in Family G. JAMA 2005; 294:2195-202

54. Lynch HT, Lynch PM, Pester J, Fusaro RM. The cancer family syndrome: rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome. Arch Intern Med 1981; 141:607-11

55. Lynch HT, Lynch PM, Pester JA, Fusaro RM. Sebaceous neoplasia and visceral cancer (Torre's syndrome) and its relationship to the cancer family syndrome. In: Lynch HT, Fusaro RM, editors. Cancer-associated Genodermatoses. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982: 366-93

56. Lynch HT, Fusaro RM, Roberts L, Voorhees GJ, Lynch JF. Muir-Torre syndrome in several members of a family with a variant of the cancer family syndrome. Br J Dermatol 1985; 113:295-301

57. Lynch HT, Fusaro RM. Muir-Torre syndrome: heterogeneity, natural history, diagnosis, and management. Prob Gen Surg 1993; 10(4):1-14

58. Lynch HT, Leibowitz R, Smyrk T, Fusaro RM, Lynch JF, Smith A et al. Colorectal cancer and the Muir-Torre syndrome in a Gypsy family: a review. Am J Gastroenterol 1999; 94:575-80

59. Lynch HT, Taylor RJ, Lynch JF, Knezetic JA, Barrows A, Fodde R et al. Multiple primary cancer, including transitional cell carcinoma of the upper uroepithelial tract in a multigeneration HNPCC family: molecular genetic, diagnostic, and management implications. Am J Gastroenterol 2003; 98:664-70

60. Peltomäki P, Aaltonen L, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin J-P, Järvinen H et al. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. Science 1993; 260:810-12

61. Lindblom A, Tannergard P, Werelius B, Nordenskjold M. Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Nat Genet 1993; 5:279-82

62. Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. Cell 1993; 75:1027-38

63. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cell 1993; 75:1215-25

64. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary nonpolyposis colon cancer. Nature 1994; 368:258-61

65. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei Y-F, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. Science 1994; 263:1625-9

66. Wagner A, Barrows A, Wijnen JT, van der Klift H, Franken PF, Verkuijlen P et al. Molecular analysis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the United States: high mutation detection rate among clinically selected families and characterization of an American founder genomic deletion of the MSH2 gene. Am J Hum Genet 2003; 72:1088-100

67. Lynch HT, Coronel SM, Okimoto R, Hampel H, Sweet K, Lynch JF et al. A founder mutation of the MSH2 gene and hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the United States. JAMA 2004; 291:718-24

68. Lynch HT, de la Chapelle A, Hampel H, Wagner A, Fodde R, Lynch JF et al. The American founder mutation for Lynch syndrome: prevalence estimates and implications. Cancer 2006; 106:448-52

69. Lynch HT, de la Chapelle A. Genomic medicine: hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003; 348:919-32

70. Broaddus RR, Lynch PM, Lu KH, Luthra R, Michelson SJ. Unusual tumors associated with the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Mod Pathol 2004; 17:981-9

71. Sijmons R, Hofstra R, Hollema H, Mensink R, van der Hout A, Hoekstra H et al. Inclusion of malignant fibrous histiocytoma in the tumour spectrum associated with hereditary non-polyposis colorectal cancer. Genes Chromosomes Cancer 2000; 29:353-5

72. den Bakker MA, Seynaeve C, Kliffen M, Dinjens WN. Microsatellite instability in a pleomorphic rhabdomyosarcoma in a patient with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Histopathology 2003; 43:297-9

73. Suwa K, Ohmori M, Miki H. Microsatellite alterations in various sarcomas in Japanese patients. J Orthop Sci 1999; 4:223-30

74. Kawaguchi K, Oda T, Takahira T, Saito H, Yamamoto C, Kobayashi S et al. Microsatellite instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in soft tissue sarcomas. Oncol Rep 2005; 13:241-6

75. Soravia C, van der Klift H, Brundler MA, Blouin JL, Wijnen J, Hutter P et al. Prostate cancer is part of the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) tumor spectrum. Am J Med Genet 2003; 121A:159-62

76. Gallinger S, Aronson M, Shayan K, Ratcliffe EM, Gerstle JT, Parkin PC et al. Gastrointestinal cancers and neurofibromatosis type 1 features in children with a germline homozygous MLH1 mutation. Gastroenterology 2004; 126:576-85

77. Bandipalliam P. Syndrome of early onset colon cancers, hematologic malignancies & features of neurofibromatosis in HNPCC families with homozygous mismatch repair gene mutations. Fam Cancer 2005; 4:323-33

78. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology 2000; 118:829-34

79. Vasen HFA, Nagengast FM, Khan PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). Lancet 1995; 345:1183-4

80. Jass JR. Colorectal adenoma progression and genetic change: is there a link? Ann Med 1995; 27:301-306

81. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. J Med Genet 1999; 36:801-18

82. Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin J-K et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: Later age of onset. Gastroenterology 2005; 129:415-21

83. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Obstet Gynecol 2005; 105:569-74

84. Vasen HFA, Boland CR. Progress in genetic testing, classification, and identification of Lynch syndrome. JAMA 2005; 293:2028-930

85. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM et al. A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda Guidelines. J Natl Cancer Inst 1997; 89:1758-62

86. Ionov YM, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. Nature 1993; 363:558-61

87. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin J-P et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. Science 1993; 260:812-6

88. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. Science 1993; 260:816-9

89. Lynch HT, Lynch PM. Molecular screening for the Lynch syndrome – better than family history? N Engl J Med 2005; 352:1920-2

90. Hendriks Y, Franken P, Dierssen JW, de Leeuw W, Wijnen J, Dreef E et al. Conventional and tissue microarray immunohistochemical expression analysis of mismatch repair in hereditary colorectal tumors. Am J Pathol 2003; 162:469-77

91. Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. JAMA 2005; 293:1986-94

92. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: Familial colorectal cancer type X. JAMA 2005; 293:1979-85

93. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, Fausa O, Jarvinen H, Moesgaard F et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Gut 2004; 53:381-6

94. Wallace MH, Phillips RKS. Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis. Br J Surg 1998; 85:742-50

95. Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs: its rational treatment. Ann Surg 1993; 217:101-8

96. Hofgartner W, Thorp M, Ramus M, Delorefice G, Chey W, Ryan C et al. Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 1999; 94:2275-81

97. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin J-P, Järvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. Int J Cancer (Pred Oncol) 1997; 74:551-5

98. Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. Gastroenterology 1996; 110:1020-7

99. Cai SJ, Xu Y, Cai GX, Lian P, Guan ZQ, Mo SJ et al. Clinical characteristics and diagnosis of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. World J Gastroenterol 2003; 9:284-7

100. Park YJ, Shin K-H, Park J-G. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. Clin Cancer Res 2000; 6:2994-8

101. Park J-G, Park YJ, Wijnen JT, Vasen HFA. Gene-environment interaction in hereditary nonpolyposis colorectal cancer with implications for diagnosis and genetic testing. Int J Cancer 1999; 82:516-9

102. Pharoah PDP, Guilford P, Caldas C, International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. Gastroenterology 2001; 121:1348-53

103. Sloane WM. St. Helena—1815-1821. Life of Napoleon Bonaparte. New York, NY: Century, 1896

104. Parsonnet J. When heredity is infectious. Gastroenterology 2000; 118:222-7

105. Sokoloff B. Predisposition to cancer in the Bonaparte family. Am J Surg 1938; 40:673-8

106. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature 1998; 392:402-5

107. Gayther SA, Gorringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehan N et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. Cancer Res 1998; 58:4086-9

108. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, Leach S, Senz J, Grehan N et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. J Med Genet 2004; 41:508-17

109. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. N Engl J Med 2001; 344:1904-9

110. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, Petersen BT, Burgart LJ, Guilford PJ et al. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? Cancer 2001; 92:181-7

111. Charlton A, Blair V, Shaw D, Parry S, Guilford P, Martin IG. Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. Gut 2004; 53:814-20

112. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Seruca R, Pharoah P et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. J Pathol 2004; 203:681-7

113. Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, Lorelli D, Monaghan KG, Carneiro F et al. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer: therapy based on gene mutation analysis. Surgery 2001; 130:612-7

114. Liedman B. Symptoms after total gastrectomy on food intake, body composition, bone metabolism, and quality of life in gastric cancer patients—is reconstruction with a reservoir worthwhile? Nutrition 1999; 15:677-82

115. Roukos DH, Kappas AM, Tsianos E. Role of surgery in the prophylaxis of hereditary cancer syndromes. Ann Surg Oncol 2002; 9:607-9

116. Broca PP. Traité des tumeurs. Paris: Asselin, 1866

117. Lynch HT, Krush AJ, Lemon HM, Kaplan AR, Condit PT, Bottomley RH. Tumor variation in families with breast cancer. JAMA 1972; 222:1631-5

118. Lynch HT, Krush AJ, Guirgis H. Genetic factors in families with combined gastrointestinal and breast cancer. Am J Gastroenterol 1973; 59(1):31-40

119. Meijers-Heijboer H, Wijnen J, Vasen H, Wasielewski M, Wagner A, Hollestelle A et al. The CHEK2 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype. Am J Hum Genet 2003; 72:1308-14

120. Lynch HT. Hereditary factors in carcinoma. In: Lynch HT, editor. Recent Results in Cancer Research. New York: Springer-Verlag, 1967

121. Macklin MT. Comparison of the number of breast-cancer deaths observed in relatives of breast-cancer patients, and the number expected on the basis of mortality rates. J Natl Cancer Inst 1959; 22:927-51

122. Jacobsen O. Heredity in Breast Cancer; a Genetic and Clinical Study of Two Hundred Probands. London: H.K. Lewis & Co., Ltd., 1946

123. Stephens FE, Gardner EJ, Woolf CM. A recheck of Kindred 107, which has shown a high frequency of breast cancer. Cancer 1958; 11:967-72

124. Lynch HT, Krush AJ. Carcinoma of the breast and ovary in three families. Surg Gynecol Obstet 1971; 133:644-8

125. Lynch HT, editor. Genetics and Breast Cancer. New York: V. N. Reinhold Co., 1981

126. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B et al. Linkage of early-onset breast cancer to chromosome 17q21. Science 1990; 250:1684-9

127. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, Watson P, Conway T, Lenoir GM. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. Lancet 1991; 388:82-3

128. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 266:66-71

129. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science 1994; 265:2088-90

130. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 [see comments] [published erratum appears in Nature 1996;379:749]. Nature 1995; 378:789-92

131. Lynch HT. Dynamic Genetics Counseling for Clinicians. Springfield, Illinois: CC Thomas, 1969

132. Lynch HT, Guirgis HA, Brodkey F, Maloney K, Lynch PM, Rankin L et al. Early age of onset in familial breast cancer: genetic and cancer control implications. Arch Surg 1976; 111:126-31

133. Lynch HT, Krush AJ. Genetic predictability in breast cancer risk: surgical implications. Arch Surg 1971; 103:84-8

134. Lynch HT, Lynch PM, Albano WA, Edney J, Organ CH, Lynch JF. Hereditary cancer: ascertainment and management. CA Cancer J Clin 1979; 29(4):216-32

135. Harris RE, Lynch HT, Guirgis HA. Familial breast cancer: risk to the contralateral breast. J Natl Cancer Inst 1978; 60:955-60

136. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 1999; 340:77-84

137. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2001; 93:1633-7

138. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2001; 345:159-64

139. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2002; 346:1609-15

140. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, van't Veer L, Garber JE et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346:1616-22

141. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1475-9

142. Norris W. Case of fungoid disease. Edinburgh Med Surg J 1820; 16:562-5

143. Lynch HT, Krush AJ. Heredity and malignant melanoma: implications for early cancer detection. Can Med Assoc J 1968; 99(1):17-21

144. Lynch HT, Frichot BC, Lynch JF. Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. J Med Genet 1978; 15:352-6

145. Clark WH, Jr., Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. "The B-K mole syndrome". Arch Dermatol 1978; 114:732-8

146. Cawley EP. Genetic aspects of malignant melanoma. Arch Derm Syph 1952; 65:440-50

147. Reimer RR, Clark WH, Jr., Greene MH, Ainsworth AM, Fraumeni JF, Jr. Precursor lesions in familial melanoma. A new genetic preneoplastic syndrome. JAMA 1978; 239:744-6

148. Lynch HT, Brand RE, Hogg D, Deters CA, Fusaro RM, Lynch JF et al. Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. Cancer 2002; 94:84-96

149. Vasen HFA, Gruis NA, Frants RR, van der Velden PA, Hille ETM, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). Int J Cancer 2000; 87:809-11

150. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Offerhaus GJA, van Pujenbroek M, Caspers E, Gruis NA, de Snoo FA et al. Pancreatic carcinoma in carriers of a specific 19 base pair deletion of CDKN2A/p16 (p16-Leiden). Clin Cancer Res 2003; 9:3598-605

151. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zametkin DP et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. N Engl J Med 1995; 333:970-4

152. Goldstein AM, Tucker MA. Screening for CDKN2A mutations in hereditary melanoma. J Natl Cancer Inst 1997; 89:676-8

153. Goldstein AM, Struewing JP, Chidambaram A, Fraser MC, Tucker MA. Genotype-phenotype relationships in U.S. melanoma-prone families with CDKN2A and CDK4 mutations. J Natl Cancer Inst 2000; 92:1006-10

154. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am J Med 1961; 31:163-6

155. Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Pathol 1966; 19:114-8

156. Cote GJ, Gagel RF. Lessons learned from the management of a rare genetic cancer. N Eng J Med 2003; 349:1566-8

157. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Guidelines foir diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5658-71

158. Wolfe HJ, Melvin KEW, Cervi-Skinner SJ, et al. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. N Engl J Med 1973; 289:437-41

159. Frohnauer MK, Decker RA. Update on the MEN 2A c804 RET mutation: is prophylactic thyroidectomy indicated? Surgery 2000; 128:1052-8

160. Gagel RF, Tashjian AH, Jr., Cummings T, et al. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a: an 18-year experience. N Engl J Med 1988; 318:478-84

161. Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature 1993; 363:458-60

162. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. Hum Mol Genet 1993; 2:851-6

163. Neumann HPH, Eggert HR, Scheremet R, Schumacher M, Mohadjer M, Wakhloo AK et al. Central nervous system lesions in von Hippel-Lindau syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55:898-901

164. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM #193300:June 23, 2004. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/. Accessed on: January 27, 2006

165. Maher ER, Yates JRW, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. Quart J Med 1990; 77:1151-63

166. Collins ET. Two cases, brother and sister, with peculiar vascular new growth, probably primarily retinal, affecting both eyes. Trans ophthalmol Soc UK 1894; 14:141-9

167. von Hippel E. Ober eini sehr seltene Erkrankung der Netzhaut. Graefes Arch Ophthalmol 1904; 59:83-106

168. Lindau A. Studien uber Kleinhirncysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis retinae. Acta Pathol Microbiol Scand 1926; Suppl:1-128

169. Cushing H, Bailey P. Hemangiomas of cerebellum and retina (Lindau's disease), with the report of a case. Arch Ophthalmol 1928; 57:447-63

170. Lindau A. Zur Frage der Angiomatosis Retinae und Ihrer Hirncomplikation. Acta Ophthal 1927; 4:193-226

171. Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred. Am J Med 1964; 36:595-617

172. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH, Farmer GE, Lamiell JM et al. Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. Nature 1988; 332:268-9

173. Seizinger BR, Farmer G, Haines J, Anderson K, Whaley J, Hettlich C et al. Isolating the gene(s) for von Hippel-Lindau disease and renal cell carcinoma. Am J Hum Genet 1989; 45(suppl):A32 (Abstract)

174. Seizinger BR, Smith DI, Filling-Katz MR, Neumann H, Green JS, Choyke PL et al. Genetic flanking markers refine diagnostic criteria and provide insights into the genetics of Von Hippel-Lindau disease. Proc Natl Acad Sci 1991; 88:2864-8

175. Richards FM, Maher ER, Latif F, Phipps ME, Tory K, Lush M et al. Detailed genetic mapping of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene. J Med Genet 1993; 30:104-7

176. Richards FM, Phipps ME, Latif F, Yao M, Crossey PA, Foster K et al. Mapping the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene: identification of germline deletions by pulsed field gel electrophoresis. Hum Mol Genet 1993; 2:879-82

177. Lynch HT, Katz DA, Bogard P, Lynch JF. Cancer genes, multiple primary cancer, and von Hippel-Lindau disease. Cancer Genet Cytogenet 1985; 16(1):13-9

178. Jennings AM, Smith C, Cole DR, Jennings C, Shortland JR, Williams JL et al. Von Hippel-Lindau disease in a large British family: clinicopathological features and recommendations for screening and follow-up. Quart J Med 1988; 66:233-49

179. Neumann HPH, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. Lancet 1991; 337:1052-4

180. Prowse AH, Webster AR, Richards FM, Richard S, Olschwang S, Resche F et al. Somatic inactivation of the VHL gene in von Hippel-Lindau disease tumors. Am J Hum Genet 1997; 60:765-71

181. Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? Ann Intern Med 1969; 71:747-52

182. Lynch HT, Mulcahy GM, Harris RE, Guirgis HA, Lynch JF. Genetic and pathologic findings in a kindred with hereditary sarcoma, breast cancer, brain tumors, leukemia, lung, laryngeal, and adrenal cortical carcinoma. Cancer 1978; 41:2055-64

183. Bottomley RH, Condit PT, Chanes RE. Cytogenetic studies in familial malignancy. Clin Res 1967; 15:334 (Abstract)

184. Bottomley RH, Trainer AL, Condit PT. Chromosome studies in a "cancer family". Cancer 1971; 28:519-28

185. Bottomley RH, Condit PT. Cancer families. Cancer Bull 1968; 20:22-4

186. Lynch HT, Radford B, Lynch JF. SBLA syndrome revisited. Oncology 1990; 47:75-9

187. Lynch HT, Deters CA, Hogg D, Lynch JF, Kinarsky Y, Gatalica Z. Familial sarcoma: challenging pedigrees. Cancer 2003; 98:1947-57

188. Vasen HFA, Mecklin J-P, Meera Khan P, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 1991; 34:424-5

189. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT, ICG-HNPCC. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology 1999; 116:1453-56

190. Laghi L, Bianchi P, Roncalli M, Malesci A. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004; 96:1402-3

191. Krush A, Lynch HT, Magnuson C. Attitudes toward cancer in a "cancer family": implications for cancer detection. Am J Med Sci 1965; 249(4):432-8

192. Lynch HT, Tips RL, Krush AJ, Magnuson C. Family centered genetic counseling: role of the physician and the medical genetics clinic. Nebr State Med J 1965; 50(4):155

193. Cristofaro G, Lynch HT, Caruso ML, Attolini A, DiMatteo G, Giorgio P et al. New phenotypic aspects in a family with Lynch syndrome II. Cancer 1987; 60(1):51-8

194. Lynch HT. Family Information Service and hereditary cancer. Cancer 2001; 91:625-8

195. Lynch HT, Krush AJ, Larsen AL. Heredity and multiple primary malignant neoplasms: six cancer families. Am J Med Sci 1967; 254(3):322-9

196. Lynch PM, Lynch HT, Harris RE. Hereditary proximal colonic cancer. Dis Colon Rectum 1977; 20(8):661-8

197. Sarroca C, Ferreira WA, Quadrelli R. Cáncer colónico familiar sin poliposis: enfoque clínico y anátomo-patológico. Perspectivas de estudio genético. Cir del Uruguay 1977; 47:515-20

198. Lynch HT, Lynch PM, Harris RE. Minimal genetic findings and their cancer control implications: a family with the cancer family syndrome. JAMA 1978; 240:535-8

199. Fusaro RM, Lynch HT, Pester J, Lynch PM. Torre's syndrome as phenotypic expression of cancer family syndrome. Arch Dermatol 1980; 116:986-7

200. Albano WA, Recabaren JA, Lynch HT, Campbell AS, Mailliard JA, Organ CH et al. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon. Cancer 1982; 50:360-3

201. Lynch HT, Watson P, Lanspa SJ, Marcus JN, Smyrk TC, Fitzgibbons R, Jr. et al. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndromes I and II). Dis Colon Rectum 1988; 31(6):439-44

202. Lynch HT, Drouhard TJ, Schuelke GS, Biscone KA, Lynch JF, Danes BS. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in a Navajo Indian family. Cancer Genet Cytogenet 1985; 15:209-13

203. Lynch PM, Wargovich MJ, Lynch HT, Palmer C, Lanspa S, Drouhard T et al. A follow-up study of colonic epithelial proliferation as a biomarker in a Native-American family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 1991; 83:951-4

204. Lynch HT, Drouhard T, Lanspa SJ, Lynch P, Bronson E, Lynch JF. Lynch syndrome II in a Navajo family: a revisit. American Indian Culture and Research Journal 1992; 16:1-13

205. Lynch HT, Drouhard T, Lanspa S, Smyrk T, Lynch P, Lynch J et al. Mutation of an mutL homologue in a Navajo family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 1994; 86:1417-9

206. Nystrom-Lahti M, Parsons R, Sistonen P, Pylkkanen L, Aaltonen LA, Leach FS et al. Mismatch repair genes on chromosomes 2p and 3p account for a major share of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families evaluable by linkage. Am J Hum Genet 1994; 55:659-65

207. Lynch HT, Drouhard T, Vasen HFA, Cavalieri J, Lynch J, Nord S et al. Genetic counseling in a Navajo hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindred. Cancer 1996; 77:30-5

208. Lipkin M, Blattner WE, Fraumeni JF, Jr., Lynch HT, Deschner E, Winawer S. Tritiated thymidine (phi p, phi h) labeling distribution as a marker for hereditary predisposition to colon cancer. Cancer Res 1983; 43(4):1899-904

209. Boland CR, Troncale FJ. Familial colonic cancer without antecedent polyposis. Ann Intern Med 1984; 100:700-70.

210. Tempero MA, Jacobs MM, Lynch HT, Graham CL, Blotcky AJ. Serum and hair selenium levels in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Biological Trace Element Research 1984; 6:51-5

211. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on HNPCC. Anticancer Res 1994; 14:1661-4

212. Lynch HT, Marcus JN, Watson P, Lynch J. Familial breast cancer, cancer family syndromes, and predisposition to breast neoplasms. In: Bland K, Copeland EM, editors. The Breast. Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1991: 262-91

213. Boland CR, Chen YF, Rinderle SJ, Resau JH, Luk GD, Lynch HT et al. Use of the lectin from Amaranthus caudatus as a histochemical probe of proliferating colonic epithelial cells [published erratum appears in Cancer Res 1992 Jul 15;52(14):4066]. Cancer Res 1991; 51:657-65

214. Boland CR, Martin MA, Goldstein IJ. Lectin reactivities as intermediate biomarkers in premalignant colorectal epithelium. J Cell Biochem Suppl 1992; 16G:103-9

215. Jass JR, Stewart SM. Evolution of hereditary non-polyposis colorectal cancer. Gut 1992; 33:783-6

216. Jass JR, Smyrk TC, Stewart SM, Lane MR, Lanspa SJ, Lynch HT. Pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. Anticancer Res 1994; 14:1631-4

217. Jass JR, Stewart SM, Stewart J, Lane MR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer – morphologies, genes and mutations. Mutation Res 1994; 310:125-33

218. Jass JR. Natural history of hereditary non-polyposis colorectal cancer. Journal of Tumor Marker Oncology 1995; 10(4):65-71

219. Watson P, Lynch HT. The tumor spectrum in HNPCC. Anticancer Res 1994; 14:1635-40

220. Sarroca C, Alfano N, Bendin GT, Della Valle A, Dominguez C, Quadrelli R et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome II) in Uruguay. Dis Colon Rectum 2000; 43:353-62

221. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. J Natl Cancer Inst 1995; 87:1114-25

222. Hawn MT, Umar A, Carethers JM, Marra G, Kunkel TA, Boland CR et al. Evidence for a connection between the mismatch repair system and the G2 cell cycle checkpoint. Cancer Res 1995; 55:3721-5

223. Boland CR. Roles of the DNA mismatch repair genes in colorectal tumorigenesis. Int J Cancer 1996; 69:47-9

224. Lynch HT. Is there a role for prophylactic subtotal colectomy among hereditary nonpolyposis colorectal cancer germline mutation carriers? Dis Colon Rectum 1996; 39:109-10

225. Church JM. Prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Ann Med 1996; 28:479-82

226. Lynch HT, Lin K, Smyrk T, Watson P, Thorson A, Shashidharan M et al. Colorectal cancer, pathology staging and survival in HNPCC. ASCO Program/Proceedings 1997; 16:530a (Abstract)

227. Watson P, Lin K, Rodriguez-Bigas MA, Smyrk T, Lemon S, Shashidharan M et al. Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal cancer family members. Cancer 1998; 83:259-66

228. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, Tester D, Burgart LJ, Roche PC et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. Cancer Res 1998; 58:1713-8

229. Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, Cunningham JM, Tester DJ, Lindor NM et al. Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. Cancer Res 1996; 56:4836-40

230. Akiyama Y, Sato H, Yamada T, Nagasaki H, Tsuchiya A, Abe R et al. Germ-line mutation of the hMSH6/GTBP gene in an atypical hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindred. Cancer Res 1997; 57:3920-3

231. Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, Kikuchi-Yanoshita R, Muraoka M, Yasuno M et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Nat Genet 1997; 17:271-2

232. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW 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 1998; 58:5248-57

233. Rodriguez-Bigas MA, Vasen HFA, Lynch HT, Watson P, Myrhøj T, Järvinen HJ et al. Characteristics of small bowel carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. Cancer 1998; 83:240-4

234. de la Chapelle A, Wright FA. Linkage disequilibrium mapping in isolated populations: the example of Finland revisited. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95:12416-23

235. Smyrk TC, Watson P, Kaul K, Lynch HT. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer 2001; 91:2417-22

236. Huang SC, Lavine JE, Boland PS, Newbury RO, Kolodner R, Pham TT et al. Germline characterization of early-aged onset of hereditary non-polyposis colorectal cancer. J Pediatr 2001; 138:629-35

237. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003; 349:247-57

238. Chang DK, Goel A, Ricciardiello L, Lee DH, Chang CL, Carethers JM et al. Effect of H(2)O(2) on cell cycle and survival in DNA mismatch repair-deficient and -proficient cell lines. Cancer Lett 2003; 195:243-51



Módulo I

BASES DEL CÁNCER HEREDITARIO

BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER

Trinidad Caldés Llopis
Laboratorio de Oncología Molecular
Hospital Clínico Universitario San Carlos
Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer o desarrollo tumoral se caracteriza por un crecimiento excesivo y descontrolado de un grupo de células que invaden y dañan tejidos y órganos. Es una de las causas mas frecuentes de mortalidad ocupando un segundo puesto en los países desarrollados detrás de las enfermedades cardiovasculares o coronarias. La incidencia del cáncer ha aumentado en las últimas décadas; si bien es notorio que en aquellos países donde el control sanitario es mayor ha habido una disminución de los casos de mortalidad, en los últimos años, debido a los grandes avances en los tratamientos terapéuticos y en el diagnóstico precoz. El cáncer es el resultado de dos procesos sucesivos: el aumento de la proliferación de un grupo de células formando un tumor o neoplasia y la posterior adquisición, por parte de estas células de capacidad invasiva permitiéndoles migrar desde su lugar de origen a otros tejidos u órganos, proceso conocido como metástasis. Para entender o estudiar la carcinogénesis hay que tener en cuenta su alta complejidad, la cual se refleja en la gran heterogeneidad y variabilidad morfológica y pronóstica de los tumores y el gran número de alteraciones moleculares oncogénicas descritas. Éstas seguirán aumentando conforme se avance en el conocimiento de nuevas moléculas o nuevas funciones de moléculas ya conocidas, cuya activación o inactivación puedan afectar a los procesos de proliferación y diferenciación celular, ya sea a nivel del ciclo celular, a nivel de apoptosis etc.[1].

El cáncer se considera una enfermedad genética esporádica, excepcionalmente hereditaria. El proceso de formación de un tumor consiste en la acumulación de múltiples alteraciones en el

genoma de las células que forman dicho tumor. Existen dos posibles conjuntos de alteraciones genéticas: cambios en la secuencia del ADN y cambios epigenéticos que afectan a la expresión de genes. Las alteraciones a nivel de secuencia pueden ser deleciones de regiones cromosómicas, que implican pérdida de genes que pueden estar relacionados con la regulación negativa del ciclo celular, como es el caso de los genes supresores de tumores; mutaciones génicas que pueden activar o inactivar distintas proteínas; amplificaciones génicas que conllevan la sobreexpresión de genes específicos; e incluso, pérdidas y ganancias de cromosomas enteros. En cuanto a alteraciones epigenéticas nos encontramos con el silenciamiento de genes causado por hipermetilación de las islas CpG localizadas en sus promotores, como es caso de *p16*^{INK4a}, el gen MLH1 o el gen *BRCA1*. Cuando estas alteraciones se encuentran en las células de la línea germinal se transmiten a la descendencia. Este es el caso del cáncer de mama, patología en la que aproximadamente un 5-10% de los afectados son consecuencia de la herencia por vía germinal de mutaciones en los genes *BRCA1*[2] y *BRCA2*[3]. También en este grupo encontramos alteraciones genéticas que transmiten una predisposición a desarrollar un tipo o varios tipos de tumores, como es el caso de la ataxia telangiectasia, cuya mutación afecta al gen *ATM*[3] que esta implicado en los procesos de reparación del ADN, y sus pacientes desarrollan linfomas de tipo no Hodgkin, leucemias linfocíticas agudas, carcinoma de estómago y, además, poseen una alta predisposición para el cáncer de mama. Estas alteraciones genéticas en el cáncer hereditario pueden afectar a genes supresores y a genes de reparación del ADN. Ejemplos de mutaciones en genes reparadores del ADN aparecen en algunos casos como el cáncer colorrectal hereditario de tipo no polipósico (HNPCC)[4] con mutaciones fundamentalmente en los genes *MSH2* y *MLH1*. En cuanto a mutaciones en genes supresores de tumores encontramos un tipo de cáncer muy conocido: es el retinoblastoma, donde el gen alterado es el gen supresor de tumores *Rb*; la poliposis familiar adenomatosa, donde el gen afectado es *APC*[5]; el tumor de Wilms, con el gen *Wt1* mutado; las neurofibromatosis de tipo 1 y 2 con alteraciones en los genes *NF1* y *NF2*.

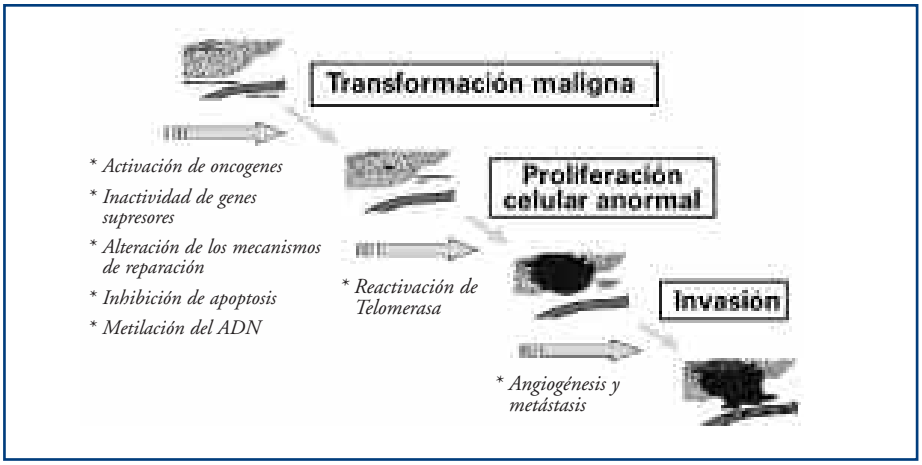
Las causas del cáncer residen en: a) fallos endógenos en procesos celulares y b) agentes externos que pueden alterar nuestros genes. Estos agentes externos se pueden dividir en tres grupos: agentes químicos, algunos naturales, pero la mayoría producidos por la actividad industrial que causan entre un 80-90% de los casos; agentes físicos como radiaciones ionizantes, luz ultravioleta y fibras minerales (asbestos) que constituyen el 5% de los casos; y los virus responsables de un 5-10% de los cánceres (tales como HPV-16, HPV-18 y otros).

Hay muy pocos casos de tumores que posean alteraciones constantes, solamente en algunos procesos linfoproliferativos y algunas leucemias que tienen translocaciones características, como es el caso de los linfomas foliculares con la translocación t(14;18), linfomas del manto t(11;14),

leucemia mieloide crónica t(9;22) etc. Los distintos procesos moleculares (Figura 1) que se asocian con la formación y progresión tumoral son :

a) Activación de oncogenes.
b) Inactivación de genes supresores.
c) Alteración en los genes de reparación del ADN.
d) Alteración de genes relacionados con la apoptosis.
e) otros mecanismos tales como la activación de telomerasa, de genes interruptores, reparación de la oxidación mediada por radicales libres procedentes del metabolismo celular, reacciones de depurinación, de desaminación, etc.
f) Inestabilidad genética (microsatélites y cromosómica).

Figura 1. Carcinogénesis humana



ONCOGENES

Son las formas mutadas de los proto-oncogenes, que son genes que intervienen en las rutas de proliferación celular, y originan proteínas con funciones anómalas que estimulan el crecimiento y alteran la morfología produciendo la transformación celular. Los primeros oncogenes descubiertos eran virales, pero los virus sólo son responsables de un porcentaje muy pequeño de los procesos tumorales. Se pueden clasificar según su mecanismo de acción y en función de la ruta bioquímica en la que se encuentran. Así, tenemos oncogenes que codifican factores de crecimiento, receptores tirosina-quinasa, receptores sin actividad tirosina-quinasa, proteínas que intervienen en las vías de señalización de determinadas señales mitógenas y proteínas nucleares que regulan los procesos de

transcripción. De entre los muchos oncogenes conocidos, sólo algunos más relevantes serán comentados.

Sis

El oncogén *sis*, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), es un regulador que tiene un papel crítico en los procesos de migración y proliferación de células del mesénquima. Se ha visto que induce quimiotasis y reorganización de actina protegiendo a las células de la muerte por apoptosis. Posee otras funciones muy importantes como el desarrollo del riñón, cerebro, sistema cardiovascular y pulmonar durante la embriogénesis. Se expresa de forma anómala en otras enfermedades además del cáncer como arteriosclerosis y enfermedades fibroproliferativas. Este factor contribuye al cáncer mediante mecanismos autocrinos y paracrinos a través de los tejidos circundantes o de otras células presentes en tumores como macrófagos y células endoteliales, además de estar implicado en angiogénesis y en las interacciones entre tumor y estroma. En la mayoría de los tumores de cerebro PDGF ejerce una acción autocrina atribuible a la coexpresión de sus factores (A, B, C y D) y receptores (α y β). Hay otros factores de crecimiento que también son oncogénicos, como EGF, TGF.

erbB

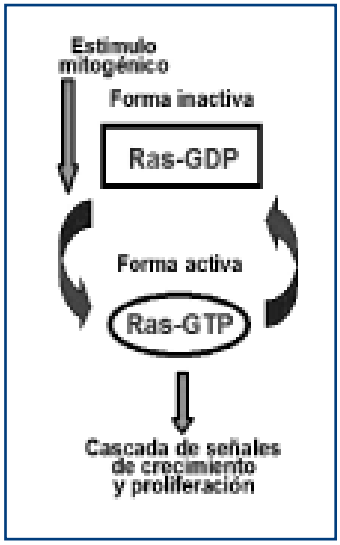
Los oncogenes *erbB* codifican para receptores tirosina-quinasa de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF). Particularmente los receptores erbB2 y erbB3 están implicados en el desarrollo de cánceres humanos. En un 25-30% de los tumores de mama hay una sobreexpresión y activación constitutiva del receptor erbB2 y se asocia con procesos de metástasis en ganglios linfáticos correlacionando, por tanto, con mal pronóstico. erbB3 también se expresa en tumores humanos en donde hay sobreexpresión de erbB2 como mama, vejiga y otros. Recientemente, se ha demostrado que la sobreexpresión independiente de cada uno no promueve transformación celular, pero el heterodímero erbB2/erbB3 es el que posee funciones oncogénicas[6].

Se han descrito muchos más oncogenes que son homólogos de receptores con actividad tirosina-quinasa, como el oncogén *fms*, receptor para el factor estimulante de la formación de colonias de macrófagos (CSF-1); *c-kit*, el receptor y su ligando; el factor de crecimiento de células hematopoyéticas o stem cell factor cuya expresión está aumentada en distintos tumores como leucemia mieloide aguda, mastocitosis, seminomas, tumores gastrointestinales y carcinomas de ovario y útero; *c-ret*, que codifica uno de los componentes del receptor para el factor neurotrófico derivado de la glía o GDNF y se encuentra activado en las neoplasias múltiples endocrinas, carcinomas medulares familiares de tiroides (FMTC) y carcinomas papilares esporádicos de tiroides (PTC).

Ras

Entre los oncogenes que codifican proteínas citoplasmáticas que traducen señales mitogénicas encontramos la **superfamilia Ras**. Esta superfamilia codifica para un grupo de proteínas monoméricas de bajo peso molecular con actividad GTPasa. En humanos hay más de cien miembros y se pueden clasificar en seis subfamilias Ras, Rho, Arf, Rab, Ran, y Rad e intervienen en procesos de transmisión de señales en los procesos de control del ciclo celular y apoptosis, regulación de citoesqueleto y transporte membranal. Las proteínas Ras unen GTP (estado activo, normalmente asociadas a membrana e interacciona con sus moléculas efectoras) o GDP (estado inactivo) y poseen actividad intrínseca de GTP hidrolasa y una mayor afinidad por GTP. Este ciclo es regulado por activadores (GAPs) que aumentan la hidrólisis de GTP y factores de intercambio de guanina (GEFs) que estimula el cambio de GDP por GTP (Figura 2). Los miembros de las familias Rho, Rab y Ran también son regulados por inhibidores de la disociación de GDP (GDIs).

Figura 2. Vía de activación de Ras



Familia *Ras*: Incluyen tres variantes *H-ras, K-ras* y *N-ras*[7] que codifican para proteínas de 21 kDa. Su implicación en cáncer es incuestionable. Se han encontrado mutaciones activadoras de *Ras* en un 70% de las neoplasias humanas: entre ellas mutaciones de *K-ras* en tumores pancreáticos (90%), en cáncer de pulmón (33%) y (44%); mutaciones de *H-ras* en vejiga (10%) y riñón (10%); y mutaciones en *N-ras* en leucemias (30%), hígado (30%) y melanoma (13%); y casos de sobreexpresión en distintos tumores, como vejiga. Las proteínas actúan como transductores de señales de diferentes mitógenos, factores de diferenciación y estímulos externos como cambios osmóticos y radiaciones UV, interaccionando finalmente con un gran número de efectores (entre ellos quinasas) de distintas rutas que influyen en el crecimiento celular y en procesos de proliferación y diferenciación celular y apoptosis (Figura 1). Hay tres efectores principales de Ras: Raf quinasa, RAL-GEFs y PI 3-quinasa. Raf es una serina treonina-quinasa que al interaccionar con Ras sufre un cambio conformacional y se ancla a la membrana plasmática. Raf activado activa una serie de quinasas en cascada que modulan la actividad de factores tanto nucleares como citoplasmáticos. Finalmente, las señales se transmiten al núcleo alterando la transcripción de genes implicados en proliferación y diferenciación. Una de las quinasas implicadas es ERK1

y 2 que inducen la expresión de *c-fos* (un factor de transcripción que modula la expresión de otros genes) a través de la fosforilación del complejo TCF, y la expresión de dos inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas $p21^{WAF1}$ y $p16^{INKa}$. Ras induce apoptosis, movilidad celular, además de reorganización del citoesqueleto. Ral-GTP activa fosfolipasa D que produce hidrolizados de fosfotidilcolinas que actúan como activadores de proteínas rho. También interacciona con cdc42 y RACGAP. Rho, Rac y cdc42 tienen un papel importante en el remodelado del citoesqueleto y activan otra serie de quinasas que regulan la actividad de distintos factores de transcripción que determinan la expresión de determinadas proteínas como, por ejemplo, es el caso de Rho que reprime la expresión de $p21^{WAF1}$. El tercer efector, PI 3-quinasa, genera PI (3,4,5) trifosfato que ya actúa como un segundo mensajero de otras rutas de señalización como AKT que inactiva un factor pro-apoptótico Bad. Otros efectores son AF6, proteín-quinasa C-zeta y Nore1.

Rho

Familia *Rho*: Su implicación en cáncer es bastante reciente. Sus mutaciones son muy raras pero su sobreexpresión es bastante común. *RhoA* se sobreexpresa en carcinomas de cuello, cabeza, pulmón, colon y mama. La sobreexpresión de *RhoC* se ha encontrado en carcinoma de mama y páncreas. Otros miembros de esta familia también están sobreexpresados en cáncer de mama como *Rac1* y *cdc42*. Una desregulación de la activación de los miembros de esta familia puede contribuir a la progresión del cáncer. Algunos rhoGEF poseen propiedades transformantes y otros actúan como supresores de tumores, como es el caso p190 rho GAP.

Jun y *Fos*

Los oncogenes *jun* y *fos* fueron descubiertos en retrovirus animales: el virus del sarcoma aviar 17 (ASV-17) y dos virus que producen osteosarcomas en ratones *(Finkel-Biskis-Jinkins o FBJ y Finkel-Biskis-Reilly o FBR)* respectivamente. *c-jun* pertenece a la familia *jun* junto a *junB* y *junD*, y *c-fos* a la familia *fos* con *fosB, fra-1* y *fra-2*. Las proteínas poseen homologías estructurales[8]. Tienen dos dominios: uno responsable de activar la transcripción, y otro de unión al ADN que contiene una región rica en leucinas que forma una cremallera necesaria para la dimerización. La actividad biológica de c-jun está regulada por fosforilación por la enzima jun-quinasa JNK (SAPK), que es activada por distintos factores como citoquinas y estrés. Otras quinasas que regulan c-jun son la casein-quinasa II (CSII) que la inhibe y PKC que la activa. La expresión *c-fos* está regulada transcripcionalmente por el elemento de respuesta al suero (SRE) al que se unen los factores de transcripción ELK-1, que se activa por ERK1 (vía) y JNK (vía de estrés celular), y por el factor SRF *(serum response factor)* activado por ERK-1 y 2, AMPc y calcio. La actividad biológica de c-jun reside en procesos de proliferación celular, tumorigénesis, apoptosis y morfogénesis embrionaria.

v-erbA

El oncogén nuclear *v-erbA* causa eritroleucemias y sarcomas en aves y hepatocarcinomas en ratones transgénicos. No posee gran actividad transformante por sí solo, pero potencia la actividad oncogénica de *v-erbB*. Es una forma mutada de un receptor nuclear de alta afinidad de las hormonas tiroideas TRα1/c-erbA, que actúa como represor constitutivo de los genes regulados por T3. En los últimos años se han descrito numerosas alteraciones, como mutaciones y expresión anómala en los genes de los receptores de las hormonas tiroideas[9]. En cáncer de mama, se ha considerado al receptor de hormonas tiroideas como marcador e incluso como diana terapéutica tanto a los receptores de estrógenos como a los de progesterona. Algunos autores han descrito casos de hipermetilación del promotor con su consecuente reducida expresión de transcritos de *TRβ1*, y sugieren que este proceso ocurre en los primeros estadios del tumor. También se han descrito alteraciones a nivel del ARNm de *TRα1* y *TRβ1*, además de la aparición de transcritos anormales de *TRα1*. En otros cánceres, como el de hígado, hay una mayor expresión de *TRβ1*, formas truncadas de *α1* y *β2*; mutaciones puntuales, todas estas proteínas mutantes son dominantes negativos de la actividad normal de la forma silvestre. En cáncer de tiroides los niveles de ARNm *TRβ2* son menores mientras que los niveles de las proteínas son mayores, aunque la mayoría son formas mutantes. En otros cánceres, como colon, hay una reducción o pérdida total del ARNm de *TRβ* pero no deleción a nivel de ADN. Varios estudios han propuesto que estos genes pueden funcionar como genes supresores de tumores, ya que las formas mutantes pueden alterar otras rutas de señalización de control celular como en la expresión de ciclina D1, interacción con p53, etc.

myc

El oncogén *c-myc*, que codifica para un factor de transcripción, pertenece a la familia de los genes *myc* que incluye su homólogo *v-myc, N-myc* y *L-myc*. En un gran número de cánceres humanos se ha visto una expresión anormal asociada a tumores poco diferenciados y muy agresivos. *c-myc* se expresa durante la embriogénesis y en tejidos con alta capacidad proliferativa. Su actividad está controlada por distintos agentes externos como factores de crecimiento, mitógenos y β-catenina, que lo activan, o factores como TGFβ que lo inhibe. Su actividad es debida a que activa o reprime genes implicados en ciclo celular. c-myc aumenta la expresión de CCND2 *(ciclina D2)* y CDK4 *(quinasa dependiente de ciclina 4)*, las cuales son secuestradas por el inhibidor de quinasa $p27^{KIP1}$ degradable por Cul-1 y CKS, también dianas de myc. De este modo evita la unión de $p27^{KIP1}$ al complejo cdk2-ciclinaE y éste fosforila retinoblastoma (Rb) y se liberan los factores de transcripción E2F. También *c-myc* reprime los inhibidores de ciclinas p15 y p21 a través de la interacción de los heterodímero myc-max con otros factores de transcripción MIZ-1 y SP1. También myc es importante en procesos de diferenciación y apoptosis. La activación oncogénica de c-myc causa aumento de la proliferación, pero la transformación celular requiere otras lesiones oncogénicas. Los tres genes *c-myc, N-myc* y *L-myc* son frecuentemente sobreexpresados en una gran variedad

de tumores[10]. A veces se sobreexpresan por amplificación, como en los neuroblastomas, carcinomas microcíticos de pulmón, carcinomas de mama, estomago, pulmón y colon, o por translocaciones, como ocurre en el 100% de los linfomas de Burkitt.

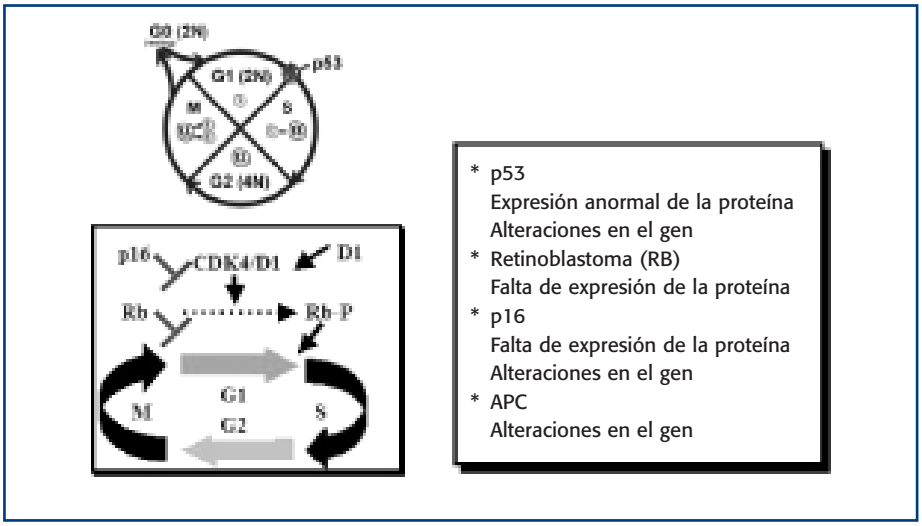
GENES SUPRESORES DE TUMORES

La pérdida de función de los genes supresores de tumores es crucial para la transformación celular. Estos genes controlan la proliferación celular principalmente a nivel de ciclo celular. Entre ellos encontramos genes tan importantes como *Rb, p53, p16, APC, BRCA1* y *2*, de los que vamos a hablar en este capítulo.

Rb (GEN SUPRESOR DE SUSCEPTIBILIDAD AL RETINOBLASTOMA)

El retinoblastoma es un tumor de las células nerviosas de la retina embrionaria que aparece en humanos antes de los cinco años de edad. Su origen puede ser hereditario o esporádico. Los pacientes con origen hereditario han heredado una mutación por línea germinal, preexistente en algún progenitor o que aparece durante la gametogénesis. Esta mutación les hace más susceptibles a contraer la enfermedad, tras adquirir una segunda mutación por vía somática. Además, dichos pacientes una vez curados del tumor primario tiene mayor susceptibilidad para contraer un segundo tumor que suele ser osteosarcoma. La enfermedad de aparición esporádica es menos frecuente y de aparición más tardía, ya que se requiere la acumulación de dos mutaciones por vía somática. El gen que confiere la susceptibilidad a contraer esta enfermedad fue localizado en la banda q14 del brazo largo del cromosoma 13 y presenta un carácter recesivo. El producto de expresión de este gen es una proteína de 105 kDa de peso molecular que se conoce con las siglas Rb[11]. La ausencia total de dicha proteína o la presencia de una proteína mutada sin actividad biológica provoca la aparición de retinoblastoma pero, además, está implicada en muchos procesos no retinianos como en los tumores microcíticos de pulmón, carcinoma de mama, vejiga y próstata. Rb inhibe la proliferación celular. El mecanismo por el cuál ejerce su función consiste en reprimir los genes que se requieren para la síntesis del ADN a través de su interacción con los factores de transcripción E2F. La inactivación de Rb es necesaria para la proliferación celular. Hay cuatro mecanismos de inactivación: 1) inactivación genética; 2) oncoproteínas virales como el antígeno T del SV40, E1A de adenovirus y E7 de papiloma virus secuestran el Rb impidiendo su función; 3) inactivación por fosforilación por proteínas quinasa dependientes de ciclinas durante el ciclo celular y una vez fosforilado impide la asociación con E2F; 4) degradación por caspasas en respuesta a estímulos apoptóticos[12]. La sobreexpresión de Rb produce paro en fase G1 en ciclo celular lo que indica que actúa como inhibidor de proliferación. Además de su papel en ciclo celular está implicado en la regulación de otros procesos celulares como replicación de ADN, diferenciación y apoptosis (Figura 3).

Figura 3. Ciclo celular y alteraciones que afectan a genes supresores detectadas con mayor frecuencia en cáncer

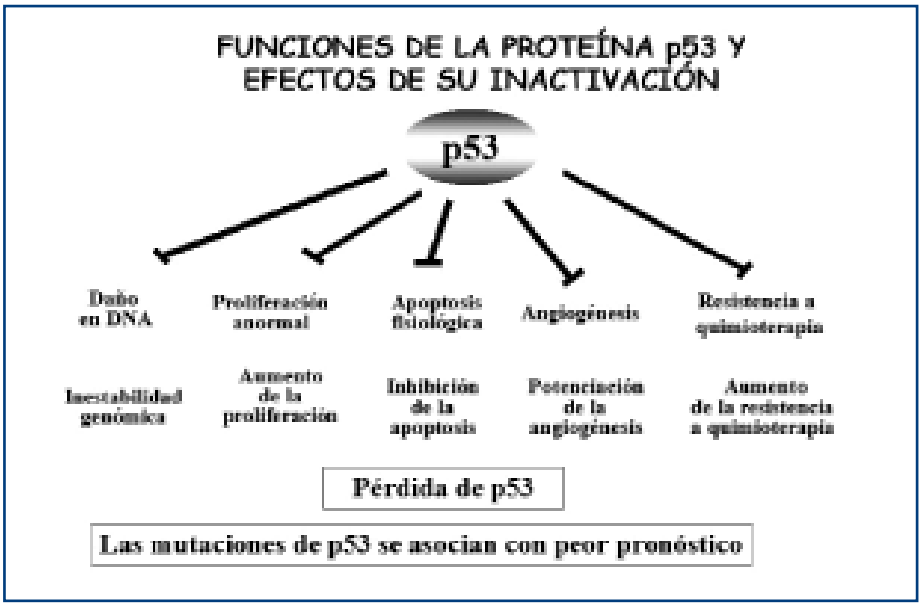


p53

Es otro gen supresor de tumores muy importante, ya que está mutado en más de la mitad de los tumores humanos. Se considera como el guardián del genoma. Las mutaciones de *p53* en cada tipo de cáncer son diferentes, pueden ser deleciones totales o parciales o mutaciones puntuales. Las formas mutantes de *p53* se sobreexpresan en las células tumorales, pero son inactivas. La proteína *p53* es un factor de transcripción que controla la expresión de genes cuyos productos median parada del ciclo celular o inducción de apoptosis[13]. La activación de p53 normal se produce como consecuencia del daño en el ADN celular, que puede ser producido por radiaciones ultravioletas e ionizantes, hipoxia, estrés oxidativo o por tratamiento con agentes modificadores del ADN. Cuando el daño del ADN es detectado se acumula p53, que activa diferentes genes como *p21*$^{cip/waf1}$ que inhibe la actividad de los complejos ciclina-CDK ciclinaD-cdk4/cdk6, ciclinaE-cdk2, y ciclinaB-cdk1 durante la fase G1, así como la actividad de la subunidad PCNA de la ADN polimerasa. Todos ellos, finalmente, producirían una parada del ciclo celular. Hay otros genes diana de p53 que tienen otras funciones que no están implicadas en ciclo celular, como es el gen de la trombospondina que está implicado en procesos de metástasis y angiogénesis. También p53 media actividades no dependientes de transcripción que pueden afectar al ciclo celular, como la inhibición de la entrada en la fase S por unión al factor de replicación del ADN RPA *(replication protein A)*. Una vez eliminado el daño del ADN el ciclo celular nuevamente se restablece. Si el daño del ADN es excesivo, imposible de reparar, el aumento masivo de p53 estimula una serie de

señales que pueden actuar por dos importantes vías a nivel de transcripción: vía de los receptores de muerte que activa la cascada de las caspasas, o por la vía mitocondrial alterando el balance de la familia de las proteínas Bcl-2 hacia factores proapoptóticos como Bax[14]. Pero al mismo tiempo p53 pueden inducir apoptosis por mecanismos independiente de transcripción, como es el caso de la inhibición de la actividad helicasa del factor TFIIH, causando finalmente la muerte celular o apoptosis. Debido a su actividad inhibidora del crecimiento, en condiciones fisiológicas, p53 se mantiene en bajos niveles a través de una rápida degradación que asegura la supervivencia celular. Los niveles de p53 están regulados por mdm2, una E3 ubiquintin ligasa que se une a p53 para su degradación por el proteosoma (Figura 4).

Figura 4. Implicación de p53 en las diferentes vías de señalización

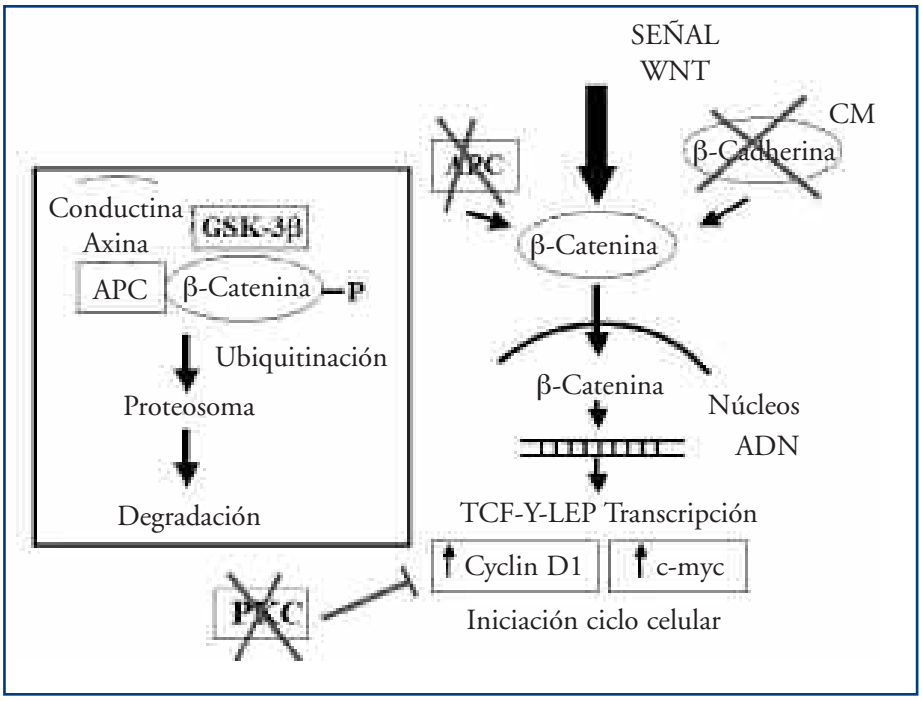


APC

El análisis genético de las familias FAP (poliposis adenomatosa familiar) llevó a la identificación del gen *APC* y estudios posteriores demostraron su interacción con β-catenina, lo que señala su implicación en la vía de señalización de Wnt[15]. Es una proteína de 312 kDa de peso molecular que forma homodímeros y presenta diversas funciones en procesos de migración y adhesión celular, regulación del ciclo celular e inestabilidad genómica. Su papel como gen supresor de tumores reside en el hecho de que actúa como un regulador negativo de la vía Wnt, ya que controla el nivel

intracelular de β-catenina. El gen está localizado en el cromosoma 5q y se encuentra mutado en el 85% de los cánceres colorrectales humanos, lo que indica su papel crítico en la carcinogénesis. Además de su función principal, que consiste en formar complejos de degradación de β-catenina junto a axina y el enzima serina-treonín quinasa GSK3, que hacen susceptible a β-catenina a la degradación por proteosoma, APC es importante en la regulación del transporte de β-catenina del núcleo al citoplasma para su destrucción. En ausencia de señal de la vía Wnt las células regulan los niveles de β-catenina por la formación de dicho complejo que fosforila β-catenina preparándola para su ubiquitinación y degradación (Figura 5).

Figura 5. Vía de señalización de WNT



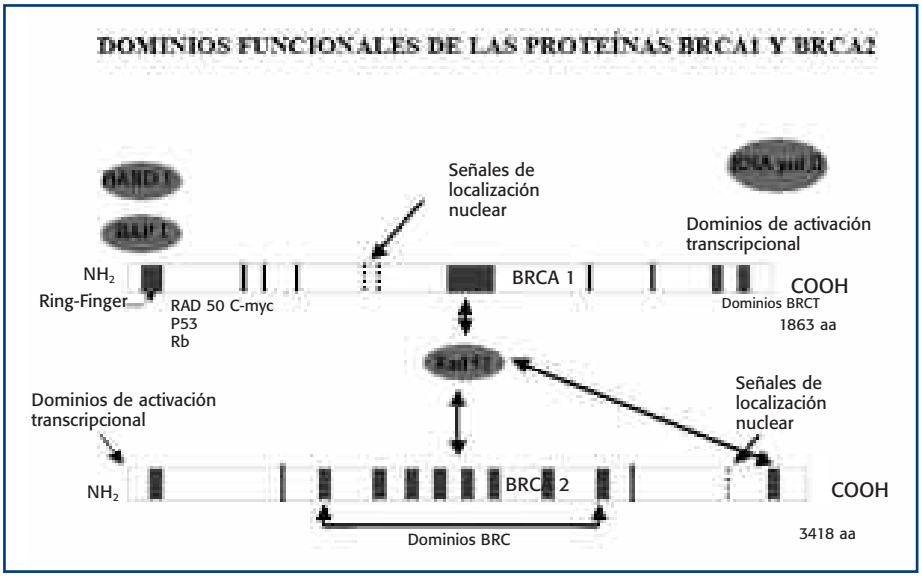
Cuando existe un ligando Wnt que activa dicha vía, ocurren una serie de eventos intracelulares que finalmente desestabilizan el complejo β-catenina/APC/GSK3/axina, β-catenina no fosforilada se transloca al núcleo y actúa como coactivador de los factores de transcripción de TCF/LEF *(T-cell factor/limphoid enhancing factor)* favoreciendo la transcripción de genes que regulan la proliferación celular. Así pues, alteraciones en la vía Wnt afectan a procesos de proliferación y diferenciación celular y, por lo tanto, prueban su implicación en los procesos de carcinogénesis

humana, sobre todo a nivel colorrectal[16]. Hay mutaciones inactivantes monoalélicas hereditarias de carácter autosómico dominante en *APC* en pacientes con FAP que poseen una predisposición al desarrollo de adenomas en colon. Es un típico supresor de tumores, por lo tanto, los dos alelos deben estar afectados. La mayoría de los casos descritos presentan un alelo con mutaciones, que dan lugar a proteínas truncadas, y otro con pérdidas de heterocigosidad u otras mutaciones.

BRCA 1 Y 2

Aproximadamente el 10% de todos los casos de cáncer de mama tienen un componente familiar. Numerosos estudios han conseguido identificar las bases moleculares de dicho aspecto con la clonación de los dos genes *BRCA 1 y 2 (breast-cancer-susceptibility genes),* cuya deleción es responsable de más de un 60% de los casos familiares, y corresponde a un 5% de los todos los casos. Estos genes se caracterizan por tener herencia autosómica dominante, alta penetrancia y baja frecuencia. Mutaciones en *BRCA1* o *2* no están solamente asociados con un aumento del riesgo del cáncer, sino que también incrementan la susceptibilidad a cánceres de ovario, próstata, páncreas, y mama en hombres. *BRCA1* y *BRCA2* tienen secuencias muy diferentes. BRCA1 es una proteína de 1.863 residuos, con un extremo amino-terminal implicado en interacciones proteína-proteína, un dominio C-terminal (BRCT) que contiene 95 aminoácidos que se encuentran en proteínas implicadas en reparación del ADN. Estudios cristalográficos de la estructura de esta proteína muestran que las mutaciones asociadas con tumores en BRCA1 afectarían a la estabilidad o conformación del dominio

Figura 6. Funciones de las proteínas BRCA1 y BRCA2



BRCT o alterarían el dominio de dimerización. El gen *BRCA2* de 3.418 residuos tiene 8 repeticiones de 30-40 residuos (BRC) cuya función es la unión de BRCA2 a la proteína RAD51 que es esencial para los procesos de reparación del ADN y recombinación genética[17]. Ratones deficientes para cada una de ellas, presentan una mayor sensibilidad a genotoxinas, lo que indica su implicación en las respuestas celulares al daño del ADN. A pesar de que no presentan ninguna similitud en la secuencia, hay muchas evidencias que demuestran que poseen funciones biológicas comunes, tales como la presencia del mismo patrón de expresión y la misma localización celular. De hecho, los niveles de expresión de ambas son más elevados durante la fase S, durante la cual tienen lugar las funciones de reparación del ADN. Su localización y expresión la comparten con la proteína RAD51, proteína con la que interaccionan físicamente formando complejos (Figura 6).

MECANISMOS DE REPARACIÓN DEL ADN Y CÁNCER

MECANISMOS DE REPARACIÓN DEL ADN

El ADN genómico de todos los organismos está constantemente sometido a la acción de agentes exógenos y endógenos que provocan modificaciones en el mismo. Además, algunas vías del metabolismo del ADN, como es el proceso de replicación, también provocan alteraciones en su estructura debido a la introducción de errores durante la síntesis de las nuevas cadenas. Por otro lado, resulta esencial el mantenimiento de la integridad del genoma, con objeto de que éste se transmita sin alteraciones entre las distintas generaciones. Por ello, las células superiores disponen de distintos sistemas de reparación, cuya actuación está encaminada básicamente al mantenimiento de la integridad del ADN. Entre estos sistemas de reparación cabe citar los siguientes: mecanismos de reparación por escisión de bases *(Base Escisión Repair o BER),* mecanismos de reparación por escisión de nucleótidos *(Nucleotide Escision Repair o NER),* mecanismos de reparación de errores de replicación *(MisMatch Repair System o MMR)* y mecanismos de reparación por recombinación.

Parece lógico pensar que cualquier alteración en las proteínas que intervienen en el correcto funcionamiento de los sistemas de reparación citados, tendría que conducir a un incremento en la frecuencia de mutaciones en el ADN y, por lo tanto, estaría íntimamente relacionada con el cáncer. Sin embargo, únicamente algunos genes codificantes de proteínas reparadoras del ADN se han encontrado mutados en el cáncer. Entre éstos destacan aquellos que codifican para las proteínas del sistema MMR.

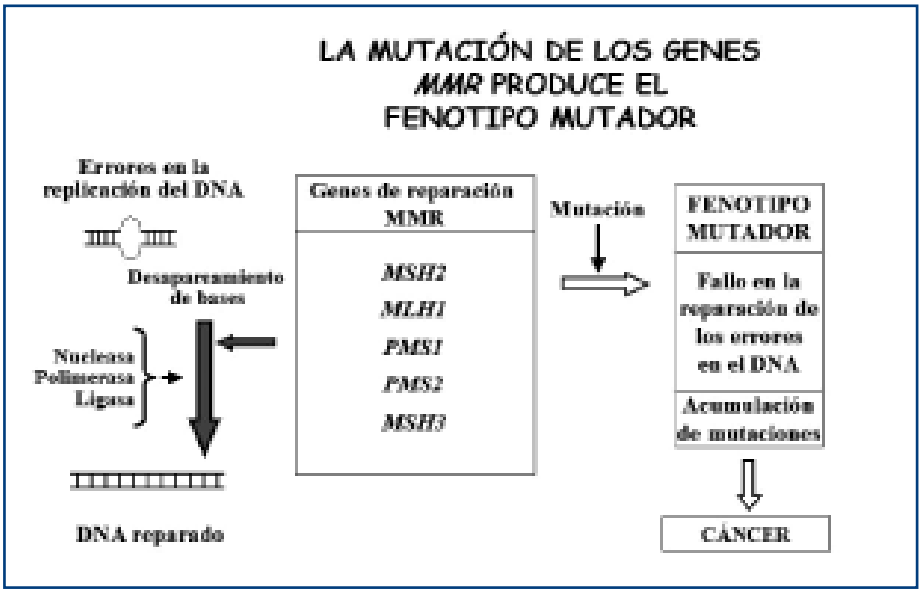
SISTEMA MMR Y CÁNCER

El correcto funcionamiento del sistema de reparación de errores de replicación, o de apareamientos incorrectos, es crítico para el mantenimiento de la integridad del genoma. Este

sistema actúa a través de proteínas que, en un primer paso, se encargan de reconocer las distorsiones originadas en la estructura del ADN como consecuencia de la existencia de apareamientos incorrectos de bases. Seguidamente, proceden a la eliminación de la zona de ADN dañada y promueven la nueva síntesis de la misma. Por lo tanto, las alteraciones que afectan a las proteínas del sistema MMR (proteínas "Mut") conducen a un acúmulo de mutaciones en el ADN[18]. Este hecho ocasiona lo que ha dado en denominarse "Fenotipo Mutador" (Figura 7).

En humanos, las alteraciones en el sistema MMR se detectaron por primera vez en 1993, en tumores de colon, endometrio, ovario y otros órganos relacionados con el Síndrome del Cáncer de colon hereditario sin poliposis *(Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer o HNPCC).* El estudio de estos tumores reveló que sus células tienen un elevado número de mutaciones y presentan, además, una gran inestabilidad en los microsatélites o secuencias cortas repetidas que se localizan a lo largo de todo el genoma. Si bien los microsatélites no son genes, sus alteraciones implican que los genes en los que se encuentran están sufriendo mutaciones. Sin embargo, se ha observado que la inestabilidad de microsatélites en células de cánceres humanos se asocia a alteraciones en ciertos genes codificantes para las proteínas que reparan los errores ocurridos durante la replicación del ADN. Son los genes *MMR* y se ha calculado que estos genes

Figura 7. Mecanismo de reparación de desapareamientos en el ADN



proporcionan al genoma humano un nivel de protección de 100 a 1.000 veces frente a la aparición de mutaciones durante la replicación del ADN. Además del ya mencionado síndrome HNPCC, el modelo tumorigénico del fenotipo mutador se ha demostrado en otros tipos de cánceres humanos, entre los que cabe destacar el cáncer de colon esporádico. Aproximadamente entre 12-15% de estos últimos cursan por la vía carcinogénica del fenotipo mutador y también en éstos la inestabilidad en microsatélites puede considerarse un indicador de alta tasa de mutación génica. Entre los genes del sistema MMR implicados, hasta la fecha, en el desarrollo de tumores humanos a través de la vía del fenotipo mutador cabe destacar a *hMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS1* y *hPMS2*. A pesar de que la posibilidad de que todos los casos con fenotipo mutador sean consecuencia de mutaciones en los genes *MMR* no está confirmada, lo cierto es que la presencia de estas alteraciones incrementa la tasa de mutaciones en todo el genoma y, serían responsables del desarrollo tumoral cuando estas alteraciones afectan a secuencias directamente relacionadas con la proliferación celular. Por lo tanto, el proceso puede iniciarse con la mutación de algún gen *MMR*, lo cual aumentaría enormemente la frecuencia de mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores, favoreciéndose la adquisición del fenotipo canceroso. Si bien el mecanismo molecular permanece hoy día sin dilucidar completamente, lo cierto es que estos tumores confieren una menor agresividad y los pacientes afectados presentan un pronóstico claramente más favorable.

APOPTOSIS Y CÁNCER

APOPTOSIS

El fenómeno de apoptosis implica la activación de un programa de mecanismos específicos que produce finalmente una destrucción regulada de la célula (muerte celular programada). Este proceso ocurre en condiciones fisiológicas normales, como el desarrollo, la embriogénesis, la metamorfosis, el recambio normal de los tejidos, los mecanismos de defensa y el envejecimiento, si bien también está presente en algunas patologías[19].

La muerte celular apoptótica tiene lugar en dos fases: en la primera o fase de determinación, las células reaccionan ante un estímulo (o ante su ausencia) decidiendo iniciar el proceso de muerte; la segunda o fase de ejecución conlleva la activación de las caspasas y produce en la célula una serie de cambios bioquímicos y morfológicos que la conducen a la muerte. Las células experimentan una pérdida de la adhesión celular y de los contactos intercelulares, cambios en la superficie celular con aparición de protusiones que causan un aumento en la movilidad, una reducción del volumen celular, condensación de la cromatina y ruptura del ADN, y finalmente, la fragmentación de las células dando lugar a los "cuerpos apoptóticos", constituidos por trozos de

citoplasma rodeados de membrana, que contienen orgánulos intactos y parte del núcleo, que son rápidamente fagocitados y digeridos por macrófagos y otras células vecinas. La técnica más utilizada para el estudio de la apoptosis es el análisis bioquímico de las escaleras de ADN extranuclear. Durante la apoptosis, el ADN se rompe por las regiones internucleosomales en fragmentos de 180 pares de bases o múltiplos, que pueden ser observados mediante electroforesis del ADN.

PROTEÍNAS IMPLICADAS EN APOPTOSIS

La familia de las caspasas implicadas en apoptosis se pueden subdividir en dos grupos: caspasas de iniciación (caspasa-2, -8, -9 y -10), que se encargan de iniciar la cascada de activación de caspasas durante la apoptosis y poseen un prodominio largo; y las caspasas ejecutoras de apoptosis (caspasa-3, -6 y -7) que se encargan de llevar a cabo la destrucción de las células durante la apoptosis y poseen prodominios cortos (o carecen de ellos)[12].

Además de las caspasas, existe otro grupo de proteínas implicado en la regulación de la entrada de las células en apoptosis: la familia de Bcl-2[14]. Esta familia de proteínas está constituida por miembros que promueven la apoptosis (pro-apoptóticos), como Bax, Bak, Bid, Bad y Bim; y miembros que actúan como represores (anti-apoptóticos), como Bcl-2 y Bcl-Xl. Todos ellos poseen dominios BH (dominios de homologia a Bcl-2), si bien el número de estos dominios varía de unos miembros a otros. Los miembros anti-apoptóticos típicamente poseen 4 dominios BH (BH1-BH4), mientras que los miembros pro-apoptóticos generalmente carecen del dominio BH4. Durante la apoptosis, la membrana externa mitocondrial permite la liberación de ciertos componentes mitocondriales como el citocromo *c*. Las investigaciones parecen demostrar que tanto los miembros pro-apoptóticos como los anti-apoptóticos de la familia Bcl-2 están implicados en el control de la permeabilidad de esta membrana mitocondrial.

El resultado de la activación de las distintas vías que inducen apoptosis provoca finalmente la proteolisis de sustratos de diversa naturaleza llevada a cabo por las caspasas de ejecución. Entre estos sustratos se encuentra la poli(ADP-ribosa) polimerasa, la subunidad catalítica de la proteína quinasa dependiente de ADN, el componente de 70 kDa de la ribonucleoproteína pequeña U1; reguladores de la progresión del ciclo celular, como la proteína retinoblastoma y las isoformas de la proteína quinasa C; proteínas estructurales, como las láminas de la envoltura nuclear, o del citoesqueleto, como la actina, Gas2, fodrina. Así mismo, en los últimos años se ha descubierto que las caspasas ejercen su acción proteolítica sobre proteínas específicas que participan en la transducción de señales de supervivencia, como son Raf-1 o AKT o la proteína fosfatasa PP2A. Recientemente, ha sido identificada una Dnasa que corta el ADN cromosómico mediante un mecanismo que parece ser dependiente de caspasas (CAD).

VÍAS DE SUPERVIVENCIA

Además de las vías que inducen apoptosis, la célula dispone de mecanismos que promueven la supervivencia celular, a través de las vías de supervivencia. El balance entre ambos tipos de vías determinará el destino final que ha de tomar la célula.

La supervivencia celular en la mayoría de los tejidos depende del aporte continuo de señales por parte de las células vecinas y de la matriz extracelular. En este sentido, la retirada de factores de crecimiento a células en cultivo produce la muerte por apoptosis. Sin embargo, el aporte de factores específicos (NGF, PDGF, IGFs) previene la apoptosis en diversos sistemas celulares. Estos factores extracelulares pertenecen en su mayoría a la familia de factores cuyos receptores presentan dominios citoplasmáticos con actividad tirosina-quinasa. La unión del factor a su receptor específico produce la dimerización y autofosforilación del receptor, al que pueden unirse proteínas transductoras, así como la estimulación de la actividad tirosina-quinasa que fosforila numerosas proteínas diana, lo que conduce a cambios a nivel citoplásmico y, finalmente, a cambios a nivel nuclear. Existen dos grandes rutas de señalización a partir de estos receptores: la cascada Raf/MAPK y la cascada PI 3-quinasa/AKT/p70S6 quinasa. Las quinasas activadas por mitógenos (MAPK) son serina/treonina-quinasas que se activan por fosforilación en residuos de treonina y tirosina. Estas MAPKs ejercen su acción por fosforilación de proteínas citosólicas y/o factores de transcripción tras su translocación al núcleo. La ruta de las MAPKs se ha relacionado con los procesos de proliferación y diferenciación celular, así como en el proceso de apoptosis. Pero, además, recientemente, se ha implicado esta ruta en supervivencia celular por fosforilación directa de Bad en un residuo de serina (Ser-112), que parece ser un requisito necesario para la disociación de Bad de Bcl-Xl, permitiendo la protección de apoptosis por Bcl-XL.

Por otro lado, la fosfatidil inositol (PI) 3-quinasa, es un complejo heterodimérico que posee actividad lipido-quinasa y actividad serina/treonina-quinasa. Esta proteína es la cabeza de una cascada de transducción de señales implicada en numerosas respuestas biológicas a los receptores tirosina quinasas. Por debajo de la PI 3-quinasa la supervivencia celular parece depender de la Ser/Thr quinasa AKT/PKB. Existen evidencias de que los efectos de AKT en la supervivencia celular están mediados por la fosforilación directa de Bad en un residuo de serina (Ser-136), creando una zona de unión para la proteína adaptadora 14-3-3. Cuando Bad está unida a 14-3-3 es incapaz de heterodimerizar e inhibir el efecto de supervivencia de Bcl-2 o Bcl-Xl. Sin embargo, dado que Bad sólo se expresa en un número limitado de tejidos y líneas celulares, no parece que la fosforilación de esta proteína sea la única vía a través de la cual AKT ejerce su efecto antiapoptótico. Así mismo, existen evidencias de que AKT fosforila e inhibe la caspasa-9 humana y otros trabajos demuestran que AKT actuaría por encima de la caspasa-9 impidiendo la salida del citocromo *c*.

APOPTOSIS INDUCIDA POR P53

El gen supresor de tumores *p53* desempeña un papel relevante en la inducción de las vías de apoptosis en respuesta a un daño en el ADN (radiaciones, ROS).

Cuando una célula con la proteína p53 normal presenta un daño limitado en el ADN se produce la estabilización de la proteína, la cual induce la expresión de genes que provocan la parada del ciclo celular en la fase G1 *(p21/Cip 1/Waf 1)* y de genes de reparación del ADN dañado *(Gadd 45)*. De este modo, la célula repara la lesión y posteriormente inicia la progresión del ciclo. En caso de que el daño en el ADN sea excesivo se inducen altos niveles de p53 que, en lugar de parar el ciclo, activan el mecanismo de apoptosis mediante la inducción de la expresión de genes pro-apoptóticos *(Bax)* e inhibiendo la expresión del gen anti-apoptótico *Bcl-2*, acontecimientos que conllevan la activación de la vía mitocondrial inductora de apoptosis. Existen evidencias de que en algunos sistemas celulares, el aumento de los niveles de p53, induce la expresión del receptor de muerte Fas/CD95, activando la vía mediada por estos receptores.

Sin embargo, una célula con la proteína p53 mutada, responde ante el daño del ADN provocando la replicación del mismo con la consiguiente transmisión y acumulación de mutaciones que puede dar lugar a la pérdida del control de la proliferación y a la aparición de cánceres.

TERAPIA DEL CÁNCER BASADA EN LA INDUCCIÓN DE APOPTOSIS

El aumento o disminución del proceso apoptótico se asocia a muchos procesos patológicos humanos, entre los que se encuentra el cáncer. En ciertas patologías tumorales los mecanismos apoptóticos han sido suprimidos bien por inactivación de la proteína inductora p53 o por sobreexpresión del represor de apoptosis Bcl-2, o por ambos acontecimientos. Un gran número de fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer basan su acción terapéutica en la inducción de apoptosis. Sin embargo, en ocasiones, las células tumorales adquieren resistencia al desencadenamiento del proceso apoptótico, lo que explica la falta de efectividad en el tratamiento del cáncer de ciertos agentes anticancerígenos[20].

Entre las terapias que intentan inducir apoptosis en células tumorales se encuentra la terapia basada en el uso de oligonucleótidos antisentido que reducen la expresión de la proteína anti-apoptótica Bcl-2 y provocan un aumento de la quimiosensibilidad de las células cancerosas. Los niveles de Bcl-2 se encuentran sobreexpresados en casi un 50% de tumores humanos, incluidos tumores sólidos de próstata, pulmón, renal y también en leucemias. Esta sobreexpresión, además de contribuir a la malignización celular, dificulta su tratamiento causando resistencia tanto a drogas anticancerígenas (cisplatino, etopósido, metotrexato) como al tratamiento radioterápico. Distintas terapias basadas en el uso de oligonucleótidos antisentido Bcl-2 o de pequeñas moléculas

inhibidoras de Bcl-2, se encuentran en la actualidad en ensayos clínicos en fases I y II. Así mismo, se están examinando distintas estrategias terapéuticas basadas en una combinación de oligonucleótidos antisentido Bcl-2 y agentes quimioterápicos como paclitaxel en carcinoma de pulmón de célula pequeña, mitoxantrona en cáncer de próstata metastásico resistente a hormonas, docetaxel en cáncer de mama, irinotecan en cáncer y arabinosido de citosina (ARA-C) y fludaribina en leucemia aguda recurrente.

Otra de las dianas terapéuticas está basada en la reactivación de p53. Las células tumorales que presentan una pérdida o inactivación de la función de p53 aumentan la probabilidad de transformación maligna. Así, se ha podido demostrar que ratones delecionados homocigóticamente para p53 presentan una alta incidencia de desarrollo de tumores, al igual que ocurre en humanos con un alelo mutado. Así mismo, la pérdida de p53 confiere resistencia a la inducción de apoptosis por tratamientos anticancerígenos. Por lo tanto, la reactivación de p53 en estos tumores provocaría la eliminación de las células tumorales por apoptosis mejorando la sensibilidad al tratamiento. En este sentido se están realizando ensayos de terapia génica basada en la utilización de construcciones de p53 inducibles, aunque lamentablemente por el momento no ha podido demostrarse su efectividad.

Las proteínas inhibidoras de apoptosis (IAPs) sobreexpresadas en ciertos tipos de cáncer (linfoma, melanoma) se asocian también a resistencia a apoptosis[21]. Estudios realizados con oligonucleótidos antisentido dirigidos contra la survivina, un miembro de la familia de IAPs, pueden inducir apoptosis espontánea en células de cáncer de pulmón, melanoma maligno y otros tipos de células cancerosas.

Así mismo, los receptores de muerte constituyen una diana terapéutica en el tratamiento del cáncer. Las estrategias basadas en la activación de estos receptores tienen por objeto inducir apoptosis en las células cancerígenas a través de la activación de caspasas. Los resultados obtenidos hasta el momento con proteínas recombinantes en modelos animales parecen bastante prometedores. La inyección de un TRAIL recombinante (Apo-2L) en gliomas intracraneales provocó una completa eliminación de la masa tumoral. Así mismo, en carcinoma de colon la combinación de TRAIL recombinante con agentes quimioterápicos convencionales produjo la completa remisión del tumor.

TELOMERASA Y CÁNCER

TELOMERASA Y TELÓMEROS

La telomerasa es la enzima que utilizan la mayoría de los organismos eucarióticos para el mantenimiento de sus telómeros. Mediante la incorporación de secuencias teloméricas en el

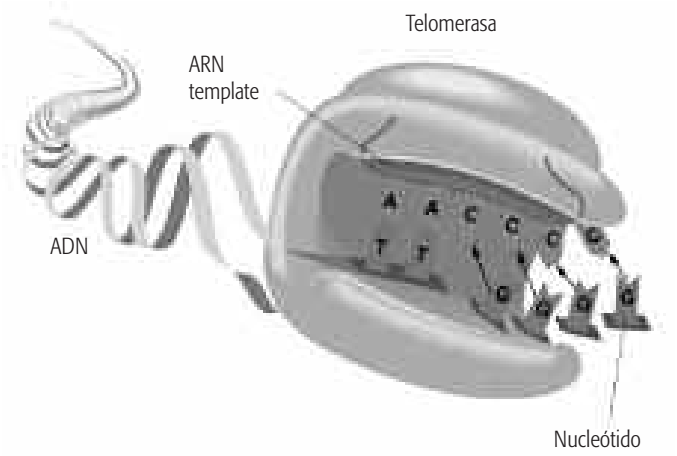
extremo 3′ de los cromosomas se equilibra la pérdida de nucleótidos que tiene lugar con cada división celular, como consecuencia del problema de la replicación terminal. Los telómeros son estructuras especializadas formadas por ADN y proteínas que constituyen, por lo tanto, los extremos de los cromosomas lineales eucarióticos. Son esenciales para el mantenimiento de la estructura y función de los cromosomas y para la viabilidad celular. El ADN telomérico consiste en repeticiones en tándem de secuencias nucleotídicas cortas ricas en residuos de guanina en dirección 5′ → 3′. Aunque todos los telómeros de un mismo genoma presentan las mismas repeticiones, éstas varían entre las distintas especies, si bien es notable la gran conservación que existe en las secuencias teloméricas de especies tan distantes en la evolución como vertebrados, plantas y protozoos. En el caso de los telómeros humanos la secuencia que se repite es TTAGGG. En asociación con el ADN telómerico, se sitúan distintas proteínas.

Los telómeros no sólo actúan como los extremos físicos de los cromosomas que impiden la pérdida de secuencias codificantes, sino que además desempeñan funciones esenciales para el mantenimiento de la función cromosómica. Así, protegen a los cromosomas de procesos de degradación, fusión y recombinación que amenazarían la integridad cromosómica, participan en la organización de la arquitectura nuclear, desempeñando un papel crítico en la segregación cromosómica durante la mitosis y meiosis, e intervienen en funciones de regulación de la expresión génica, mediante el fenómeno conocido como TPE *(Telomere Position Effect).*

TELOMERASA: COMPONENTES Y ACTIVIDAD

Desde su identificación en *Tetrahymena*, la telomerasa ha sido estudiada y caracterizada en diversos organismos eucarióticos, entre los que se incluyen ciliados, levaduras, ratones y humanos. Hasta la fecha, todas las telomerasas conocidas son ribonucleoproteínas ADN polimerasas que constan de un componente ARN y de diversos componentes de naturaleza proteica, entre los que destaca la subunidad catalítica de la enzima. El componente ARN de la telomerasa humana, denominado *hTR*, está codificado por un gen de copia única localizado en 3q26.3. Su transcripción por la ARN polimerasa II y posterior procesamiento en el extremo 3′, produce un tránscrito maduro de 451 nucleótidos. La región molde para la transcripción inversa, complementaria a la secuencia del ADN telomérico humano (TTAGGG)n, está próxima al extremo 5′ y comprende 11 nucleótidos de secuencia 5′- CUAACCCUAAC - 3′. La subunidad catalítica de la telomerasa humana, *hTERT*, está codificada por un gen de copia única de 40 kb localizado en 5p15.33 compuesto por 16 exones y que genera una proteína de 127 kDa con 1.132 aminoácidos. En su extremo N- terminal presenta un dominio T específico de la telomerasa, pues no se encuentra presente en ningún otro tipo de proteínas. En el extremo C-terminal existen siete motivos responsables de la actividad catalítica, motivos RT, comunes a la familia de las transcriptasas inversas (RTs) que incluyen ciertos residuos de aspártico esenciales para la actividad retrotranscriptasa (Figura 8).

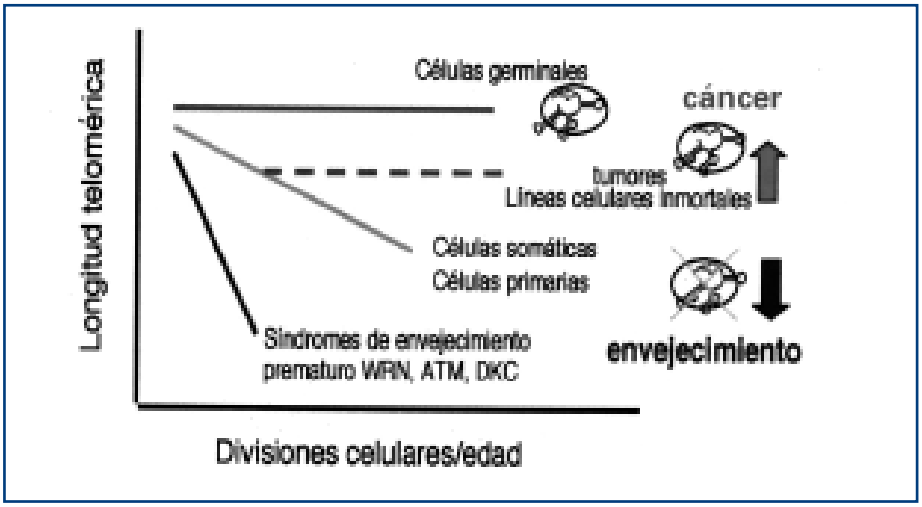
Figura 8. Composición de la Telomerasa



La expresión de *hTR* se ha demostrado en numerosos tejidos, tanto normales como neoplásicos, con independencia de la actividad telomerasa, por lo que no parece ser el componente limitante de la actividad de la enzima. A diferencia del componente ARN, la expresión de *hTERT* está limitada a tejidos con actividad telomerasa. El gen que codifica para la proteína se expresa a niveles altos en tumores primarios, líneas celulares inmortales y tejidos telomerasa-positivos, pero no en tejidos sin actividad telomerasa[22]. La expresión ectópica de *hTERT* en células telomerasa-negativas es suficiente para reconstituir la actividad telomerasa. Además, el nivel de expresión del ARNm de *hTERT* se correlaciona con el nivel de la actividad enzimática del complejo telomerasa. Todos estos estudios apoyan el papel de *hTERT* como factor limitante de la actividad telomerasa. Si bien la coexpresión de *hTR* hTR y *hTERT* es suficiente para reconstituir la actividad telomerasa *in vitro*. Sin embargo, estudios bioquímicos y genéticos sugieren que *in vivo* son necesarios ciertos factores adicionales a este núcleo mínimo, los cuales podrían estar implicados en la biogénesis y ensamblaje de la enzima activa, así como en la regulación del acceso a su sustrato, los telómeros. Desde el descubrimiento del problema de la replicación terminal y la implicación de los telómeros y la telomerasa en el mismo, distintos estudios plantearon un posible papel de los telómeros en el control de la senescencia celular, que llevaron al planteamiento de la llamada hipótesis telomérica.

Esta hipótesis propone que la pérdida telomérica progresiva es un factor limitante en la capacidad replicativa celular y emite una señal que desencadena la entrada en senescencia, de tal modo que los telómeros actúan a modo de reloj mitótico que controla el número de divisiones que una célula puede experimentar. Según el modelo de la hipótesis telomérica (Figura 9), en los tejidos

Figura 9. Telómeros y división celular



germinales y en una minoría de los tejidos somáticos con alta tasa de proliferación, la longitud de los telómeros se mantiene a medida que las células se dividen debido a la presencia de la telomerasa. Sin embargo, en la mayoría de tejidos somáticos, los telómeros sufren un acortamiento progresivo, pues carecen de la enzima. Cuando los telómeros alcanzan una longitud crítica, las células entran en la fase de mortalidad 1 (M1), donde sufren una parada prolongada del ciclo celular en G1 y, al cabo de cierto tiempo, mueren. El estímulo que induce la parada del crecimiento son las señales de lesión del ADN que se emiten como respuesta a la pérdida telomérica. En estas condiciones, existen células capaces de evadir la senescencia, por ejemplo, células transformadas con oncogenes virales que tienen inactivadas las vías controladas por p53 y Rb. Estas células son capaces de ignorar los avisos para detener su crecimiento y adquieren una ampliación de su capacidad replicativa en la que siguen acortando sus telómeros. Esta ampliación es limitada y finaliza en la fase de mortalidad 2 (M2) o crisis, en la cual la mayor parte de las células han acumulado gran cantidad de alteraciones cromosómicas y sufren apoptosis de manera masiva. Según este modelo, la reactivación de la actividad telomerasa, o de cualquier otro mecanismo capaz de mantener la longitud telomérica, estabiliza el acortamiento de los telómeros, lo cual trae como resultado un escape de M2 y la adquisición de la inmortalidad celular[22].

TELÓMEROS, TELOMERASA Y CÁNCER

Lo expuesto en los párrafos anteriores de este apartado, con respecto a la conexión entre el mantenimiento de los telómeros y la regulación de las funciones replicativas celulares, implica que

las alteraciones en la biología telomérica juegan un papel importante en la transformación celular maligna. En apoyo de esta hipótesis existen en la bibliografía distintos trabajos de investigación en los que se demuestra la reactivación de la telomerasa en la mayoría de los tumores humanos, y la ausencia de esta enzima en los tejidos normales[23]. Los últimos estudios indican que durante las etapas tempranas de la transformación celular, la longitud de los telómeros actuaría limitando la expansión celular; sin embargo, en etapas más avanzadas, coincidiendo con la reactivación de la telomerasa la oncogénesis se facilitaría. Por otro lado, además de la función de los telómeros facilitando la inmortalización celular, estas secuencias determinan otro aspecto crítico en la transformación maligna. El acortamiento de los telómeros conduce a la senescencia celular, un proceso que se acompaña de fusiones cromosómicas e incremento de la inestabilidad genómica. Por otro lado, este incremento de la inestabilidad genómica causado por el acortamiento telomérico y la pérdida de la función protectora de los telómeros, puede también conducir a la transformación maligna, en ciertas condiciones. De hecho, existen suficientes evidencias que relacionan el mantenimiento de las secuencias teloméricas, fundamentalmente por reactivación de la telomerasa, y el cáncer.

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA TELOMERASA EN CÁNCER

La detección de la actividad telomerasa en células tumorales *in vivo* fue descrita por primera vez en 1994, gracias al desarrollo de un método sencillo conocido como TRAP *(Telomeric Repeat Amplification Protocol)*. Desde entonces, y gracias a numerosas modificaciones del ensayo original, se ha procedido al análisis de la actividad telomerasa en los diferentes tipos de tumores humanos primarios, así como en tumores metastásicos, lesiones premalignas, tumores benignos y muestras de tejidos normales adyacentes a los correspondientes tumores. Globalmente, alrededor del 85% de los tumores analizados hasta la fecha presentan actividad de la enzima. Los avances logrados en los últimos años, en relación con el entendimiento del papel de los telómeros y de la telomerasa en la patofisiología del cáncer humano, indican que las estrategias encaminadas al análisis de la longitud telomérica y de la actividad telomerasa pueden tener una gran utilidad en el establecimiento del diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los procesos cancerosos humanos. En particular, la telomerasa se ha convertido, en los últimos años, en una diana atractiva para el diseño de compuestos útiles en terapia anticancerosa[24].

Utilidad de la telomerasa en el diagnóstico del cáncer

La fuerte asociación existente entre la actividad telomerasa y la malignidad celular ha ofrecido la posibilidad de utilizar la telomerasa como marcador en el diagnóstico del cáncer. El empleo de métodos de detección de la enzima de alta sensibilidad y especificidad basados en el ensayo TRAP, así como su análisis a bajo coste en una amplia variedad de muestras, desde biopsias hasta distintos tipos de fluidos corporales que reducen la invasividad, ha potenciado la utilidad de la

telomerasa como marcador diagnóstico en distintos tipos tumorales. Además, también puede constituir una herramienta de gran valor en la detección precoz del cáncer o de las metástasis tempranas. Para ello, resulta de vital importancia conocer la expresión diferencial de la telomerasa en los distintos tejidos del organismo. En el caso de la detección precoz, es especialmente relevante conocer la expresión de la enzima durante los estadios benignos, tempranos y avanzados del tumor. Así, por ejemplo, en el caso de la carcinogénesis colorrectal, uno de los modelos mejor caracterizados en lo que respecta a las alteraciones moleculares que tienen lugar en cada etapa del proceso, se ha demostrado que la reactivación de la telomerasa parece ser un evento obligado en la transición de adenoma a carcinoma. Es más, se ha llegado a postular que dicha reactivación tiene lugar después de la mutación en K-ras pero antes de que se produzcan mutaciones en p53. Así mismo, en el desarrollo de carcinomas de tiroides, se ha visto que los estadios benignos y menos avanzados presentan niveles bajos o indetectables de actividad telomerasa [25].

Papel de la telomerasa como marcador pronóstico en cáncer

La utilidad de la telomerasa como marcador pronóstico en cáncer se basa en estudios llevados a cabo en distintos tipos celulares, a partir de los cuales se ha postulado que la presencia o no de actividad telomerasa determina, respectivamente, la infinita o finita capacidad proliferativa de las células que integran los distintos tumores. En base a estos análisis, se ha propuesto que los tumores pueden ser divididos en dos grupos: aquellos que contienen células inmortales y aquellos que, por el contrario, carecen de ellas. La correlación entre telomerasa y pronóstico clínico se ha puesto de manifiesto en determinados tipos de cáncer. Así, en cáncer de pulmón, analizando una amplia población de carcinomas no microcíticos (CNMP) y de carcinomas microcíticos (CMP), se observó que los tumores pertenecientes al primer grupo presentaban actividades que oscilaban entre niveles prácticamente inexistentes hasta niveles altos. Sin embargo, en todos los carcinomas microcíticos de pulmón analizados, se observaron niveles muy altos de actividad de la enzima. Así mismo, la actividad telomerasa se ha correlacionado con mal pronóstico en cáncer gástrico, en cáncer de mama, o en cáncer colorrectal. Por otro lado, en leucemias agudas, una elevada actividad telomerasa se asocia con un desenlace clínico adverso y, además, se ha observado que la actividad enzimática decrece durante la fase de remisión de la enfermedad.

Todos estos datos demuestran que la detección de la actividad telomerasa puede constituir un marcador molecular útil, tanto para predecir el desenlace del cáncer, como a la hora de aportar nuevos datos acerca del tratamiento más adecuado, en cada caso. Así pues, un pronóstico basado en la detección de la telomerasa puede ser de gran ayuda en el caso de tumores que experimentan recurrencias, ya que en estos casos se podría establecer una terapia adyuvante más agresiva. El papel de la telomerasa como marcador pronóstico podrá ser, por lo tanto, más relevante en aquellos tipos de neoplasias para las que existen tratamientos definidos en base al grado de agresividad del tumor.

La telomerasa como marcador de progresión tumoral

Aparte de su posible utilidad en lo que a diagnóstico y pronóstico se refiere, el estudio de la actividad telomerasa puede utilizarse como marcador de progresión tumoral. Así, la detección de dicha actividad puede ser útil en la monitorización de la efectividad de las terapias antineoplásicas clásicas, puesto que el nivel de actividad de la enzima podría emplearse para determinar el número de células inmortales presentes en un paciente sometido a tratamiento. Estas determinaciones permitirían reducir, por ejemplo, en el caso de trasplantes autólogos de médula ósea, el número de recurrencias debidas a la presencia de células cancerosas no detectadas previamente[25].

Inhibición de la telomerasa y su utilidad en la terapia antitumoral

La presencia de la telomerasa en un alto porcentaje de tumores humanos y su ausencia en la gran mayoría de células normales, indican que la inhibición de la enzima podría constituir una alternativa a las estrategias actuales contra el cáncer. Los inhibidores de la telomerasa producirían un acortamiento telomérico progresivo que conduciría finalmente al estado de senescencia y, por ello, a una eventual destrucción de las células tumorales. Puesto que las células continuarían proliferando hasta que sus telómeros alcanzaran una longitud crítica, estas terapias anti-telomerasa serían especialmente útiles como tratamiento adyuvante de las terapias actuales, a fin de evitar recidivas debidas a la presencia de células tumorales que no hayan sido eliminadas por completo con los tratamientos convencionales. Con respecto a los posibles efectos adversos, se piensa que la importancia de los mismos sería inferior a las terapias actuales.

Hasta la fecha se han desarrollado distintas clases de agentes inhibidores de la telomerasa, entre los que se encuentran oligonucleótidos antisentido contra el componente ARN, mutantes dominantes negativos de la subunidad catalítica, así como moléculas de pequeño tamaño con alta especificidad por la enzima, si bien ninguno de ellos se utiliza aún en clínica[24].

Otras líneas de investigación están dirigidas a la obtención de vacunas contra la telomerasa. Se trataría de estimular el sistema inmune para que reconociera las células telomerasa positiva y las eliminara. Estas vacunas, en principio, no afectarían a las células normales de tejidos de alto recambio, dado que éstas presentan niveles bajos de actividad de la enzima. Por el contrario, las células tumorales son capaces de expresar con frecuencia componentes de la telomerasa unidos a moléculas del sistema principal de histocompatibilidad, con lo que serían reconocidas como dianas de destrucción.

RESUMEN

El proceso de formación de un tumor consiste en la acumulación de múltiples alteraciones en el genoma de las células que forman dicho tumor. Existen dos posibles conjuntos de alteraciones genéticas: cambios en la secuencia del ADN y cambios epigenéticos que afectan a la expresión de genes. Las alteraciones a nivel de secuencia pueden ser deleciones de regiones cromosómicas, que implican pérdida de genes que pueden estar relacionados con la regulación negativa del ciclo celular, como es el caso de los genes supresores de tumores; mutaciones génicas que pueden activar o inactivar distintas proteínas; amplificaciones génicas que conllevan la sobre-expresión de genes específicos. En cuanto a alteraciones epigenéticas nos encontramos con el silenciamiento de genes causado por hipermetilación de las islas CpG localizadas en sus promotores, como es caso de $p16^{INK4a}$, el gen *MLH1* o el gen *BRCA1*.

Aproximadamente el 10% de todos los casos de cáncer de mama tienen un componente familiar. Numerosos estudios han conseguido identificar las bases moleculares de dicho aspecto con la clonación de los dos genes *BRCA 1* y *2 (breast-cancer-susceptibility genes);* estos genes se caracterizan por tener herencia autosómica dominante, alta penetrancia y baja frecuencia.

En el cáncer de colon de tipo hereditario está incluido el síndrome HNPCC. Aproximadamente entre 12-15% de los tumores de colon, cursan por la vía carcinogénica del fenotipo mutador y se caracterizan por la inestabilidad en secuencias de microsatélites, siendo éste un indicador de alta tasa de mutación génica. Dentro de ese porcentaje se encuentra el Síndrome de Cáncer Colorrectal no Polipósico (HNPCC). Los genes del sistema MMR están implicados en el desarrollo de tumores humanos a través de la vía del fenotipo mutador; cabe destacar a *hMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS1* y *hPMS2*.

El fenómeno de apoptosis implica la activación de un programa de mecanismos específicos que produce finalmente una destrucción regulada de la célula (muerte celular programada). Este proceso ocurre en condiciones fisiológicas normales, si bien también está presente en algunas patologías como el cáncer.

La conexión entre el mantenimiento de los telómeros y la regulación de las funciones replicativas celulares, implica que las alteraciones en la biología telomérica juegan un papel importante en la transformación celular maligna. La fuerte asociación existente entre la actividad telomerasa y la malignidad celular ha ofrecido la posibilidad de utilizar la telomerasa como marcador en el diagnóstico, pronóstico y progresión del cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pharoah P, Caldas C. Molecular genetics and the assessment of human cancers. Expert reviews in molecular medicine 1999;11 March:1-19
2. Miki Y, Swenson J, Shattuck-Eidens D et al . A strong candidate for the breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1995;56:265-71
3. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene BRCA2 to chromosome 13q12-13. Science 1994;265:2088-90
4. Holbro T, Civenni G, Hynes NE. The ErbB receptors and their role in cancer progression. Exp Cell Res 2003;284(1): 99-110
5. Liu B, Parsons S, Papadopoulos N, Nicolaides NC, Lynch HT et al . Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. Nat Med 1996;2:169-74
6. Miyaki m, Konishi M, Kikuchi-Yanoshita r et al. Coexistence of somatic and germline mutations of APC gene in desmoid tumors from patients with familial adenomatous poliposis. Cancer Res 1993;53:5079-82
7. Macaluso M, Russo G, Cinti C, Bazan V, Gebbia N, Russo A. Ras family genes: an interesting link between cell cycle and cancer. J Cell Physiol 2002;192(2): 125-30
8. Dunn C, Wiltshire C, MacLaren A, Gillespie DA. Molecular mechanism and biological functions of c-Jun N-terminal kinase signalling via the c-Jun transcription factor. Cell Signal 2002;14(7): 585-93
9. Kurokawa K, Kawai K, Hashimoto M, Ito Y, Takahashi M. Cell signalling and gene expression mediated by RET tyrosine kinase. J Intern Med 2003;253(6):627-33
10. Pelengaris S, Khan, M. The many faces of c-myc. Arch Biochem Biophys 2003; 416(2): 129-36
11. Classon M, Harlow E. The retinoblastoma tumour suppressor in development and cancer. Nat Rev Cancer2002;2(12): 910-7
12. Creagh EM, Martin SJ. Caspases: cellular demolition experts. Biochem Soc Trans 2001;29: 696-702
13. Rubbi CP, Milner J. p53-guardian of the genomes guardian? Cell Cycle 2003;(1): 20-1
14. Cory S, Adams JM. The Bcl-2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. Nature Rev2002;2: 647-53
15. Polakis P. Wnt signaling and cancer. Genes and Dev 2000;14: 1837-51
16. Giles R.H., van Es J.H., Clevers H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. Biochim Biophys Acta 2003;1653: 1-24
17. Venkitaraman A. R. Functions of BRCA1 and BRCA2 in the biological response to DNA damage. J Cell Sci 2001;14: 3591-8
18. Jiricny J, Marra G. DNA repair defects in colon cancer. Curr Op Gen Dev 2003;13: 61-9

19. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. Nature 2000;407: 770-6
20. Reed JC. Apoptosis-based therapies. Nature Rev 2002;1: 111-21
21. Nicholson DW. From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents. Nature 2000;407: 810-6
22. Shay JW, Zou Y, Hiyama E, Wright WE. Telomerase and Cancer. Hum Mol Genet 2001;10(7): 677-85
23. Blasco MA. Telomeres and cancer: a tail with many ends. Curr Opin Genet Dev 2003;13(1): 70-6
24. Shay JW, Wright WE. Telomerase: a target for cancer therapeutics. Cancer Cell 2002;2(4): 257-65
25. Hahn WC. Role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of human cancer. J Clin Oncol 2003;21 (10): 2034-43

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR

M.ª Isabel Tejada Mínguez y Cristina Martínez Bouzas
Laboratorio de Genética Molecular
Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

INTRODUCCIÓN

Las técnicas de Diagnóstico Molecular, que comprenden el estudio y análisis de los ácidos nucleicos, ADN y ARN o moléculas de la herencia, desempeñan un papel cada vez más importante en el diagnóstico en Medicina. Los ácidos nucleicos son el ADN o ácido desoxirribonucleico y el ARN o ácido ribonucleico, formado a su vez por ARN ribosómico (ARNr), ARN de transferencia (ARNt) y ARN mensajero (ARNm). En el ADN genómico nuclear se encuentran los genes (menos los de las mitocondrias), que a su vez presentan intrones y exones, que son los fragmentos codificantes. El ARN mensajero resulta de la transcripción de esos exones y, a su vez, se traduce en proteínas. El ADN genómico está en todas las células nucleadas del organismo; por el contrario, el ARN mensajero se encuentra sólo en las células en las que ese gen se expresa. Al realizar un diagnóstico estudiando el ADN, se obtendrá información de las características estructurales de un gen (por ejemplo si existe o no una mutación) pero no de cómo esa mutación está implicada en el trastorno celular. El estudio del ARN mensajero nos indicará en cambio una información más funcional de la célula, o sea, nos permitirá saber cómo influye en la producción de proteína y, de esta forma, veremos las consecuencias de una mutación, es decir, los cambios en la cantidad o tamaño del ARN y consecuentemente de la proteína.

Para trabajar en Diagnóstico Molecular, otra muestra que se utiliza en el laboratorio es el ADN complementario (ADNc). Se trata de una molécula que se produce *in vitro*, utilizando una reacción

de retrotranscripción a partir del ARN mensajero. Como el ADNc deriva del ARNm su estructura estará formada solamente por exones del gen, sin intrones.

En un laboratorio de Diagnóstico molecular, no sólo es importante conocer en cada caso cuál es la molécula de elección, sino también cuál es la muestra biológica más adecuada para obtener esa molécula. En el caso del cáncer hereditario, si lo que queremos por ejemplo es averiguar si en un paciente hay mutaciones germinales (aquellas que están en todas las células y se trasmiten a la generación siguiente), una simple muestra de sangre nos bastará para el diagnóstico, esté donde esté el tumor. En cambio, las mutaciones somáticas (aquellas que aparecen de novo en un individuo y que sólo están en algún tipo celular del mismo) generalmente no se trasmiten (salvo que el tipo celular en el que se hayan producido de novo sean los gametos), así que la única manera de estudiarlas es tomando la muestra del tejido afectado.

En la práctica diaria, los especialistas de laboratorio deben indicar a los clínicos, en cada caso, cuál es la muestra que se necesita, para qué, en qué condiciones la tienen que enviar y qué técnicas se van a realizar con ella. Este capítulo pretende tratar de todo esto de una forma rápida y sencilla. Para los que quieran profundizar más existe una extensa literatura al respecto, por lo que hemos preferido no ir dando citas en el texto, ya que se pueden consultar diversos manuales, algunos bien sencillos[1-2], otros mas específicos[3-7] y hasta el más completo existente para profesionales del laboratorio[8], pasando por las inmensas herramientas que nos facilita hoy día Internet, de las que citamos sólo un par de ellas[9-10] por su gran utilidad. Sólo las técnicas más recientes, no compendiadas todavía en los manuales citados están referenciadas en este capítulo.

EXTRACCIÓN DE ADN Y ARN A PARTIR DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Existe una gran cantidad de muestras a partir de las cuales se puede obtener ADN y ARN. Citaremos entre otras las más utilizadas, como la sangre periférica, las células epiteliales bucales, la médula ósea, los ganglios, los tejidos tumorales, el líquido amniótico y las vellosidades coriales.

De todas ellas, la sangre periférica es la fuente más asequible y la que más se emplea para extraer el ADN genómico, ya que proporciona un ADN abundante y de alta calidad. Las células nucleadas que en ella se encuentran, los leucocitos, representan la mayor fuente de ADN para los estudios de rutina en Medicina. De preferencia, se ha de trabajar con sangre total, sin separar sus componentes, y sin coagular, lo que se consigue colocándola en tubos con el anticoagulante etilendiaminotetracético (EDTA). A partir de unos 10 ml a 20 ml de sangre recogidos en buenas condiciones, se obtienen suficientes microgramos de ADN como para realizar todo tipo de análisis.

Pero en el caso de querer estudiar mutaciones somáticas, en las que un solo tejido está alterado, es necesario extraer el ADN genómico del propio tejido afectado (por ejemplo, en los tumores o en los aspirados de médula ósea), ya que en sangre total no detectaríamos la mutación. Lo ideal en estos casos es que el tejido llegue al laboratorio en fresco (por ejemplo directamente del quirófano en el caso de la extracción de un tumor) y se procese de inmediato, o se congele para su conservación hasta la extracción, bien a –70ºC, bien sumergiéndolo directamente en nitrógeno líquido, pero también se consigue aislar ADN de manera satisfactoria a partir de especímenes patológicos conservados en parafina. La calidad del ADN que se obtiene en estos casos dependerá de la edad del tejido y de las condiciones de conservación.

En el caso de Síndromes hereditarios graves, en los que se plantee un Diagnóstico prenatal, tendremos que utilizar muestras fetales. La biopsia de vellosidades coriales es la mejor fuente de ADN de un feto. La extracción de vellosidades coriales la hacen los ginecólogos con ayuda guiada por ecografía hacia las 12-13 semanas de gestación, y la muestra extraída se coloca enseguida en un tubo estéril con una solución de suero salino fisiológico. Por tener que atravesar tejidos maternos, puede haber células maternas contaminantes, por lo que esa muestra hay que limpiarla concienzudamente bajo un microscopio binocular de bajo aumento. También se pueden utilizar las células contenidas en el líquido amniótico, que se extrae por medio de una amniocentesis o punción transabdominal ecoguiada. Como dichas células no son abundantes se han de cultivar, lo que enlentece el estudio prenatal y de ahí su menor uso. Pero para algunos diagnósticos, las técnicas de PCR que a continuación veremos pueden solventar este problema.

Con respecto a las extracciones de ARN, lo más importante a tener en cuenta es la facilidad de degradación enzimática de esta molécula por las ribonucleasas (RNAsas). Como las ribonucleasas son enzimas muy estables y activas, presentes en múltiples sistemas biológicos, las precauciones que se han de tomar a la hora de extraer una muestra para ARN han de ser extremas. Todo el material que entre en contacto con la muestra debe estar libre de RNAsas y ha de estar completamente esterilizado, así como los materiales y soluciones utilizadas, que han de estar tratadas con inhibidores de las RNAsas como el dietilpirocarbonato (DEPC). Con respecto a la recogida de tejidos líquidos (sangre y aspirado medular) para ARN, éstos han de estar anticoagulados para una buena obtención del mismo. Debido al problema mencionado de la degradación, se han comercializado recientemente tubos especiales que combinan un anticoagulante con reactivos que mantienen la estabilidad del ARN estando libres de RNAsas. Para la extracción de ARN de tejidos sólidos, ésta se debe hacer a poder ser de inmediato o, si no es posible, se ha de congelar el tejido antes de su procesamiento. Como en el caso del ADN, si éste va a ser inmediato, el tejido se colocará en tubos con suero fisiológico, pero en este caso además con inhibidores de RNAsas, DEPC, etc.

PROTOCOLOS DE EXTRACCIÓN DEL ADN

Como existe una gran variedad de fuentes a partir de las cuales se puede obtener ADN, se han desarrollado muy diversos protocolos de extracción, que se pueden llevar a cabo tanto de forma automática como manual. Estas técnicas de extracción de ADN son relativamente sencillas y básicamente las mismas para todo tipo de células. En todos los casos, el objetivo es obtener la máxima cantidad de ADN y de óptima calidad y pureza, evitando toda destrucción enzimática o mecánica del mismo.

Todo Protocolo ha de constar de las siguientes partes:

1. Una lisis celular con mezcla de sus componentes, ya sea por métodos mecánicos, osmóticos y/o químicos como con detergentes que disuelven las membranas celulares.
2. Una incubación con un enzima (proteinasa K) para liberar al ADN de las proteínas que tiene asociadas.
3. Una separación del ADN del resto de constituyentes de la célula utilizando bien una mezcla con fenol-cloroformo o bien mediante soluciones salinas sobresaturadas.
4. Una precipitación del ADN mediante la adición de etanol frío. El ADN genómico tiene tal peso molecular, que este precipitado es visible en forma de filamentos semejantes a un trozo de algodón (si hay suficiente material), y puede ser extraído fácilmente de la solución con un gancho de vidrio. Caso de pequeñas cantidades, se separa de la solución mediante centrifugación.
5. Por último, el ADN se disuelve nuevamente en agua destilada o en una solución de agua y TE (Tris-HCl+EDTA).

A partir de ahí, el ADN disuelto se cuantifica y se realizan las técnicas analíticas correspondientes, o se conserva congelado a –20ºC o a –70-80ºC, hasta su utilización.

Estos Protocolos varían para cada muestra, sobre todo en el manejo inicial de la misma, como se describe muy someramente a continuación para las muestras más habitualmente utilizadas en los estudios de cáncer familiar:

Sangre periférica

Para obtener buenos resultados, lo ideal es que la sangre se procese dentro de las 24 horas siguientes a la extracción. Pero en el caso de que no pueda ser así, la muestra se puede congelar a –20ºC el tiempo necesario y descongelarla justo antes de que se vaya a extraer el ADN. En ambos casos, primeramente se lava la sangre con una solución salina de suero fisiológico y, mediante centrifugaciones sucesivas, se va recogiendo el botón celular. Posteriormente, esta masa celular se

mezcla vigorosamente con una solución hipotónica (normalmente agua destilada) para producir la lisis de los eritrocitos, y los leucocitos se recuperan nuevamente por centrifugación. En este punto del proceso, nuevamente y si es necesario se pueden congelar los leucocitos sin ningún problema a –20ºC hasta poder seguir con el proceso. A continuación (o descongelando previamente el botón celular a temperatura ambiente) se añade un tampón de lisis de leucocitos, un detergente (SDS o dodecil sulfato de sodio al 10% P/V) y una solución de proteinasa K y se incuba durante toda la noche a 37ºC. A la mañana siguiente, el ADN se somete a su precipitación y dilución según se ha descrito.

En los últimos años, debido al auge que han tomado las técnicas de ADN y a la cada vez mayor cantidad de extracciones que se realizan, se han comenzado a comercializar los llamados "robots", que son aparatos que realizan automáticamente todos estos pasos. Su eficiencia se basa en que permiten extraer el ADN de la sangre muy puro y sólo en unas cuantas horas, así como tratar muchas muestras simultáneamente. En el caso de grandes centros de referencia es una opción rentable, no así para los pequeños laboratorios clínicos hospitalarios.

Tejido fresco

Los tejidos humanos son una muy buena fuente de ADN genómico por su alta densidad celular. Por ejemplo, un gramo de tejido hepático contiene aproximadamente 10^9 células cuando, para obtener un número equivalente de células nucleadas sanguíneas, se requeriría aproximadamente un litro de sangre. Pero tienen el inconveniente de la facilidad de degradación de los ácidos nucleicos, lo que se soluciona procesándolos tan pronto como sea posible tras su recogida, o congelándolos de inmediato.

Para la extracción de ADN de tejidos, se requieren unos procesos preliminares para romper el tejido en trozos muy finos a partir de los cuales las células se pueden lisar para que las soluciones de extracción del ADN lleguen mejor al mismo. Esto se puede realizar, bien picando finamente la muestra con un bisturí para homogeneizarla, o, en el caso de tejido congelado, aplastándola en un mortero. En todo caso, los fragmentos obtenidos se incubarán posteriormente durante 24 horas con SDS y proteinasa K y se seguirá un proceso similar al indicado para la sangre periférica.

Tejido embebido en parafina

Muy frecuentemente, las muestras de tejidos humanos procedentes de biopsias se encuentran fijadas en formalina y embebidas en parafina, porque así fueron procesadas para su análisis histopatológico. Este método de conservación es excelente para el mantenimiento de la estructura de los tejidos y de los epítopos de sus proteínas, por lo que es utilizado de forma rutinaria por los anatomo-patólogos como método de conservación de muestras, pero provoca que los ácidos

nucleicos sufran modificaciones químicas, queden fragmentados y resulten difíciles de extraer. A pesar de todo, hay ocasiones en las que las únicas muestras de tumores o tejidos disponibles se encuentran en estas condiciones, como es el caso de los estudios en individuos fallecidos, o si queremos estudiar mutaciones somáticas.

Para trabajar con estas muestras y antes de extraer el ADN, se les ha de quitar la parafina mediante un tratamiento con xileno. Este proceso es muy agresivo y hace que el ADN se degrade, por lo que las moléculas resultantes serán escasas y de pequeño tamaño. Posteriormente, hay que cortar el bloque en trozos pequeños como hemos visto en el caso del tejido fresco. En el caso de biopsias de tumores, es muy importante diferenciar, además, qué parte de la muestra es tejido normal y que parte es tumoral. Para ello, se han implantado hoy día técnicas muy precisas como la micro-disección láser que permite obtener las fracciones cortadas directamente en un tubo, evitando la manipulación y facilitando que no se mezclen las fracciones de tejido normal con las tumorales. El resto de la técnica de extracción de ADN será idéntica a la descrita en los apartados anteriores. De una biopsia de algunos miligramos, se pueden recuperar varias docenas de microgramos de ADN de esta forma.

Vellosidades coriales

Las vellosidades coriales son un tejido fresco biológico, por lo que todo lo dicho en ese apartado es de aplicación a estas muestras en cuanto a la extracción del ADN en sí. Sin embargo, como aquí la extracción del ADN se realiza con el fin del Diagnóstico Prenatal, el procesamiento tendrá tres características importantes a tener en cuenta:

1. Se ha de realizar siempre la extracción del ADN de inmediato o, como mucho, en un plazo no inferior a las 24 horas.
2. Se suele disponer de muy poca muestra (para evitar el riesgo del aborto post-biopsia) y de pocas células, ya que las vellosidades coriales son un tejido muy esponjoso de muy baja densidad celular.
3. Es fundamental identificar los restos maternos y separarlos del verdadero tejido fetal, lo que se realiza meticulosamente colocando la muestra en una placa de Petri con un poco de suero fisiológico bajo una lupa binocular. Una vez realizada esta limpieza es cuando se procede a la homogeneización de la muestra de forma mecánica tal y como previamente se ha indicado. En el caso de que existan restos hemáticos –que suele haberlos si la extracción de las vellosidades ha sido realizada vía transabdominal– se ha de realizar además una o varias lisis de eritrocitos con un tampón adecuado, previas a la digestión con proteinasa y al resto del protocolo.

Líquido amniótico

El líquido amniótico no es la muestra de elección para extraer ADN para Diagnóstico Prenatal, debido a que tiene muy pocas células que se suelen cultivar, lo que enlentece el estudio prenatal y de ahí su menor uso. Pero todo laboratorio ha de tener los protocolos de trabajo establecidos, ya que puede ocurrir perfectamente que la gestante acuda tarde al ginecólogo, o que éste no pueda obtener una buena muestra por la mala posición del corion. Además, algunos diagnósticos se pueden solucionar mediante técnicas de PCR –que veremos mas tarde– para las que no se necesita mucho ADN. Son numerosos los protocolos existentes de cultivo de células amnióticas, pero básicamente todos utilizan medios comercializados con sueros sintéticos que llevan los factores de crecimiento. Los cultivos se realizan en "monocapa", en frascos estériles de cultivo, y cuando se considera que la cantidad de células es la adecuada para extraer el ADN (un mínimo de 4 frascos confluyentes), se separan las células del fondo para dejarlas en suspensión. Para ello, se utiliza generalmente un proteolítico como la tripsina, y las células en suspensión resultantes se tratarán a partir de ahí como en los apartados anteriores para la extracción del ADN. Con este sistema, se pueden obtener cientos de microgramos de ADN en función del tiempo de cultivo y de lo perecedero del mismo.

PROTOCOLOS DE EXTRACCIÓN DEL ARN

Lo que diferencia esta extracción de la del ADN, es que –en el laboratorio– se han de tomar todas las precauciones necesarias para evitar cualquier fuente de contaminación con RNAsas, pues ya hemos dicho, el ARN se degrada con mucha facilidad por estas enzimas. Por lo tanto, habrá que seguir estas normas para cualquier tipo de muestra o tejido: 1) todas las superficies de trabajo deben estar tratadas con etanol al 70% y con productos especiales como el RNAse ZAP®; 2) es necesaria la utilización de guantes estériles durante cualquier manipulación del ARN; 3) todo el material fungible con el que se realiza la extracción, tales como tubos y puntas, han de ser certificados libres de nucleasas y en el caso de las puntas deberán además llevar filtro; 4) los búferes, el agua y demás soluciones de trabajo de extracción han de estar certificadas libres de nucleasas. Por último, hay que evitar además la contaminación con ADN, por lo que, en la medida de lo posible, la zona de trabajo del ADN ha de ser diferente a la del ARN y se tendrá que incubar la muestra además con DNasa para eliminar los posibles restos de ADN.

Siguiendo todas estas precauciones, las técnicas de extracción de ARN consisten en obtener primero unas células lo más limpias posibles –bien de leucocitos de sangre periférica, bien de células de cualquier otro tejido una vez homogeneizadas–, que posteriormente lisaremos para obtener el ARN. Estas células, una vez obtenidas, se pueden congelar a –80ºC sin que ello afecte significativamente a la extracción del ARN. En este caso, es aconsejable que el proceso de la congelación se haga en alícuotas, dada la inestabilidad del ARN, para asegurar que, mientras se trabaja con un tubo, no se estropean los demás.

A partir de las células, y debido a las precauciones mencionadas, lo aconsejable hoy día es aislar el ARN con algún kit comercializado a tal efecto, lo que nos permite asegurar las extremas condiciones de seguridad del protocolo de trabajo descrito. Existen diversos kits en el mercado, que, básicamente, llevan todos los mismos pasos esenciales:

1. Lisis eficaz de las células y desnaturalización de los complejos de nucleoproteínas presentes en los extractos celulares: se utiliza para ello una combinación de detergente (SDS) con tiocianato de guanidina (TCG), que inactiva las RNasas, permitiendo así que el RNA quede en solución y aislado de proteínas.
2. Inactivación de la actividad de las ribonucleasas presentes en la célula: llevado a cabo con la combinación de TCG y ,-mercaptoetanol.
3. Eliminación de las proteínas: este paso se realiza gracias a la precipitación de las proteínas celulares a altas concentraciones de TCG mientras el ARN permanece en solución. Seguidamente una centrifugación limpia el lisado celular de proteínas y restos, logrando que el ARN precipite selectivamente.
4. Eliminación del ADN contaminante de las células: se suele incubar con el enzima DNasa I libre de RNAsas.
5. Dilución del ARN: el ARN total se disuelve en agua libre de RNAsas.

Con este ARN así extraído, se puede trabajar con cualquier técnica analítica para ARN.

TÉCNICAS DE ANÁLISIS DEL MATERIAL GENÉTICO

A partir del ADN y el ARN extraído, las técnicas de análisis y diagnóstico molecular son idénticas para todo tipo de tejido, e independientes de cuál ha sido su protocolo de extracción. Por ello, a partir de aquí ya no nos vamos a referir en este capítulo a la muestra de origen, sino sólo al ácido nucleico utilizado.

Para analizar el ADN, el problema que se tuvo que solventar fue la tremenda longitud del ADN existente en las células humanas ($6x10^9$ pares de bases en unos 2 m de longitud por célula), pero del cuál sólo un porcentaje muy pequeño es codificante. Se estima que sólo el 1% del ADN corresponde a los aproximadamente 25.000 genes existentes, y todo ello se encuentra "junto y revuelto" en esa "sopa" que es la suspensión del ADN una vez extraído. Para individualizar los genes, desde el principio fue evidente que sólo se podría hacer estudiándolos por fragmentos.

El primer paso se dio gracias al descubrimiento, a principios de los años setenta, de unos enzimas que actuaban como "tijeras" cortando el ADN: las endonucleasas de restricción. Pronto se descubrió que

los fragmentos resultantes se podían estudiar por medio de sondas, descubriéndose una técnica fundamental todavía en uso: el Southern Blot. Quince años más tarde, otro hallazgo de vital importancia fue el descubrimiento de otro enzima: la Taq polimerasa que, esta vez, lo que permitía era amplificar *in vitro* fragmentos muy concretos. Con ella llegó la técnica que "revolucionó" los estudios genéticos, la PCR. Estas dos familias de enzimas son auténticas herramientas en la Biología molecular, como lo son también las electroforesis, las sondas etc., gracias a las cuales es posible hoy día realizar todas las técnicas diagnósticas disponibles. Este capítulo no puede abordar más que de una forma muy resumida todo ello, pues corresponde a manuales más específicos[3-8] la profundización en el tema.

LAS HERRAMIENTAS DE LA GENÉTICA MOLECULAR

Endonucleasas de restricción

Las endonucleasas de restricción son unos enzimas que se caracterizan por cortar en el interior del ADN en puntos con secuencias de bases determinadas y específicas. Las endonucleasas se descubrieron en bacterias y se conocen más de 1.000, nombrándose en la mayoría de los casos por medio de abreviaturas del microorganismo del que se han extraído. Los puntos de corte corresponden a secuencias de 4, 6 o más bases que se llaman zonas o sitios de restricción y que están repartidas por todo el genoma. La mayoría de los enzimas de restricción que se usan en Genética molecular cortan el ADN en el interior de su zona de reconocimiento, presentando un

Figura 1. Sitios de restricción o puntos de corte de algunas endonucleasas de restricción utilizadas en diagnóstico molecular

NOMBRE	SECUENCIA
Eco RI	5' ....G*AATT C....3' 3' ....C TTAA*G....5'
Eag I	5' ....C*GGCC G....3' 3' ....G CCGG*C....5'
Hinf I	5' ....G*ANTC....3' 3' ....C TNA*G....5'
Pst I	5' ....C TGCA*G....3' 3' ....G*ACGT C....5'
Not I	5' ....GC*GGCC GC....3' 3' ....CG CCGG*CG....5'
Mnl I	5' ....CCTC(N)7*....3' 3' ....GGAG(N)13....5'

eje de simetría llamado palindrómico, es decir, la secuencia leída de 5′ a 3′ es igual a su complementaria, leída también de 5′ a 3′, o sea, a la inversa (Figura 1).

Las endonucleasas de restricción fragmentan el ADN en partes siempre iguales y previsibles, por lo que una mutación en una zona de restricción altera ese corte y por lo tanto el tamaño del fragmento. Este fue uno de los primeros métodos que permitió detectar de una forma sencilla las mutaciones puntuales. Las aplicaciones de las endonucleasas siguen siendo muy variadas hoy día, pero es importante señalar, además, que han estado en el origen del descubrimiento de muchos genes, así como de los primeros diagnósticos indirectos, gracias a los RFLPs o Fragmentos de restricción de longitud polimórfica, producidos.

La Taq-polimerasa

Las ADN polimerasas son enzimas que catalizan la incorporación de nucleótidos simples a una molécula creciente de ADN, produciendo así su duplicación. Las ADN polimerasas necesitan un molde monocatenario, y una región bicatenaria para cebar su actuación. Pero la temperatura ideal de actuación de estos enzimas es inferior a la temperatura de unión de la mayoría de cebadores y por supuesto muy inferior a los 95ºC necesarios para la desnaturalización del ADN, lo que dificultaba enormemente las reacciones *in vitro.* El gran hallazgo relativamente reciente en este campo, fue el descubrimiento de ADN polimerasas, en microorganismos que viven en fuentes termales y cuya actividad no se altera a altas temperaturas. La primera de ellas fue la que les dio nombre, la de la bacteria *Thermus aquaticus* (Taq-polimerasa o Taq), pero posteriormente se han aislado enzimas similares en otros organismos termofílicos y se dispone así mismo de Taqs obtenidas por ingeniería genética. El uso principal de las ADN polimerasas termoestables es la Reacción en cadena de la polimerasa o PCR, aunque también pueden emplearse en la síntesis del ADNc, en la secuenciación, etc., como veremos en este capítulo.

Electroforesis

Cuando se digiere el ADN, la solución, en la que se encuentran todos los fragmentos producidos, se puede migrar mediante electroforesis en un gel de agarosa para separar esos fragmentos. Como el ADN está cargado negativamente, se coloca en pocillos en el extremo del cátodo de la cubeta, y se desplaza hacia el ánodo. La agarosa es un polisacárido purificado de agar, gelificante, de cuya concentración depende el nivel de migración. Los fragmentos se separan también en función del tamaño, es decir, de su peso molecular, migrando más rápidamente los de bajo peso molecular. El voltaje aplicado también interviene en la velocidad de migración. La adición de un colorante –normalmente azul de bromofenol– permite visualizar el avance del ADN en el gel. También es importante colocar un marcador de peso molecular con una serie de fragmentos conocidos, que servirá de referencia para saber dónde se sitúa el o los fragmentos que nos interesan. Los

fragmentos de ADN pueden visualizarse con tinción de bromuro de etidio, un compuesto que se asocia al mismo ADN produciendo fluorescencia bajo luz ultravioleta.

Para resolver fragmentos de ADN de entre 1 y 10 kilobases (kb) de tamaño se utilizan geles al 0,8% de agarosa y para los de mayor tamaño, de 0,4%; los fragmentos de menor tamaño se migran en geles de 1,5 a 2,5%. Este tipo de geles es el utilizado en las electroforesis para visualizar fragmentos obtenidos por PCR pues, como más adelante veremos, son de bajo peso molecular. Para resolver fragmentos muy pequeños, incluso de unos cuantos pares de bases, hemos de recurrir a los geles de poliacrilamida.

El Southern Blot

Southern, en 1975, describió una técnica por medio de la cual lograba transferir los fragmentos de ADN producidos mediante las endonucleasas de restricción, y separados en un gel de electroforesis, a un filtro sólido. Este filtro, inicialmente de nitrocelulosa, hoy día de nylon, se puede hibridar con diversas sondas de ADN permitiendo un análisis muy preciso de regiones del genoma. Esta técnica histórica lleva su nombre: Southern Blot o Southern Blotting.

La transferencia se realiza con el ADN previamente desnaturalizado para que luego se pueda hibridar, lo que se consigue tratando el gel con hidróxido sódico y posteriormente con una solución neutralizadora. A continuación el gel se coloca en una bandeja con un tampón adecuado y se cubre con el filtro de nylon. Encima se ponen numerosos filtros de papel y un peso, y el conjunto se cierra con film elástico. La solución del tampón, altamente salina, pasará a través del gel hacia el filtro, arrastrando el ADN. Cuando la transferencia se haya completado, el filtro se mete en un horno para fijar el ADN y poder trabajar con seguridad en las hibridaciones.

Sondas de ADN e hibridaciones

Por la especificidad del apareamiento de las bases nitrogenadas del ADN, un fragmento de ADN en forma de cadena única tenderá a unirse –hibridarse– con otro fragmento que sea exactamente su complementario. Tres puntos son importantes a considerar en esta técnica: las sondas; el marcaje y la hibridación.

Sondas: Para que las hibridaciones sean de utilidad analítica, es necesario disponer de fragmentos conocidos –llamados sondas–, y que estos estén marcados para su visualización. Tres diferentes tipos de sondas se pueden describir: 1) las sondas de ADN genómico, que son segmentos de ADN de doble cadena que han sido aislados y amplificados clonándolos en algún vector; 2) las sondas de ADN complementario, igualmente de ADN de doble cadena pero producido *in vitro* a partir del ARNm y 3) las oligosondas, de cadena sencilla, mucho más cortas que las anteriores y sintetizadas químicamente.

Marcaje: Con respecto al marcaje de la sonda, éste puede hacerse mediante radiactividad, o por quimioluminiscencia, y, en ambos casos, la detección del sitio de unión de la sonda con el ADN del filtro se hará por medio de una auto-radiografía en una placa.

Hibridaciones: Por último, con respecto a las hibridaciones, es importante destacar que es de vital importancia ajustar las condiciones de hibridación (temperaturas y tampones) para que las cadenas complementarias se unan. Estas condiciones dependen de la naturaleza del fragmento problema a hibridar, de la sonda utilizada y del tipo de marcaje, por lo que el conocimiento a fondo de cada caso en concreto es fundamental en el diagnóstico molecular.

TÉCNICAS DE AMPLIFICACIÓN.

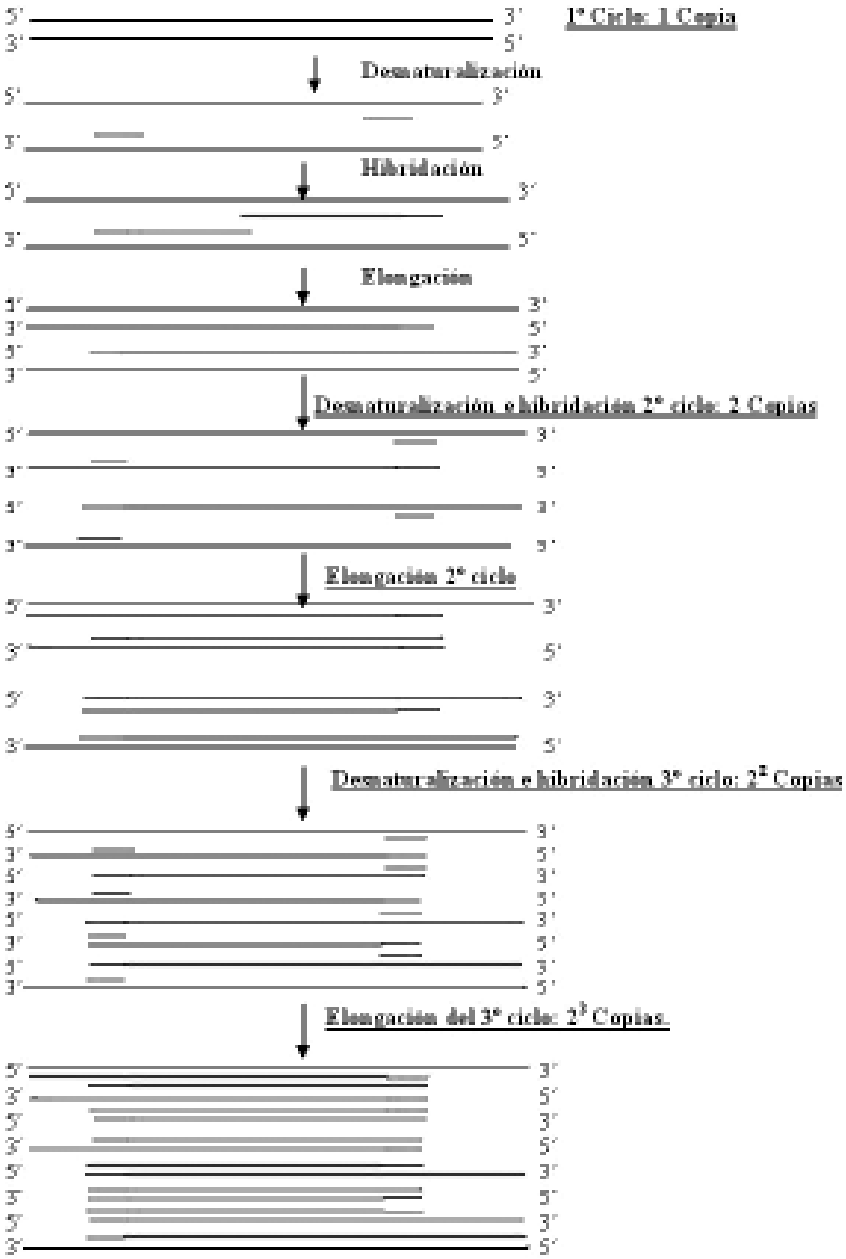
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La reacción en cadena de la polimerasa o PCR como comúnmente se conoce (del inglés Polymerase chain reaction) es un método enzimático de amplificación de secuencias específicas de ADN, concebido por Kary Mullis y sus colaboradores a principios de los años ochenta, basándose en las propiedades de la Taq polimerasa. Este método permite la síntesis *in vitro* de un fragmento de ADN de tal forma que, en cada ciclo del proceso, se duplica el número de moléculas, obteniéndose un número exponencial de copias de una secuencia específica del ADN. Dicha metodología ha supuesto una auténtica revolución en el campo de la Biología y la Genética molecular y su aplicación en el diagnóstico genético es en la actualidad imprescindible.

La PCR es una técnica muy simple en el concepto y en la ejecución, pero requiere conocer exactamente la secuencia que se va a amplificar. Con esta secuencia, se diseñan unos pequeños segmentos de nucleótidos –llamados iniciadores, cebadores o *primers*– complementarios a la secuencia de nucleótidos de los extremos opuestos de las cadenas que flanquean dicha secuencia. A partir de estos *primers* se iniciará la elongación o síntesis de nuevas cadenas en el extremo 3' de cada iniciador (Figura 2).

Para una buena efectividad de la PCR, son importantes los siguientes parámetros: un suministro abundante de *primers* y de desoxinucleótidos trifosfatados (dNTPs); una fuente renovada de Taq polimerasa, y unos ciclos precisos y periódicos de cambios de temperatura. Estos últimos se realizan mayoritariamente en tres etapas: la *desnaturalización* del ADN a unos 95ºC, la *hibridación* de los *primers* con las secuencias de interés (entre 50 y 60ºC) y la síntesis del ADN o elongación a +/– 72ºC. Las temperaturas varían en esos márgenes en función de la secuencia del fragmento que se desee amplificar, que es lo que marca las condiciones de la reacción. Para poder pasar de una forma eficaz y cómoda de una temperatura a otra, se realiza todo el proceso de forma automática en unos aparatos llamados termocicladores. Con ellos, el poder de la amplificación por

Figura 2. Esquema general del principio de la reacción de la PCR. El número final de copias obtenido será igual a 2 elevado al número de ciclos diseñados



PCR es tan alto, que hasta los más pequeños contaminantes pueden ser también amplificados, proporcionando falsos positivos, por lo que el material y las soluciones a emplear deben estar muy controlados.

En la realización de una PCR, si se incluye sólo una pareja de iniciadores o *primers*, obtendremos un único producto de PCR, pero pueden añadirse más de una pareja de iniciadores obteniéndose así más de un producto de PCR; esto es lo que se conoce como PCR múltiplex. Para poder incluir más de una pareja de iniciadores en la reacción de PCR es necesario que los productos resultantes de cada par tengan diferente tamaño, pero que las condiciones de amplificación sean las mismas.

Las aplicaciones de la PCR son múltiples y parecen estar sólo limitadas por la imaginación de los científicos. Los productos de PCR se someten a todo tipo de electroforesis y/o técnicas complementarias que se describirán a continuación, para, entre otros usos, por ejemplo, detectar mutaciones en enfermedades hereditarias: una simple digestión con endonucleasas de restricción de un fragmento PCR, y su posterior migración en un gel de agarosa, nos puede mostrar por ejemplo una mutación de un cambio de base que afecte al sitio de restricción, como se puede apreciar en la Figura 3.



Figura 3. Digestión con un enzima de restricción de un fragmento de PCR de diversos individuos de una familia en donde se segrega un polimorfismo del gen BRCA1. M es un marcador de pesos moleculares y la línea 5 es el producto PCR bruto sin digerir. Las líneas 3, 4 y 7 corresponden a la digestión de los individuos que llevan los dos alelos en homocigosis y las líneas 1, 2, 6 y 8 muestran la digestión de los individuos que llevan los dos alelos polimórficos en heterocigosis

RT-PCR (Reverse Transcriptase-PCR)

La RT-PCR es un método sensible y versátil empleado para obtener ADNc a partir de ARN, clonando el extremo 5´ y 3´ del ARNm y generando ADNc libre. Además, la RT-PCR puede ser fácilmente adaptada para identificar mutaciones y polimorfismos en las secuencias transcritas y medir la expresión de un gen cuando la cantidad de ARNm es limitante y/o cuando el ARN de interés se expresa en muy bajo nivel.

La RT-PCR utiliza como molde ARN, y el enzima que sintetiza las nuevas moléculas es la transcriptasa inversa o reversa. La transcriptasa reversa es una enzima utilizada por todos los retrovirus y retrotransposones que transcriben a ADN la información genética del virus o retrovirus –que es ARN–, para que pueda integrarse en el genoma del huésped. Igual que en los organismos vivos, el primer paso de la RT-PCR en el laboratorio es la conversión enzimática del ARN a ADNc de cadena simple, para lo que se utiliza un primer sintético de oligodeoxinucleótidos que se hibrida al ARNm y es extendido por la ADN polimerasa dependiente de ARN o transcriptasa reversa. Dependiendo del propósito del experimento, el *primer* para la síntesis del ADNc puede ser específicamente diseñado para hibridarse a una región particular de un ARNm en concreto, o puede unirse a todos los ARNm; en este caso utilizaremos los llamados *random* hexanucleótidos. Estos son *primers* que se unen a zonas del ARN que son comunes a la mayoría de los ARNm, de forma que son copiados a ADNc todos los ARNm que se han extraído y no los de un gen en concreto.

PCR a tiempo real

La PCR a tiempo real también llamada PCR cuantitativa a tiempo real (RTQ-PCR), es un método de amplificación y de cuantificación de ADN simultáneamente, de tal forma que después de cada ciclo de amplificación, el ADN es cuantificado. Para ello, se utiliza un marcaje fluorescente que se intercala con las cadenas dobles de ADN que se están sintetizando y modifican las sondas de oligonucleótidos de ADN que fluorescen cuando se hibridan con un ADN complementario. Normalmente, la PCR a tiempo real se utiliza combinada con la RT-PCR, de tal forma que permite cuantificar la abundancia de ARNm, es decir, la expresión relativa de un gen en un tiempo, en una célula particular, o en un tipo de tejido.

Como en las anteriores técnicas de PCR que hemos visto, son necesarios diversos pasos para desarrollar un ensayo de PCR cuantitativa. Esto incluye la obtención de una muestra limpia, el diseño de *primers* específicos, y una optimización de las condiciones de reacción. Para algunos genes, todas estas condiciones de PCR están organizadas en una base de datos accesible on-line: (http://www.realtimeprimers.org) que facilita la realización del ensayo. Como en cualquier otra reacción de PCR, el producto de la PCR en tiempo real se duplica en cada ciclo y las sondas que se unen al ADN de doble cadena emiten fluorescencia que es recogida por el termociclador adecuado para este tipo de reacción, y así se va cuantificando. La gráfica que representa esta fluorescencia con respecto al número de ciclos da una curva sigmoidal. El momento o punto donde la fluorescencia comienza a incrementarse rápidamente, se denomina ciclo threshold (Ct). Si se comparan los valores de Ct entre diversas reacciones de un mismo producto, pero de diversos pacientes, o de diferentes tejidos de un mismo paciente, podremos calcular la concentración inicial del ARNm y medir de esa forma si su expresión es normal o está alterada.

TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE MUTACIONES

La detección de mutaciones es un apartado fundamental en el diagnóstico molecular de las enfermedades malignas, confirmando la causa genética de la enfermedad, además de contribuir al entendimiento de la estructura de las proteínas, su funcionamiento y expresión. También es importante en el diagnóstico de pacientes asintomáticos, estudiando el modo de herencia en una familia, e intentando predecir el fenotipo clínico, sobre todo en los casos de familias con penetrancia incompleta o con nuevas mutaciones. La detección precisa de una mutación la dará siempre la lectura de su secuencia, pero no siempre se empieza estudiando ésta directamente, ya que existen diversas tecnologías que sirven para identificar la presencia de diferencias en las secuencias sin precisarlas, y así reducir el número de muestras que es necesario secuenciar.

Existen muchos métodos de cribado de mutaciones [6,7] o, más correctamente hablando, de detección de alteraciones en el ADN, ya que no todas son mutaciones responsables de enfermedad. Cada uno suele ser específico de la secuencia a estudio, del tipo esperado de mutación (mutación puntual, delección, reordenamiento complejo, etc.), del tamaño y estructura del locus y/o gen a estudio, así como de si las mutaciones son conocidas o desconocidas. La fiabilidad y la sensibilidad analítica de las diferentes técnicas varía de una a otra, y de un laboratorio a otro, pero con todas, lo que se pretende es que el estudio de genes de gran tamaño se realice con la mayor rapidez y de la forma más económica posible, ya que de otra manera su abordaje sería sólo posible por muy pocos y escogidos laboratorios.

En el caso de mutaciones conocidas, si se trata de grandes delecciones o reordenamientos, el *Southern Blot* que ya se ha descrito puede ser una buena técnica. Para el caso de mutaciones puntuales, si se sabe o se imagina que éstas alteran un sitio de restricción, podemos usar la técnica del *Corte enzimático*, que consiste en una simple PCR seguida de una digestión con el enzima de restricción adecuado, algo que también se ha visto previamente (Figura 2). Pero como en el caso de los genes que predisponen al cáncer, mayoritariamente se trata de buscar una mutación desconocida en el estudio del caso índice, o primer individuo a estudio en una familia, disponemos de otras técnicas como las que describimos a continuación.

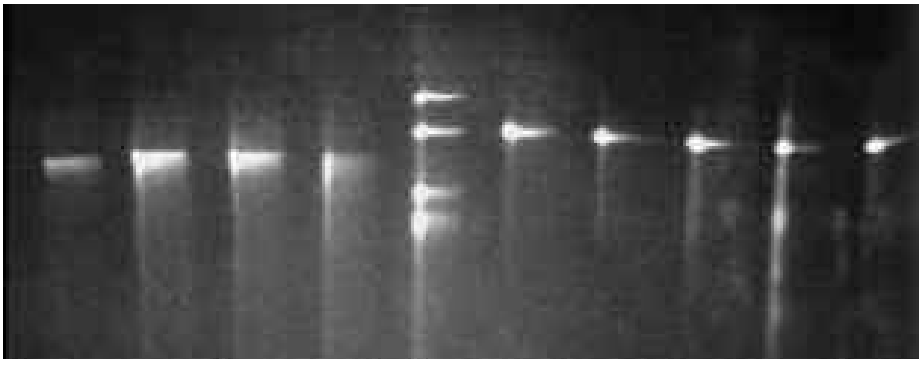
DENATURING GRADIENT GEL ELECTROPHORESIS (DGGE)

La electroforesis en geles de gradientes desnaturalizantes (DGGE), hace posible la detección de polimorfismos y/o mutaciones del ADN basándose en dos principios: 1) las propiedades de renaturalización de las cadenas de ADN, que pueden forman heteroduplex cuando hay una alteración, debido a un apareamiento incorrecto entre las cadenas normales y las alteradas y 2) la diferente migración de los fragmentos de cadena sencilla en función de su secuencia. La técnica

comienza con una PCR del fragmento a estudio en la que, para producir los heteroduplex, se debe añadir después del último ciclo un ciclo de desnaturalización y otro de renaturalización. Los productos de PCR se someten entonces a una electroforesis en un gel de poliacrilamida, bajo condiciones de desnaturalización progresiva (con concentraciones de formamida o urea definidas para cada estudio) con las que el ADN va separando su doble cadena hasta convertirse en ADN de cadena simple. Esta estructura, así modificada, reduce la capacidad de las moléculas para moverse a través del gel, y la migración de los fragmentos se retarda, algo que se favorece además por la utilización de cebadores con una cola de CGs. Como el punto en el que el ADN se separa (llamado punto de fusión o Tm) depende de la secuencia de los nucleótidos, una mutación puntual implicará una modificación de la Tm y la ubicación final de las moléculas en el gel no será la misma. El resultado será, en el caso de haber alteraciones, la visualización de diferentes bandas en el gel (Figura 3).

La DGGE distingue con precisión los genotipos homocigotos de los heterocigotos respecto a un fragmento determinado de ADN: los individuos homocigotos, –tanto si son normales como si están mutados o alterados– formarán homoduplex que migran en una sola banda, pero la migración será diferente en función por tener diferente secuencia. Los genotipos heterocigotos presentarán cuatro combinaciones que corresponden al ADN normal, al mutado y a los dos tipos de heteroduplex posibles que se forman a causa del emparejamiento erróneo y de la desnaturalización rápida en el gel (Figura 4).

Figura 4. Productos de PCR de un fragmento de ADN que contiene un polimorfismo, migrados en un gel de DGGE. Las cuatro primeras carreras corresponden a una de las variantes en homoduplex y las cinco últimas a la otra variante también en homoduplex. En la 5.ª carrera (de izquierda a derecha) un fragmento es heterocigoto, lo que produce las cuatro combinaciones homoduplex y heteroduplex posibles. La visualización se realiza con una simple tinción con bromuro de etidio.



La DGGE es una técnica muy utilizada, ya que permite detectar casi el 95% de las diferencias en la composición de las secuencias y no es necesario el uso de isótopos radiactivos. Sin embargo, para cada fragmento a estudio hay que poner a punto las condiciones de desnaturalización utilizando un programa informático complejo, por lo que la puesta a punto inicial es compleja y de elevado coste por los oligonucleótidos con el extremo CG.

Una variante de la DGGE es la electroforesis en geles de gradiente de temperatura (TGGE). En esta variante, las condiciones de desnaturalización progresiva se logran mediante un gradiente de temperatura, y no por cambios en la concentración de los reactivos, como sucede en la DGGE. Este método es interesante porque puede emplearse también para analizar ARN de cadena simple y proteínas.

CONFORMATION SENSITIVE GEL ELECTROPHORESIS (CSGE)

Los dos principios en los que se basa esta técnica son los mismos que en la DGGE, excepto que aquí los geles no son desnaturalizantes. El método está basado sólo en el principio de que los homoduplex y heretoduplex de ADN tienen diferente movilidad cuando se les somete a una electroforesis.

En la CSGE, los productos de PCR son sometidos a un proceso de desnaturalización y posterior reasociación de forma lenta, disminuyendo la temperatura desde 95ºC hasta los 20ºC. Cualquier acoplamiento erróneo entre las hebras de ADN dará lugar a una estructura tridimensional diferente, cuya movilidad se reducirá proporcionalmente al grado de divergencia de las secuencias (Figura 5).

Las electroforesis en la CSGE se llevan acabo a unos 210 V durante toda la noche en geles de acrilamida que se suelen teñir con nitrato de plata. Las muestras que presenten más de una banda serán las que posteriormente habrán de ser secuenciadas –como en la DGGE– para determinar el tipo de variación. Este método de búsqueda de mutaciones se ha extendido notablemente dado que tiene una alta sensibilidad, –en torno al 98%–, y que no se necesita radiactividad.

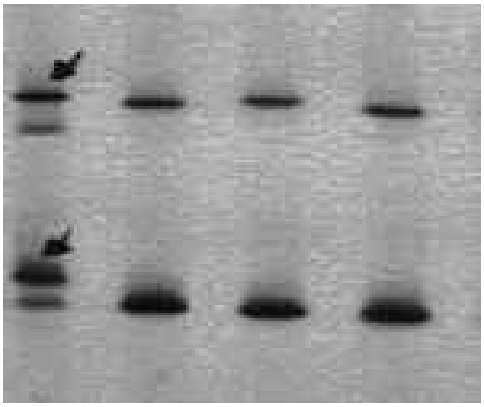


Figura 5. Productos de PCR de los exones 2 y 20 del gen BRCA1 migrados mediante la técnica CSGE y teñidos con plata. Si comparamos la primera carrera con las tres siguientes, se observa la diferente migración que nos indica la sospecha de una posible mutación en el exón 20

Se ha descrito muy recientemente una variante de este método que es la electroforesis capilar sensible a la conformación (*Conformation Sensitive Capillary Electrophoresis* o CSCE). La metodología y los fundamentos de este método son iguales a la CSGE, la diferencia está en que la separación electroforética de las diferentes muestras se realiza en un secuenciador automático capilar. En este caso el polímero que se emplea es especial porque no ha de llevar agentes desnaturalizantes como sucedía con el gel[11] (Figura 6).

Figura 6. Electroferogramas de análisis de heterodúplex capilar mostrando el patrón normal (A), patrón alterado correspondiente a una mutación del tipo inserción/deleción (B), y el amplio rango de patrones que presentan las sustituciones de nucleótido (C-F). B) mutación deletérea *frameshift* c.9538_9539delAA (BRCA2); C) polimorfismo *missense* c.3199G>A, p.N991D (BRCA2); D) mutación missense c.7987C>T (p.L2587F) de BRCA2; E) mutación patogénica *nonsense* c.7288C>T (p.Q2354X) de BRCA2; F) mutación *missense* c.2353C>G (p.L709V). La escala de grises es debida a la utilización de tres colores diferentes (azul, verde y gris), que reflejan los tres fluorocromos empleados (FAM, HEX y NED, respectivamente). Los picos sin fondo (rojos en el original) muestran el estándar de tamaño Genescan ROX-500

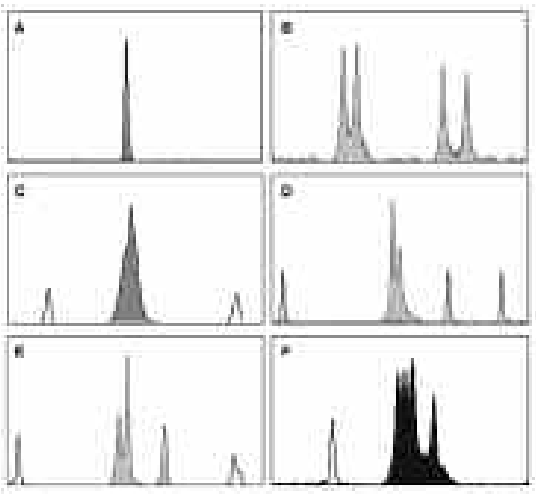


Foto cedida por Eladio Velasco Sampedro, del Instituto de Biología y Genética Molecular de la Universidad de Valladolid.

Las ventajas de esta variante frente a la que necesita geles, son la rapidez y el menor coste económico. La desventaja es que requiere de un equipamiento que no está disponible en todos los laboratorios de forma continuada.

SINGLE-STRANDED CONFORMATION POLYMORPHISM (SSPC)

La *Single-Stranded Conformation Polymorphism* o SSPC es una técnica sencilla, que se fundamenta en los cambios de conformación que presentan dos cadenas sencillas de ADN que difieren entre sí en un único nucleótido. Los principios en los que se basa son parecidos a los de las técnicas previas (DGGE y CSGE) excepto que aquí se migra desde el principio el ADN en forma de cadena sencilla y por lo tanto no se forman heteroduplex. Es por ello una técnica de utilidad para el cromosoma X, así como para estudios de ARN.

El gen que se desee estudiar se amplifica como antes en fragmentos mediante PCR. Los productos de PCR se desnaturalizan a 94ºC y se enfrían rápidamente en hielo con el fin de impedir su reasociación. Las moléculas de cadena simple forman estructuras secundarias estables en las que una sola alteración cambia su movilidad en el gel y ese es el principio de la SSCP. La visualización en el mismo se logra generalmente marcando el ADN con un nucleótido radiactivo que se introduce en la PCR (normalmente el ^{32}P dCTP) y las bandas se detectan en una placa fotográfica tras exposición a –80ºC. El método es muy resolutivo y su aplicación es técnicamente simple pero, dado que el cambio de movilidad decrece a medida que aumenta el tamaño del fragmento, esta técnica sólo es útil para fragmentos cortos de ADN (90% de eficacia para fragmentos de unas 200 pb). Si se trata de fragmentos más largos (300-350 pb), el método se vuelve insensible a algunas mutaciones. Además, el comportamiento electroforético de las moléculas de cadena simple es bastante impredecible, ya que depende mucho de la temperatura, de los aditivos y de las condiciones en que ocurre la migración. El límite de detección de este método puede incrementarse de todas formas utilizando ARN, ya que su estructura secundaria es mucho más sensible a un cambio de secuencia.

CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DESNATURALIZANTE DE ALTO RENDIMIENTO (DHPLC)

La DHPLC es un método de cromatografía líquida de alto rendimiento que puede detectar diferencias de secuencia tanto de un solo par de bases, como también las inserciones y deleciones. En este método, el producto de PCR se utiliza directamente, sin pasar por ningún proceso previo como sucede con los tres métodos descritos previamente. La DHPLC está basada en la elusión diferencial del ADN homoduplex y el heteroduplex cuando migran a través de una columna cromatográfica. A lo largo de la reacción PCR, en un fragmento amplificado de ADN, se crea una mezcla de heteroduplex y homoduplex debido a los nucleótidos que se asocian erróneamente a causa de mutaciones y/o polimorfismos. Si esta mezcla de fragmentos se hace migrar mediante DHPLC en condiciones parcialmente desnaturalizantes, los heteroduplex fluyen de la columna antes que los homoduplex debido a su temperatura de fusión más baja. La DHPLC es una técnica tremendamente sensible pero muy compleja, que requiere un aparataje costoso y una cuidada interpretación. Otra desventaja de esta técnica con respecto a las anteriores, es que la migración y análisis se ha de hacer exón por exón, por lo que no se pueden realizar amplificaciones múltiples mientras que en las técnicas anteriores se puede llegar a analizar hasta cuatro exones a la vez.

TEST DE LA PROTEÍNA TRUNCADA (PTT)

La PTT es un método diseñado de forma específica para detectar mutaciones que causan la aparición de un codón de parada (o codón stop) prematuro en la secuencia del ADN, produciendo una proteína mas pequeña o proteína truncada. Es un método técnicamente complejo, muy sensible para este tipo de mutaciones pero inaplicable para la detección de otro tipo de variaciones del ADN.

El método consiste en la amplificación mediante PCR de distintas regiones del fragmento a estudio, utilizando cebadores que, además de contener su secuencia homóloga, contienen la secuencia del lugar de iniciación de la transcripción para la ARN polimerasa de T7, y un codón ATG de iniciación. Los fragmentos amplificados se utilizan como moldes en una reacción de transcripción *in vitro* utilizando la ARN polimerasa de T7, obteniéndose así moléculas de ARN que son simultáneamente traducidas a proteína en presencia de un aminoácido marcado. Las proteínas obtenidas se cargan en un gel de acrilamida-SDS, que permite detectar su tamaño y, por ello, la aparición de proteínas con un tamaño inferior al esperado respecto a un control de secuencia normal, que sería indicativo de la existencia de una mutación de codón stop.

SECUENCIACIÓN

La secuenciación es la técnica última, la definitiva, aquélla por la cual se sabe exactamente si un fragmento está o no mutado y qué cambio lleva, siempre que se trate, como hemos hecho hasta ahora, de cambios de una o unas pocas bases. Aunque utilizada en algunos laboratorios como método directo de búsqueda de mutaciones, esto no es norma general debido a su alto coste y al equipamiento que requiere. Por ello se recurre normalmente a la secuenciación sólo en aquellos casos en los que se ha visto, mediante cualquiera de las técnicas previamente explicadas, que hay una alteración en la secuencia.

La técnica utilizada hoy día se basa en la ideada por el equipo de Sanger y colaboradores en el año 1977[8] utilizando ADN polimerasa y los terminadores de cadenas llamados didesoxinucleótidos. Se trataba de una síntesis enzimática que, por acción de una ADN polimerasa y a partir de un *primer* u oligonucleótido cebador de secuencia complementaria a la molécula del ADN a estudio y marcado radiactivamente, va incorporando al extremo 3′ de la cadena en crecimiento dNTPs (2′-desoxinucleótidos) y ddNTPs (2′,3′-didesoxinucleótidos) que se encuentran juntos en la mezcla de reacción. Los ddNTPs difieren de los dNTPs en que les falta el grupo hidroxilo del carbono 3′ del azúcar, de manera que su incorporación evita la formación del enlace fosfodiester entre la cadena en crecimiento y el siguiente nucleótido a incorporar, por lo que no se incorporan más nucleótidos y la cadena que se está sintetizando se detiene. Con ello, se generan al azar fragmentos de ADN de todos los tamaños de forma controlada en posiciones específicas.

Con el gran desarrollo tecnológico que ha habido en los últimos años en Biología molecular, las técnicas de secuenciación han mejorado sensiblemente y se han automatizado. Hoy día, las reacciones de secuencia se llevan a cabo en termocicladores y la separación de los fragmentos generados se realiza en un secuenciador automático. La utilización de termocicladores permite controlar las temperaturas automáticamente y poder repetir los ciclos tantas veces como sea necesario, a diferencia del método original en el que sólo se realizaba un ciclo. De esta manera se

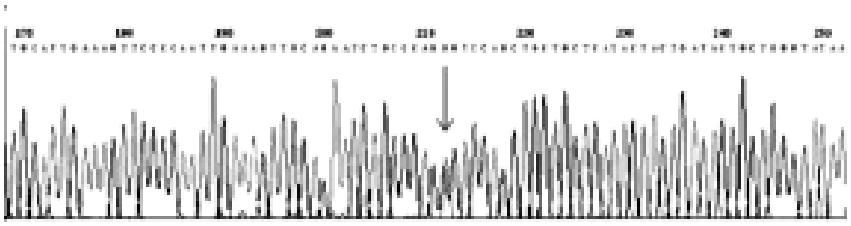
obtiene una elevada sensibilidad al ser necesaria una menor cantidad de ADN. Otra ventaja importante es que se puede llevar a cabo la secuenciación directa a partir de los productos de PCR del fragmento a estudio, mientras que las primeras moléculas secuenciadas con la técnica de Sanger eran a partir de productos clonados cuya obtención es más costosa y laboriosa.

Otra mejora importante con respecto al método inicial ha sido con respecto al tipo y forma de marcaje de los oligonucleótidos, ya que, al principio, había que trabajar con radiactividad y con cuatro tubos diferentes. Hoy día se utiliza el llamado método de secuenciación de terminadores marcados, en el que se marcan los cuatro ddNTPs con una molécula fluorescente cada uno, por lo que la reacción se realiza en un único tubo. Los fragmentos obtenidos para la secuenciación se identifican por el último nucleótido de cada fragmento gracias al tipo de molécula fluorescente que tiene ligada. Además, en el mismo secuenciador automático se realiza la separación electroforética de los fragmentos y la detección de los productos.

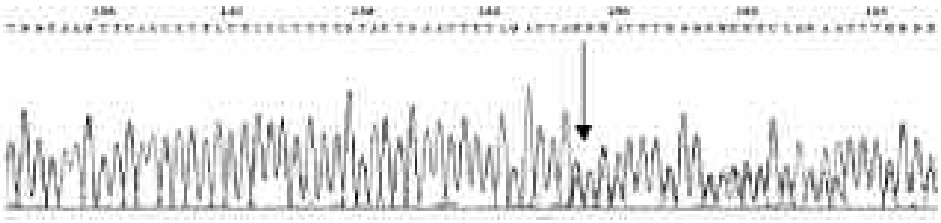
Los secuenciadores contienen un láser que excitan las moléculas fluorescentes en una longitud de onda. La fluorescencia que emiten entonces los fluoróforos es detectada por una cámara de detección y los datos obtenidos por la cámara son transmitidos hasta un programa de ordenador que los interpreta y les asigna el nucleótido. Con ello, los resultados se muestran en forma de electroferogramas que presentan las bandas (fragmentos de ADN marcados) en forma de picos en el eje de las "Y", con el tiempo de la electroforesis en el eje de las "X". Cada pico es identificado según el fluorocromo usado para los cuatro nucleótidos: A, T, G o C (Figura 7).

Figura 7. Electroferogramas de secuencias: A) del exón 16 del gen BRCA2: la flecha indica una mutación puntual; B) la flecha indica la delección 1100delC del gen CHEK2

A)



B)

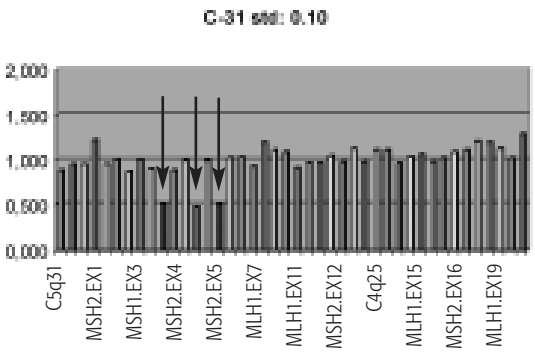


MULTIPLEX LIGATION DEPENDENT PROBE AMPLIFICATION O MLPA

Las técnicas descritas hasta aquí sólo pueden detectar cambios de una o de unas pocas bases. Para la búsqueda de mutaciones producidas por alteración en fragmentos más grandes se han descrito muy recientemente dos nuevas técnicas: la MLPA y la MAPH. La MLPA permite detectar cambios en el número de copias de la secuencia del genoma, es decir, permite averiguar si hay duplicaciones, inserciones y delecciones y ello, tanto para fragmentos pequeños, como para fragmentos grandes del orden de varios exones. Es una técnica que se ha extendido de forma rapidísima en los últimos tiempos, pues utiliza muy poca cantidad de ADN para hacer PCR multiplex y permite amplificar simultáneamente hasta 45 secuencias específicas (Figura 8).

El principio de la MLPA[12] (cuyo protocolo de trabajo está disponible en la pagina Web: www.mrc-holland.com) se basa en la hibridación del ADN a estudio con dos oligonucleótidos o sondas, seguida por una unión (*ligation*) de ambas sondas y posterior amplificación por PCR de los productos ligados. La sonda de la izquierda presenta una secuencia de unión específica para cada fragmento a estudio y una secuencia terminal que es común a todas las sondas y que posteriormente servirá de región de unión para los cebadores en la PCR. La sonda de la derecha es más larga y está compuesta por las dos regiones presentes en la sonda de la izquierda más una secuencia espaciadora. Esta secuencia espaciadora, diferente para cada fragmento, es la que determina el tamaño final de la sonda y por lo tanto de cada uno de los productos amplificados por PCR, lo que permite diseñar múltiples fragmentos diferentes que, tras migrar en un secuenciador, se separaran según su tamaño (Figura 8).

Figura 8. Electroferograma del gen MSH2 mostrando una deleción de los exones 4, 5 y 6 en un caso de cáncer de colon hereditario no polipósico



Como en todas estas técnicas, se requiere un equipamiento en el laboratorio adecuado y un entrenamiento en la interpretación de los electroferogramas, además de sondas específicas diseñadas para cada región del genoma a estudio, pero como hemos dicho, a pesar de todo ello, esta técnica se está implementando de forma muy rápida por su extremada sensibilidad y

versatilidad y por el rápido diseño de sondas para diferentes regiones que está realizando el equipo de mrc-holland.

3.8. MULTIPLEX AMPLIFICATION AND PROBE HYBRIDIZATION O MAPH

El método MAPH al igual que el MLPA es una nueva técnica que permite detectar cambios en el número de copias de determinados fragmentos de ADN, pero su fundamento es muy diferente. La MAPH se basa en la recuperación cuantitativa de la sonda después de una hibridación con un ADN genómico inmovilizado en una membrana de nylon[13]. Las sondas de MAPH se crearon inicialmente a partir de pequeños fragmentos de ADN clonado en un vector (BACs o PACs), que se generan por PCR o por enzimas de restricción. El protocolo completo de la técnica de MAPH puede encontrarse publicado en la pagina www.nottingham.ec.uk/~pdzjala/maph/.

Este protocolo consta primero de una desnaturalización del ADN, que se fija en una membrana de nylon; luego se le añade las sondas que se hibridarán con las secuencias complementarias; posteriormente se elimina el exceso de sonda que no se ha unido a su secuencia complementaria con sucesivos lavados. Finalmente, se separan las sondas que se han hibridado al ADN, que se recogen para ser amplificadas por PCR y el producto de PCR se migra en un secuenciador para separar los diferentes tamaños de amplificado.

Esta técnica, semejante a la anterior en cuanto a resultados, tiene como mayor dificultad el que se necesita una cantidad importante de ADN (de 0,5 a 1 microgramo) para que se fije bien al filtro. Por lo demás, su futuro es también prometedor.

OTRAS TÉCNICAS

ALTERACIONES EPIGENÉTICAS

Inestabilidad de microsatélites

Los microsatélites son secuencias repetitivas cortas de ADN, que se repiten de forma polimórfica en la población. A principios de los años noventa se puso de manifiesto que en algunos tejidos tumorales, se presentaba una mayor inestabilidad en algunos microsatélites (IM), y que ésta iba asociada sobre todo a mutaciones en los genes de reparación de errores de apareamiento del ADN, los Mismatch repair genes (MMR), responsables del cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP).

Hoy día se conocen perfectamente los microsatélites inestables en el CCHNP y existen kits comercializados para su amplificación por PCR, y posterior separación y estudio en un secuenciador automático, por lo que la técnica no merece una mayor explicación en este capítulo. Simplemente

señalar, que se tiene que estudiar tejido tumoral y tejido sano y que, se considera inestabilidad positiva, cuando se observan diferencias en el número de repeticiones en más de dos microsatélites informativos, siendo un microsatélite informativo aquél en el que se pueden distinguir los dos alelos, es decir, los heterocigotos.

La técnica de inestabilidad de microsatélites permite un cribado previo importante de los casos de HNPCC antes de pasar al estudio de los genes responsables del mismo y es de gran utilidad en la práctica clínica.

Metilación

El cáncer es una patología debida a factores genéticos y ambientales. La estabilidad del genoma, así como la correcta expresión génica, están mantenidas en gran medida por un patrón prefijado de metilación del ADN. Este equilibrio se destruye en el cáncer, pues las regiones reguladoras de algunos genes supresores de tumores se hipermetilan (como en p16, BRCA1, hMLH1 y p14) y ello conduce a la inactivación del gen.

La metilación de la citosina que se localiza en el dinucleótico CpG es la principal modificación epigenética en humanos[14-16]. Los dinucleótidos CpG no están distribuidos al azar, sino que existen zonas especialmente ricas en ellos denominadas islas CpGS, que normalmente no están metiladas en tejido normal, y que se localizan en las regiones iniciales de los genes o promotores. Si las islas CpG presentan metilación, los factores de transcripción no pueden unirse y el gen no se transcribe.

La tecnología que ha permitido estudiar la metilación se basa en la modificación del ADN con bisulfito, acoplada con PCR. El tratamiento con bisulfito cambia la C no metilada a T pero mantienen la C metilada y se asocia mediante una amplificación con cebadores específicos o MSP *(methylation-specific polymerase chain reaction)*. También se puede asociar el tratamiento con bisulfito a PCR cuantitativa, o a análisis de restricción o a secuenciación, para realizar otras técnicas complementarias[11].

Pérdida de heterocigosidad

De la misma forma que hemos visto para la IM, la pérdida de heterocigosidad (LOH) de algunos loci, es una señal fiable de que existen anomalías en los genes supresores tumorales. De ahí que es importante su puesta a punto en un laboratorio. Estos estudios permiten extrapolar la presencia de mutaciones heterocigotas o incluso homocigotos, en el gen supresor adyacente a los marcadores de pérdida de heterocigosidad utilizados. Los marcadores que se seleccionen para el estudio, igual que en el caso de la IM, han de ser informativos, es decir, heterocigotos, y se han de estudiar en tejido normal y en tejido tumoral. Cuando el locus es informativo, se considera que

existe una pérdida de heterocigosidad (LOH) cuando la señal de intensidad de un alelo frente a otro se reduce de modo apreciable al comparar el amplificado del ADN constitutivo con el del ADN tumoral del loci en estudio.

ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES MEDIANTE MICROARRAYS

Un *microarray* es una matriz donde existen miles de sondas de material genético las cuales tienen una secuencia conocida. Al poner una muestra problema en estas matrices, aquellas cadenas que tienen una secuencia complementaria a las del *microarray* se hibridan. Para analizar los resultados, se han de usar diversos programas informáticos, y el tratamiento computerizado de los datos permitirá determinar aquellas secuencias que no hibridan, es decir, las que son patológicas.

La tecnología *microarray* se está desarrollando con una gran rapidez. Inicialmente se puso a punto para el estudio de la expresión de los genes, es decir, con sondas de ARN, lo que permite el análisis comparativo y simultáneo de la expresión de cientos de genes en un solo experimento. Para el estudio de tumores, estos *microarrays* son de extrema utilidad debido a la gran cantidad de proteínas implicadas.

Con el avance de la técnica, sobre todo en el apartado de la inmovilización de las muestras en la matriz, se han desarrollado otros tipos de *microarrays*: de cadenas de oligonucleótidos, de ADNc, de proteínas y de tejidos. A pesar de lo sofisticado de esta técnica, el proceso de laboratorio no es complicado: una hibridación con la muestra problema seguido de la eliminación de todas las cadenas que no se han unido mediante lavados (sólo las moléculas que hibridan permanecerán en el *microarray*), y el revelado mediante un escáner óptico o con microscopía láser. Dentro de todo este proceso, la fase más importante es el revelado, pues es cuando conocemos los puntos de la matriz en donde se ha producido hibridación. Suelen emplearse marcadores fluorescentes, que son estimulados por una cierta longitud de onda liberando fotones en una longitud de onda distinta. Ésta es detectada por un dispositivo que captura la imagen en forma de puntos de diferente intensidad. Si se emplean varios marcadores se obtienen sucesivas imágenes de la muestra a diferentes longitudes de onda y después se establece un ratio de intensidades. Normalmente se marcan en rojo y verde, uno para las sondas unidas al *microarray* o soporte y el otro para marcar la muestra a analizar. Según haya hibridación o no y la cantidad de hibridación, obtenemos un patrón de intensidad que ha de ser interpretado. Con toda esta información se inicia el análisis de los datos con un software especializado y el estudio e interpretación de los resultados es el apartado de mayor dificultad y complejidad. Las aplicaciones de esta tecnología están sólo comenzando, pues habiéndose empezado con *microarrays,* de expresión como hemos dicho, muy recientemente se están fabricando todo tipo de microarrays como por ejemplo los CGH- *microarrays* para la hibridación genómica comparada con ADNc, que va a ser de gran utilidad. Nos espera todavía un gran futuro por delante en el campo de la tecnología molecular.

RESUMEN

- Las técnicas de Diagnóstico molecular del Cáncer hereditario se han de realizar a partir de una muestra biológica del paciente con cáncer, preferiblemente sangre periférica, aunque también puede ser útil el estudio de muestra tumoral. En cualquier caso, es importante que el clínico consulte siempre al laboratorio las condiciones de la toma de muestra, pues de ella se puede obtener tanto ADN como ARN.

- Las técnicas de análisis del material Genético se basan desde hace unos 30 años en una serie de "herramientas", –como son las enzimas (de restricción, polimerasas, etc.) y las sondas–, con las que se realizan toda una serie de reacciones (Southern, hibridaciones, amplificaciones diversas, etc.).

- Las técnicas de detección de mutaciones son diversas, pero en todo caso lo más importante es utilizar aquellas que den una mayor sensibilidad en un cribado inicial, para posteriormente secuenciar y determinar exactamente el cambio en el ADN.

- Novedosas y prometedoras técnicas como la MLPA y los microarrays están descubriendo nuevos y numerosos tipos de mutaciones responsables de cáncer y se están implantando con rapidez en los laboratorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bennet P, Moore G. Biología molecular para perinatólogos. Barcelona: Masson SA eds., 1995
2. Brock DJH. Molecular Genetics for the clinician. Cambridge University Press, 1998
3. Ausubel FM et al. Short protocols in molecular biology. Current protocols publisher, Wiley. 2002
4. Paternak JJ. An Introduction to Human Molecular Genetics: Mechanisms of Inherited diseases. Bethesda, Maryland: Bruce A. Roe, Judy S. Crabtree and Akbar S. Khan, editors, Fitzerald Science Press, 1999
5. DNA Isolation and Sequencing (Essential Techniques Series). Published by John Wiley & Sons, 1996
6. Taylor GR and JNM Day (Editors). Guide to mutation detection, John Wiley and sons, 2005
7. Rapley R, Theophilus DMB. PCR mutation detection protocols: Methods in Molecular Biology, Rapley R Editor. 2002
8. Sambrook J, Russell DW, Molecular Cloning: A laboratory manual, 3ª Edition. New York.: Cold Spring Harbour Laboratory Press, 2001
9. National Human Genome Research Institute, National Institute of Health. GENETICS The Future of Medicine: http:// www.nhgri.nih.gov
10. Molecular Biology: http: //www.protocol_online.org/prot/Molecular_Biology

11. Esteban-Cardenosa E, Duran M, Infante M, Velasco E, Miner C. High-throughput mutation detection method to scan BRCA1 and BRCA2 based on heteroduplex analysis by capillary array electrophoresis. Clin Chem 2004; 50:313-20
12. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. Nuleic Acids Research 2002; 30: e57
13. Armour JA, Barton DE, Cockburn DJ, Taylor GR. The detection of large deletions or duplications in genomic DNA. Hum Mutat 2002; 20: 325-37
14. Ehrlich M. DNA hypomethylation and cancer. En: Melanie Ehrlich, Eaton Publishing, eds. DNA alterations in cancer: genetic and epigenetic changes. Natick: 2000, 273-91
15. Fraga MF, Esteller M. DNA methylation: a profile of methods and applications.. Biotechniques 2002; 33:632-49
16. Esteller M, Corn PG, Baylin SB, Herman JG. A gene hypermethylation profile of human cancer. Cancer Res 2001; 61:3225-9

HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS EN EL CONSEJO GENÉTICO

CÁNCER DE MAMA Y OVARIO FAMILIAR

Miguel de la Hoya Mantecón
Laboratorio Oncología Molecular
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

NECESIDAD DE LAS HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS EN UNA CONSULTA DE CONSEJO GENÉTICO

Las mujeres con antecedentes personales y familiares que sugieren la existencia de algún tipo de predisposición hereditaria, son relativamente frecuentes en la población general. Gracias a los planes de prevención y a la creciente información que suministran los medios de comunicación, cada vez es más habitual que estas mujeres busquen asesoramiento en una consulta de cáncer familiar. La identificación de los genes de susceptibilidad BRCA1[1] y BRCA2[2] transformó profundamente el manejo y el tipo de asesoramiento que podían recibir estas familias. Por primera vez, era posible identificar la alteración genética responsable de la susceptibilidad, distinguir los individuos portadores de los no portadores y ofrecer así un asesoramiento individualizado a cada miembro de la familia interesado. Sin embargo, pese a las ventajas evidentes que la identificación de mutaciones tiene para un correcto asesoramiento, el especialista en cáncer familiar debe valorar cuidadosamente cada caso particular antes de ofrecer la posibilidad de un estudio genético, ya que son muchos los aspectos clínicos, éticos, psicológicos (y en la mayoría de los centros de diagnóstico también económicos) que se deben valorar[3]. Además, es necesario recordar lo limitada que sigue siendo hoy en día nuestra comprensión de la susceptibilidad genética a este tipo de patologías. Por un lado, los genes BRCA1 y BRCA2 sólo explican un 15-25% de las familias sospechosas de

padecer algún tipo de susceptibilidad genética y no se dispone de una descripción clínica adecuada de los síndromes hereditarios asociados específicamente a defectos en estos genes. Por otro lado, el riesgo conferido por estos genes no está bien definido y por lo tanto la identificación de una mutación patogénica no es sinónimo de una buena estimación de riesgo en todos los casos. Como es lógico, este desconocimiento plantea numerosos problemas en dos etapas fundamentales del proceso de asesoramiento, como son la *selección de familias* que con más probabilidad pueden beneficiarse de un estudio genético y la *estimación de riesgo* una vez identificados los portadores.

En los últimos años se han venido desarrollando diferentes abordajes estadísticos que pretenden ayudar al especialista a tomar decisiones en ambas etapas.

SELECCIÓN DE FAMILIAS

Sólo un pequeño porcentaje de las mujeres que acuden a una consulta de cáncer familiar preocupadas por sus antecedentes de cáncer de mama/ovario son portadoras de mutación en los genes BRCA1 o BRCA2. Se conocen otros genes de susceptibilidad a cáncer de mama, como TP53, PTEN, ATM o CHEK2, pero su contribución a los síndromes familiares mama/ovario es mucho menor. Para explicar la agregación familiar de cáncer de mama no explicada por estos genes, se ha propuesto la existencia de un gen "BRCA3" que hasta la fecha no ha podido ser identificado, así como complejos modelos poligénicos de susceptibilidad que por el momento no pasan de ser interesantes ejercicios teóricos.

El análisis molecular de los genes *BRCA1* y *BRCA2* resulta muy complejo, debido tanto al tamaño de los dos genes como a la distribución aleatoria de mutaciones que se observa en la mayoría de poblaciones. El análisis debe incluir al menos toda la región codificadora de los dos genes (más de 15 Kb), las secuencias intrincas adyacentes, y un estudio de grandes reordenamientos en los dos loci. Con las técnicas actuales, este proceso puede tardar meses en ser finalizado y requiere importantes recursos humanos y económicos. Las implicaciones emocionales que el test puede desencadenar en la persona sujeta de estudio y/o en otros miembros de la familia no son menores y la obtención de un resultado negativo (no se detecta una mutación) no es en absoluto informativo pues, como ya hemos comentado, nunca se puede descartar la existencia de una susceptibilidad genética. Por todo ello, para la mejor selección de las familias a las que se les debe recomendar el estudio, es indispensable desarrollar métodos que permitan estimar con precisión la probabilidad pre-test de que una familia sufra un síndrome asociado a uno de estos genes. El método debe ser en la medida de lo posible sencillo y rápido, para que se pueda realizar en el limitado tiempo del que se dispone en una consulta y, además, no debe en principio implicar a

personas (familiares) distintas de aquella que decide acudir a la consulta. Si bien es cierto que es posible identificar familias con alta probabilidad de ser portadoras de mutación en los genes BRCA1 o BRCA2 mediante análisis de ligamiento, también lo es que este procedimiento no puede establecerse como método de cribado rutinario en una consulta de consejo genético, pues no cumple ninguno de los criterios anteriores. Por ello, deberemos basar nuestras predicciones en otro tipo de aproximaciones estadísticas, como son los modelos empíricos, los modelos genéticos o las tablas de prevalencia.

MODELOS EMPÍRICOS

Se han desarrollado diversos modelos empíricos que permiten estimar una probabilidad pre-test de ser portador de mutación en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. El fundamento de todos ellos es similar. Se parte de una serie de familias a las que previamente se les ha realizado el test genético y se intenta identificar variables independientes que se asocien con la presencia de mutación. Una vez identificadas las variables de interés, se construye un modelo estadístico multivariable (generalmente mediante regresión logística) que predice la probabilidad de que una familia con una determinada combinación de variables sea portadora de mutación.

El primer modelo empírico (frecuentemente denominado U Penn) fue desarrollado en 1997[4]. Se analizaron las historias personales y familiares de mujeres con cáncer de mama que tras acudir a una consulta de consejo genético (por propia iniciativa o aconsejadas por su médico) durante el periodo 1993-1995, se había realizado un análisis molecular del gen BRCA1 por tener antecedentes familiares (en total, 169 familias). Se evaluaron como posibles variables de riesgo el número de cánceres de mama unilateral (CM), cánceres de mama bilaterales (CMbi), cánceres de ovario (CO), cánceres de mama y ovario en una misma mujer (CMO) y las edades media de diagnóstico de los cánceres de mama (dxCM) y ovario (dxCO). El análisis indicó que la edad media al diagnóstico de CM, la presencia de al menos un caso de CO (independientemente de la edad de diagnóstico) y la presencia de al menos un caso de CMO (independientemente de la edad de diagnóstico) se asociaban significativamente con la existencia de mutaciones patogénicas en la familia. Por el contrario, el número total de CM descritos en el pedigrí, la presencia de CMbi, o la edad media de diagnóstico de CO no se asociaban. A partir de estos datos, se desarrolló un modelo multivariable y de acuerdo al mismo, se tabularon las probabilidades de que una familia fuera portadora de mutación en BRCA1 en función de su edad media de diagnóstico de CM y de si existían casos de CO o casos de CMO.

En ese mismo año, Shattuck-Eidens y col desarrollaron un modelo predictivo similar a partir de los datos de 798 familias[5]. Este modelo, conocido como Myriad I, predice la probabilidad de ser portador de mutación en BRCA1 en función de la historia personal del probando (tiene en cuenta su edad de diagnóstico y si se trata de un caso de CM, CO, CMO, CMBI o CMBI+CO) y el número

de familiares con CM, CO y CMO. Todas las familias incluidas en el estudio tenían múltiples casos de cáncer de mama, edades de diagnóstico muy temprana o casos de cáncer de ovario.

En 1998, Frank y col[6] desarrollaron un nuevo modelo en el que se incluía por primera vez el estudio molecular del gen BRCA2. El modelo, conocido como *Myriad II*, se desarrolló a partir de 238 familias. Todas estas familias cumplían unos criterios de inclusión muy estrictos (en todas ellas el caso índice era una mujer diagnosticada de CM antes de los 50 años o diagnosticada de CO y al menos un pariente en primer o segundo grado tenía un diagnóstico de CM también antes de los 50 años o CO). En los últimos años se han desarrollado muchos otros modelos similares en distintas poblaciones. La Tabla 1 resume las características más relevantes de algunos de ellos. Como se puede observar, todos los modelos coinciden en identificar al número de CO y a la edad media de diagnóstico de CM como variables predictivas. También es interesante señalar que el número de cánceres de mama en la familia no se asocia con la presencia de mutación. Este dato es relevante, pues un número elevado de CM en la familia (independientemente de la edad de diagnóstico o la presencia de bilateralidad) es uno de los motivos más frecuentes por los que una mujer acude a una consulta de consejo genético.

Se ha desarrollado un modelo empírico a partir de familias con síndrome mama/ovario españolas[7]. Dos son las razones que impulsaron a la realización de este modelo. Por un lado, los modelos publicados hasta la fecha se habían realizado en poblaciones distintas a la española y no estaba muy claro hasta qué punto sería correcto aplicarlos a nuestra población. Por otro lado, se deseaba

Tabla 1. Modelos empíricos para calcular la probabilidad de que una familia sea portadora de mutación en BRCA1/BRCA2

Historia familiar mínima[1]	Variables de riesgo											
	Población	Designación	Gen	Familias	CM	dxCM	CO	dxCO	CMO	CMBI	CMV	Referencia
Sin definir	USA	Penn	BRCA1	169	no	sí	sí	no	sí	no	no	4
Sin definir	USA	Myriad-I	BRCA1	798	sí	sí	sí	no	sí	sí	no	5
1CM<50+1	USA	Myriad-II	BRCA1/2	238	no	sí	sí	no	no	sí	no	6
3CM/CO	Finlandia	Finlandés	BRCA1/2	148	no	sí	sí	no	no	no	no	27
3CM/CO	Holanda	Holandés	BRCA1/2	164	sí	sí	sí	no	no	sí	no	28
3CM/CO	España	HCSC	BRCA1/2	102	no	sí	sí	no	sí	sí	sí	7
2 CM (dx<50 años)	Asquenazí	–	BRCA1/2	424	no	sí	sí	no	no	sí	no	29
2 CM (dx<50 años)	Reino Unido	Manchester	BRCA1/2	422	sí	sí	sí	sí	no	no	sí	19

Tabla 2. Variables asociadas a la presencia de mutación en 211 familias mama/ovario españolas

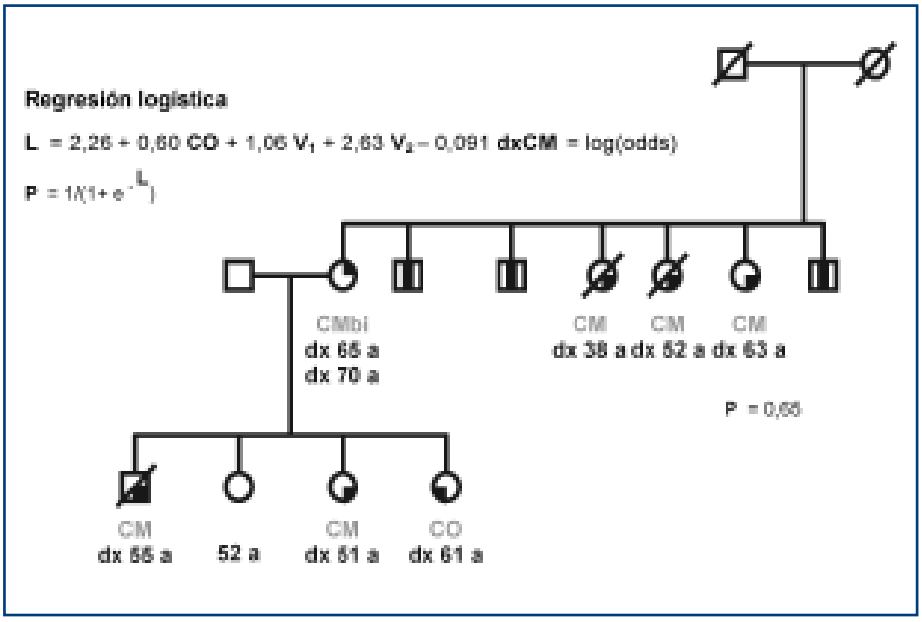
Variable	BRCA positivas (N=68)	BRCA negativas (N=143)	p
CO	57%	26%	<0,00001
CMO	24%	6%	0,0003
CMbi	40%	22%	0,006
CMV	15%	2%	0,0003
dxCM	44 años	50 años	<0,00001
>4CM	3%	7%	ns
dxCO	49 años	49 años	ns

realizar un modelo que partiera de criterios de inclusión menos estrictos que los de modelos anteriores y más útiles desde el punto de vista de una consulta de consejo genético. En concreto, el modelo se desarrolló a partir de familias con 3 o más miembros afectos de cáncer de mama/ovario en dos generaciones. Se eligió ese criterio porque la mayoría de consultas de cáncer familiar españolas consideran que se debe recomendar el test genético a todas las familias que cumplen estos criterios y sin embargo sólo el 30% de las familias con estos criterios son portadoras de mutación). En la Tabla 2 se identifican una serie de variables que se asocian con la presencia de mutación en nuestra serie de familias: la presencia de al menos un cáncer de ovario (CO), un cáncer de mama y ovario en una misma mujer, un cáncer de mama bilateral, un cáncer de mama en varón y la edad media de diagnóstico de cáncer de mama (6 años menor que en las familias negativas). La edad media de diagnóstico de CO tampoco se asoció con la presencia de mutación en nuestra serie. La Tabla 3 muestra un análisis similar comparando familias BRCA1 y familias BRCA2. Como se puede observar, casos de CMV se observaron exclusivamente asociados a mutaciones BRCA2. La presencia de CO era más frecuente en familias con mutaciones en BRCA1, aunque la asociación no es suficientemente fuerte como para poder discriminar ambos síndromes. A partir de estos datos creamos un modelo multivariable mediante regresión logística. La edad

Tabla 3. Variables que distinguen los síndromes BRCA1 y BRCA2

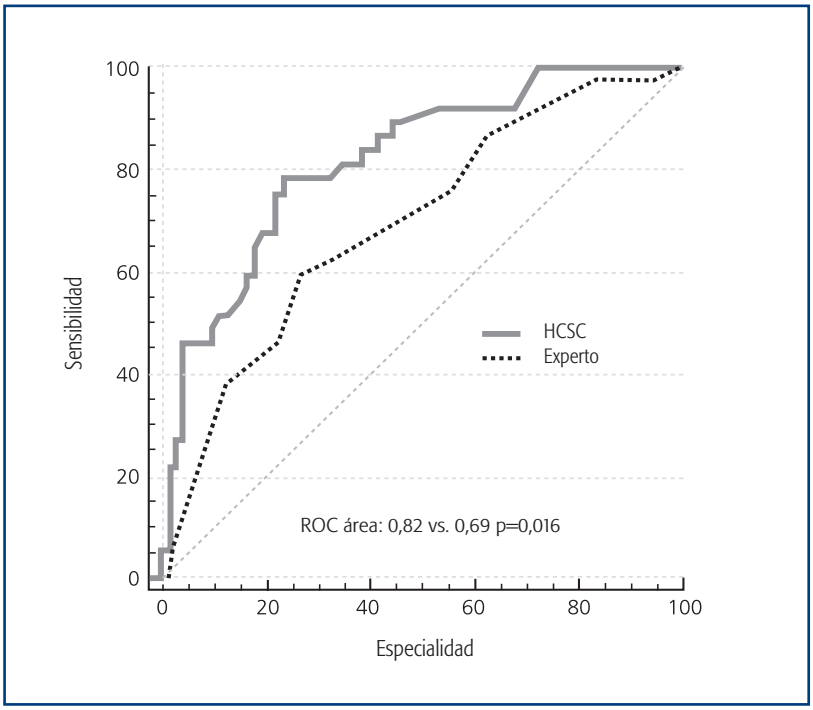
Variable	BRCA1 (n=38)	BRCA2 (n=31)	p
CMV	-	32%	0,0001
CO	71%	42%	0,01
CMO	32%	13%	0,07
CMbi	40%	39%	-
dxCM	44 años	44 años	-

Figura 1. Probabilidad pre-test de identificar una mutación. La figura muestra un modelo empírico desarrollado en población española (modelo HCSC). Las variables que predicen la presencia de mutación son: el número de cánceres de ovario en el pedigrí (CO), la edad media de diagnóstico de cáncer de mama y la presencia en el pedigrí de cáncer de mama bilateral, cáncer de mama y ovario en una misma mujer o cáncer de mama en varón. Si en el pedigrí existe un caso de cualquiera de estas manifestaciones V1 adopta el valor de 1 y V2 adopta el valor de 0, si por el contrario hay dos o más caso de estas manifestaciones clínicas (en cualquier combinación posible), la variable V1 adopta el valor 0 y la variable V2 adopta el valor 1. El modelo predice la probabilidad de que la familia sea portadora, sin distinguir entre los genes BRCA1 y BRCA2. Se muestra un ejemplo de aplicación del modelo a una familia real. En este caso la variable CO adopta el valor 1, la variable V1 adopta el valor 0, la variable V2 el valor 1 (pues en la familia existe un caso de cáncer de mama en varón y un caso de cáncer de mama bilateral) y dxCM adopta el valor 53,8 (para calcular la edad media de diagnóstico en cáncer de mama se prescinde del caso de cáncer de mama en varón y del segundo tumor en el caso de cáncer de mama bilateral. De acuerdo al modelo, esta familia tiene una probabilidad del 65% de ser portadora de mutación en uno de los dos genes



media de diagnóstico de CM (excluyendo la edad de diagnóstico de los posibles cáncer de mama en varón) y el número de cánceres de ovario aparecen como factores predictivos. En el análisis multivariable se perdían como variable predictivas tanto el CMbi como el CMO y el CMV. Eso era debido a que cualquiera de las tres manifestaciones era poco frecuente en nuestra serie de familias.

Figura 2. Análisis retrospectivo del modelo HCSC. En el análisis se empleó una serie consecutiva de 109 familias españolas con tres o más casos de cáncer de mama/ovario. En todas ellas se había realizado un estudio de mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2. Ninguna de estas familias se había empleado para desarrollar el modelo. Se calculó la probabilidad pre-test que el modelo asignaba a cada familia y, en paralelo, se solicitó a un especialista en cáncer familiar que asignara una probabilidad subjetiva a cada familia (sin la asistencia de ningún otro modelo probabilístico). A partir de los datos reales del resultado del test, se calculó la sensibilidad y especificidad del modelo HCSC y del especialista. La figura muestra una representación de la curva ROC en ambos casos. El área de la curva fue significativamente mayor en el caso del modelo, indicando que mejora el poder discriminador de un consejero experto. Eligiendo como punto de corte una probabilidad del 8%, el modelo consigue identificar a todas las familias portadoras (sensibilidad del 100%), reduciendo el número de test no informativos en un 28%. Eligiendo como punto de corte una probabilidad superior al 10%, la sensibilidad es del 92% y se reduce el número de test no informativos al 50%



Sin embargo, los estudios monovariables indicaban que las tres se asociaban estrechamente a la presencia de mutación. Para no perder esta información, decidimos crear una variable completamente artefactual que englobara las tres manifestaciones clínicas. Sin embargo, debido a esta aproximación, el peso relativo como factor de riesgo del CM bi, el CMO y el CMO en el

Tabla 4. Aspectos fenotípicos característico de tumores de mama asociados a mutaciones en BRCA1 y BRCA2

Fenotipo del tumor	BRCA1 (%)	Esporádicos (%)	BRCA2 (%)
Alto grado	66	36	41
Receptor de Estrógeno (RE) negativo	90	35	34
ERBB2-negativo	97	85	97
Amplificación de c-Myc	53	23-31	62
Carcinoma medular	13	2	3
Presencia de carcinoma ductal *in situ*	41	56	52
Borde continuo	51	20	36
Infiltración linfocitaria	13	3	4
Mutación en TP53	67	35	63
Fenotipo basal en tumores RE negativo	88	45	-
Expresión de EGRR	67	21	8

Adaptado de Turner y col.[9]

modelo es equivalente, cuando en la realidad (y los estudios monovariables así lo confirman) el peso es distinto (ver Tabla 2). El modelo multivariable, denominado HCSC, y un ejemplo de su utilización se muestran en la Figura 1. En la Figura 2 se muestran los datos de un estudio que demuestra que el poder discriminatorio del modelo HCSC es superior al de un experto en cáncer familiar. Los resultados se muestran en forma de curva ROC. Éstas son representaciones gráficas de la sensibilidad (en este caso, % de familias con mutación en BRCA que son seleccionadas por el modelo para test genético) frente a la especificidad (% de familias sin mutación que el modelo no selecciona para test genético). El área bajo la curva indica la capacidad discriminatoria. Un área de 0,5 indica una capacidad discriminatoria nula (equivalente al azar). Un área bajo la curva de 1 indicaría una capacidad discriminatoria total. En general se considera buena discriminación si el área está por encima de 0,8.

En los modelos empíricos publicados hasta la fecha, las variables investigadas se restringen básicamente al número, naturaleza y/o edad de diagnóstico de los tumores presentes en cada pedigrí. Sin embargo, nada impide que estos modelos incorporen otro tipo de variables, como podría ser las características anatomopatológicas de los tumores diagnosticados en la familia. En este sentido, es importante señalar que estudios recientes sugieren que los tumores asociados a mutación en BRCA1 tienen efectivamente características anatomopatológicas que los diferencian claramente de los tumores de mama esporádicos o BRCA2[8,9]. La Tabla 4 resume las características más relevantes.

Se recomienda leer el artículo original para una descripción más precisa de los criterios de selección de familias

MODELOS GENÉTICOS

Una aproximación alternativa para seleccionar familias es basar las predicciones en un modelo genético de la enfermedad lo más ajustado posible a la realidad. Los modelos genéticos intentan explicar la agregación familiar de cáncer suponiendo la existencia de un determinado número de genes de susceptibilidad (con una determinada frecuencia y penetrancia) que siguen un determinado patrón de herencia mendeliana. Una vez establecido un modelo de susceptibilidad, se puede emplear una aproximación estadística (normalmente basada en el teorema de Bayes) para determinar la probabilidad de que un individuo con una historia personal y/o familiar de cáncer determinada sea portador de una mutación en uno de los genes de susceptibilidad. El primer modelo genético de susceptibilidad a cáncer de mama fue desarrollado por Claus y colaboradores[10,11]. El modelo era relativamente sencillo y consideraba la presencia en la población de un único gen de alta penetrancia y herencia dominante. Posteriormente, tras la identificación de dos genes de alta penetrancia (BRCA1 y BRCA2), Parmigiani y col[12] modificaron el modelo de Claus para poder incorporar el efecto simultáneo en la población de dos genes de susceptibilidad. El modelo de Parmigiani y col, denominado BRCAPRO, está incluido en el paquete informático CaGene y se utiliza hoy en día en numerosas consultas de consejo genético de todo el mundo para predecir la probabilidad de que una persona sea portadora de mutación en uno de estos genes. Los valores numéricos de la prevalencia y penetrancia pueden ser modificados. Esta flexibilidad permite adaptar el modelo a distintas poblaciones[13]. El modelo IC es una modificación reciente del modelo BRCAPRO desarrollada por un consorcio italiano de investigación en cáncer familiar[14]. La principal diferencia respecto al modelo original es la forma de tratar los casos de concurrencia de dos cánceres en una misma mujer, ya sean casos de cáncer de mama bilateral, casos de cáncer de ovario bilateral o una combinación de cáncer de mama y ovario. El modelo BRCAPRO considera estos sucesos como independientes y por lo tanto con una probabilidad que es igual al producto de las probabilidades de cada suceso individual. Por el contrario, el modelo IC considera estas manifestaciones clínicas como entidades individuales con una probabilidad de suceder específica que no es igual al producto de las probabilidades de los sucesos individuales.

Independientemente de la utilidad que puedan tener en una consulta de consejo genético para identificar portadores, hoy en día no podemos considerarlos modelos adecuados de susceptibilidad, pues dos únicos genes de susceptibilidad no explican todo el exceso de riesgo observado en familiares de enfermos. Antoniou y col han desarrollado un modelo genético que pretende reflejar

más fielmente este hecho[15]. El modelo, denominado BOADICEA (del inglés, Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm), incorpora el efecto simultáneo de dos genes de susceptibilidad de alta penetrancia (como los modelos BRCAPRO e IC), pero asume explícitamente que estos genes no pueden explicar por completo la agregación familiar. Para explicar el exceso de riesgo no atribuible a BRCA1 y BRCA2, propone la existencia de varios genes de baja penetrancia con un efecto en el riesgo multiplicativo. Además, el modelo permite incorporar el efecto de genes modificadores que alteran el riesgo en portadores de mutación en BRCA1 y BRCA2. El modelo BOADICEA es superior al modelo BRCAPRO explicando los rasgos epidemiológicos de incidencia de cáncer en familiares de afectos16, pero hasta la fecha no se han publicado estudios que demuestren su utilidad para seleccionar familias en una consulta de consejo genético.

DATOS DE PREVALENCIA

Una tercera alternativa para calcular la probabilidad de ser portador de mutación, consiste simplemente en clasificar la familias en categorías definidas según la historia de cáncer de mama y ovario que presenten, clasificar nuestra familia problema en una de dichas categorías, y asumir que la probabilidad de identificar una mutación en la familia es igual a la frecuencia con que se han encontrado mutaciones en esa determinada categoría de familias. Evidentemente, la utilidad de este método dependerá mucho de lo bien que se ajuste nuestra familia problema a una de las categorías predefinidas y del número de familias analizada previamente en cada categoría.

Siguiendo esta estrategia, Frank y col presentaron en el año 2002 los datos derivados del estudio completo de BRCA1 y BRCA2 realizado por los laboratorios Myriad en 10.000 familias clasificadas en 42 categorías[17]. Los datos se actualizan continuamente y se pueden consultar fácilmente en internet (http://www.myriadtests.com). Existen categorías de familias para las que el tamaño muestral es grande y el dato de prevalencia pueden considerar muy aproximado. Para otras categorías, por el contrario, el número de familias analizado sigue siendo bajo y en consecuencia la estimación de penetrancia imprecisa.

¿QUÉ APROXIMACIÓN DEBEMOS EMPLEAR PARA ESTIMAR LA PROBABILIDAD PRE-TEST?

Hemos visto que existen distintas aproximaciones estadísticas para estimar la probabilidad de pre-test de ser portador. Todas ellas son de uso común hoy en día y en general, cada especialista en cáncer familiar elige alguno de los métodos de forma un tanto arbitraria en función de sus preferencias personales. Para poder establecer criterios más objetivos, en los últimos años se han publicado diversos estudios de validación que comparan distintos modelos[14,18,19]. La Tabla 5 muestra los datos más relevantes de algunos de estos estudios junto a los valores del área bajo la curva ROC, que como ya hemos comentado es una medida de la capacidad discriminadora de cada

Tabla 5. Estimación de la probabilidad pre-test. Comparación de la capacidad discriminadora (ROC) de los distintos modelos existentes

Familias a estudio		Modelos empíricos						Modelos genéticos			Prevalencia		
Historia familiar mínima	N	HCSC	Finlandés	Holandés	U Penn	Myriad I	Myriad II	Manchester	Claus	BRCAPRO	IC	2002	Ref.
3CM/CO	109	0,78	0,73	0,77	0,72	-	-	-	-	-	-	0,74	18
2CM (1<50); 1CO+1CM	258	-	-	-	-	-	0,71	0,77	0,59	0,59	-	-	19
Sin definir	458	0,65	0,72	-	0,78	0,77	-	-	0,75	0,75	0,76	0,71	14

modelo. Estos estudios de validación deben interpretarse con cautela, ya que por un lado el número de familias implicadas es relativamente bajo y, por otro, los criterios clínicos de inclusión de familias en los estudios de validación no se corresponden siempre con aquellos para los que fue desarrollado cada modelo que se pretende validar. Sin embargo, analizados en conjunto, los estudios indican que la capacidad discriminadora que ofrecen es aceptable, sin observarse diferencias significativas entre los distintos modelos.

Aunque la capacidad discriminadora de los modelos sea equivalente, hay diferencias importantes que debemos tener siempre en cuenta. Los modelos genéticos estiman la probabilidad de que un individuo dado sea portador de una mutación. Por lo tanto, dado que los métodos de análisis de mutaciones actuales en el mejor de los casos tienen una sensibilidad del 90%, en una serie determinada de familias esperaríamos detectar un número de mutaciones menor que el predicho por el modelo. Los modelos empíricos, por contra, estiman la probabilidad de que detectemos una mutación en una familia siempre que empleemos un método de detección de mutaciones con sensibilidad equivalente al método usado para desarrollar el modelo. Eso quiere decir que si empleamos un método más sensible podemos detectar más mutaciones de las predichas por el modelo. Por ejemplo, en el desarrollo de los modelos empíricos publicados hasta la fecha no se ha tenido en cuenta la presencia de grandes reordenamientos genéticos, que hoy sabemos que representan alrededor del 10% de todas las mutaciones en BRCA1 en la mayoría de poblaciones[20]. Por tanto, si el análisis de mutaciones que estamos realizando incluye el estudio de este tipo de alteraciones podemos esperar una frecuencia de mutaciones superior a la predicha por los modelos.

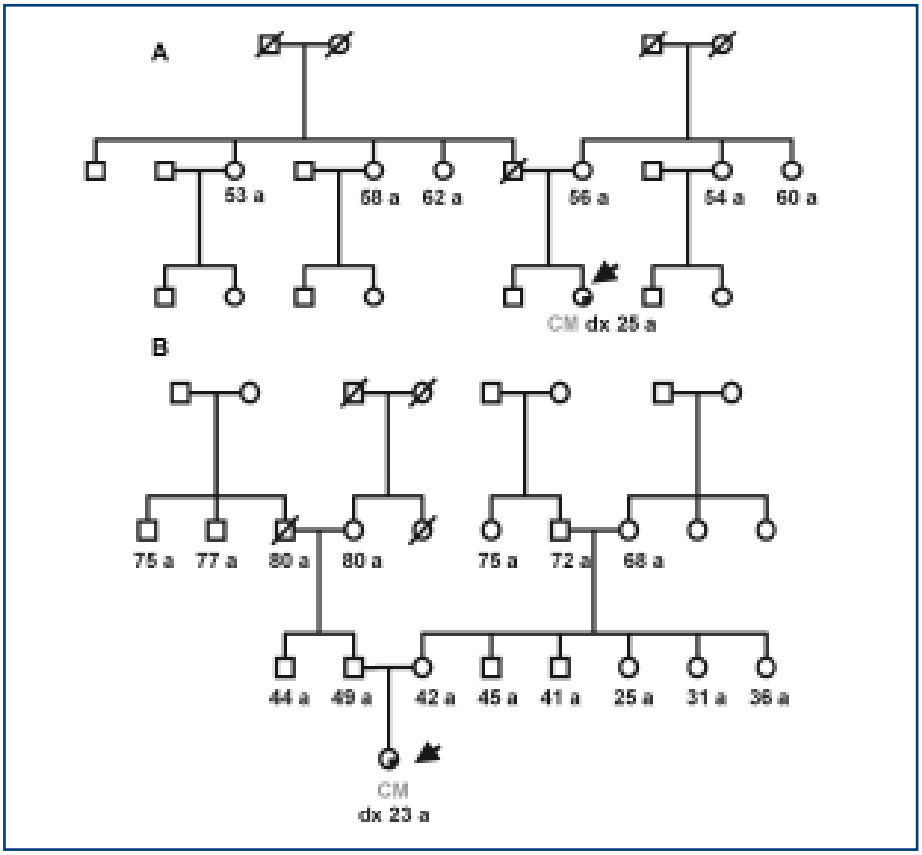
Independientemente de estas consideraciones, lo cierto es que tanto los modelos empíricos como los genéticos tienden a subestimar la frecuencia de mutaciones en familias de bajo riesgo y a sobrestimarlo en familias de riesgo elevado[14].

La principal ventaja de los modelos empíricos es que permiten calcular la probabilidad pre-test de un modo sencillo en el poco tiempo del que normalmente se dispone en una consulta. Sin embargo, también presentan limitaciones. Aunque en la práctica diaria muchas veces no se tiene en cuenta, su utilización está en principio limitada a familias que cumplan unos criterios de selección similares a los de las familias que se emplearon originalmente para desarrollar el modelo (así, por ejemplo, no sería correcto aplicar un modelo empírico desarrollado en familias con al menos 3 casos de cáncer de mama para predecir la probabilidad pre-test en una familia con dos casos de cáncer de mama). Además, es importante tener en cuenta que estos modelos no predicen la probabilidad de que una familia sea portadora de mutación, si no la probabilidad de que se encuentre una mutación en esta familia. En este sentido, también será importante valorar en cada modelo no sólo los criterios clínicos que cumplían las familias utilizadas para derivar el modelo, si no otros parámetros que pueden influir en la probabilidad de encontrar una mutación, como son la sensibilidad del método de análisis y el método de elección del individuo probando de cada familia.

Los modelos empíricos (así como la utilización de datos reales de prevalencia), adolecen de un mismo problema, que es la dificultad para clasificar sin ambigüedades el fenotipo de las familias que nos podemos encontrar en la consulta. Por ejemplo, es muy común en la literatura leer expresiones del tipo "familias con al menos tres miembros afectos de cáncer de mama". ¿Qué se quiere decir con esta expresión? Pensemos en dos familias distintas que acuden a una consulta de consejo genético, cada una con tres casos de cáncer de mama en dos generaciones. En una de las familias las tres únicas mujeres existentes en dos generaciones están diagnosticadas de cáncer de mama, mientras en la otra familia hay tres mujeres afectas y ocho sanas. Los modelos considerarán las dos familias en la misma categoría de riesgo, sin embargo, intuitivamente sospechamos que no se tratas de dos familias equivalentes. Este tipo de ambigüedades a la hora de definir una historia familiar es probablemente la mayor fuente de error.

La utilización de un modelo genético evita la mayoría de los problemas asociados a la ambigüedad en la definición de historia familiar, pero no permite un cálculo manual y se necesita tiempo adicional para introducir correctamente los datos del árbol familiar en un ordenador. Hay que tener en cuenta que un pequeño error en la descripción del pedigrí puede variar sustancialmente la estimación de riesgo que proporcionan estos modelos. Recientemente, Evans y col han estimado que el empleo de modelos de riesgo asistidos por ordenador multiplica por 30 el tiempo requerido para la estimación de riesgo[19]. Por otro lado, para que los modelos genéticos proporcionen estimaciones de riesgo realistas, se necesitan datos epidemiológicos de la población problema que no siempre son conocidos. Así, el modelo BRAPRO necesita datos de prevalencia y penetrancia de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en la población de estudio, y la utilización de modelos más

Figura 3. Información suministrada por el pedigrí. Para poder estimar adecuadamente la probabilidad pre-test de que una familia sea portadora de mutación, el pedigrí debe ser informativo. Sin embargo, debido a la naturaleza de los síndromes mama/ovario, muchos elementos de un pedigrí no son informativos (en especial los hombres sanos y las mujeres sanas jóvenes). Este elemento de incertidumbre no está tratado adecuadamente en los modelos predictivos actuales. En la figura mostramos el caso de dos mujeres con cáncer de mama a edades muy tempranas que acuden a la consulta de consejo genético. Los modelos actuales (y en especial los modelos empíricos) predicen una probabilidad pre-test de ser portador idéntica en ambos casos. Sin embargo, hay importantes diferencias entre los dos pedigrís. El pedigrí A puede considerarse informativo, pues por ambas ramas existe un número alto de mujeres a edades relativamente avanzadas. El caso índice no tiene antecedentes familiares aunque podía tenerlos. El caso B es bien distinto. Por la rama materna hay varias tías sanas, pero a edades jóvenes y por lo tanto poco informativas. Por otro lado, por la rama paterna sólo hay hombres. Por lo tanto, el caso índice no tiene antecedentes pero tampoco tenía posibilidad de tenerlos. El pedigrí B es poco informativo. No se detectó mutación patogénica en el caso A, y sin embargo sí se detectó en el caso B. Un modelo que tuviera en cuenta el "grado de información" de cada pedigrí habría asignado probabilidades pre-test distintas en las dos familias



sofisticados, como el modelo BODICEA, requeriría de datos epidemiológicos referidos a genes que ni siquiera están bien caracterizados.

Existen por supuesto problemas comunes a la utilización de cualquier método de estimación de riesgo en cáncer de mama/ovario. Quizás el más importante sea el que se refiere al grado de información que suministra una historia familiar. El grado de información variará en función del número de mujeres y hombres presentes en cada pedigrí (los hombres en general serán sanos y no informativos), así como de las edades de las mujeres sanas (las mujeres sanas por debajo de los 40 años no son informativas, pues incluso siendo portadoras de una mutación, lo normal es que a esas edades no hayan manifestado la enfermedad). Cuanto mayor sea el grado de información suministrado por un pedigrí, mayor será la precisión con la que podremos estimar el riesgo (independientemente del método que elijamos). Sin embargo, hoy en día no sabemos cuantificar adecuadamente el grado de información de un pedigrí. En la Figura 3 se ilustra con un ejemplo este problema.

Los modelos genéticos actuales asumen explícitamente (y los modelos empíricos de forma implícita) que todas las posibles mutaciones localizadas en cada gen de susceptibilidad tienen la misma penetrancia, una suposición que no parece muy realista. De hecho, cada vez hay más evidencias que apuntan en la dirección contraria, como se comentará posteriormente. Este hecho puede comprometer seriamente la utilidad de los modelos actuales en poblaciones donde exista un importante efecto fundador.

En resumen, debemos ser conscientes de las ventajas, inconvenientes y limitaciones de cada una de las aproximaciones, sin poder afirmar de ninguna que sea superior o más recomendable que otras. Muy al contrario, en la mayoría de casos distintas aproximaciones pueden ser complementarias.

PENETRANCIA ASOCIADA A BRCA1 Y BRCA2

Las primeras estimaciones de penetrancia se realizaron en familias que se habían empleado para identificar los genes BRCA1 y BRCA2 por análisis de ligamiento[21]. Lógicamente, estas familias presentaban una carga de cáncer de mama y ovario muy elevado y daban unas estimaciones de penetrancia muy elevadas (Tablas 6 y 7). Estos estudios siguen considerándose de referencia a la hora de estimar el riesgo y sin embargo numerosos estudios posteriores, realizados bien en familias que acudían a una consulta de cáncer familiar o en la población general, han demostrado que estas primeras estimaciones, probablemente debido al sesgo en la selección de familias, sobrestimaban la penetrancia.

Tabla 6. Penetrancia (riego acumulado) asociada a mutaciones germinales en *BRCA1*, según diversos estudios

Selección de familias	Penetrancia CM %(95%IC)		Penetrancia CO %(95%IC)		Referencia
	50 años	70 años	50 años	70 años	
Familias de alto riesgo	73(49-87)	87(72-95)	29(16-40)	44(28-56)	21
Estudio poblacional	32(2-62)	47(5-82)	11(1-74)	36(4-99)	30
Estudio poblacional	13	30	5	15	26
Estudio poblacional	39	71	21	46	31
Consulta cáncer familiar	34(17-60)	50 (26-82)	21(8-47)	68(36-94)	32
Consulta cáncer familiar	27(20-34)	39(27-52)	14(7-22)	43(21-66)	13
Consulta cáncer familiar	30	58	17	.58	33
Metanalisis	38(30-43)	65 (51-75)	12(6-18)	39(22-51)	34

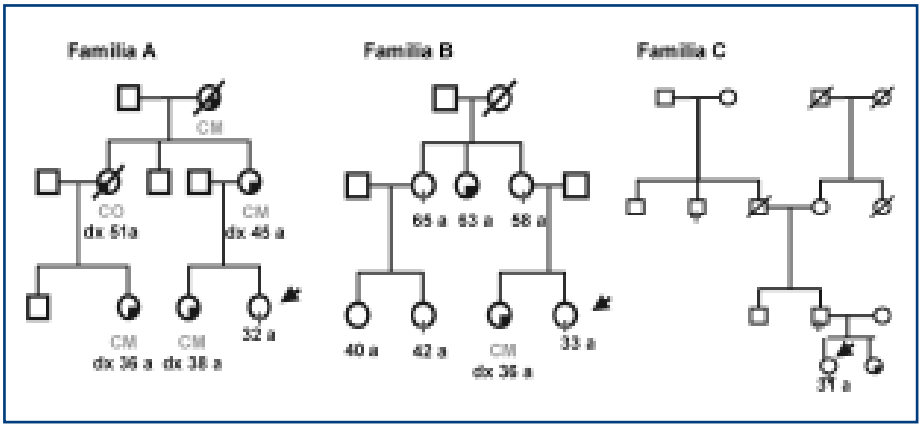
Algunos de los estudios más relevantes se resumen en las Tablas 6 y 7.

En general, los estudios realizados a partir de familias de múltiples casos darán estimaciones de penetrancia más elevadas que los realizados en familias menos seleccionadas (que son precisamente las familias más frecuentes en una consulta de consejo genético). Lógicamente, las estimaciones de penetrancia más bajas se dan en estudios poblacionales, aunque es importante tener en cuenta que, por razones metodológicas, estos estudios se restringen al análisis de mutaciones recurrentes en la población de estudio, y por lo tanto pueden estar reflejando un riesgo asociado exclusivamente a esas mutaciones.

Tabla 7. Penetrancia (riesgo acumulado) asociada a mutaciones germinales en *BRCA2*, según diversos estudios

Selección de familias	Penetrancia CM %(95%IC)		Penetrancia CO %(95%IC)		Referencia
	50 años	70 años	50 años	70 años	
Familias de alto riesgo	28(9-44)	84(43-95)	4(0-10)	27(0-47)	21
Estudio poblacional	18(2-32)	56(5-80)	3(0-19)	10(1-55)	30
Estudio poblacional	4	9	2	5	26
Estudio poblacional	34	74	2	12	31
Consulta cáncer familiar	19	71	1	31	32
Consulta cáncer familiar	26(18-34)	44(29-58)	3(0-7)	15(4-26)	13
Metanalisis	15(10-21)	43(32-52)	2(0-5)	10(4-16)	34

Figura 4. Importancia de la historia familiar en la estimación de riesgo en portadores.
La estimación de riesgo no es independiente de la historia familiar. La figura muestra tres familias con mutación patogénica en BRCA1. Se señalan tres mujeres sanas portadoras a las que debemos asesorar. Para ello, lo primero es realizar una estimación de riesgo. La historia familiar A sugiere alto riesgo. Las estimaciones de penetrancia en familias con estos antecedentes así lo confirman. La familia B presenta una historia de bajo riesgo y, de hecho, como se puede observar, se han detectado varias portadoras sanas a edades avanzadas. Es razonable estimar que el riesgo de desarrollar cáncer en la portadora sana de la familia A es superior al de la portadora sana de la familia B. Sin embargo, no contamos con herramientas estadísticas adecuadas para cuantificar la diferencia. Probablemente, en la estimación del riesgo interviene factores genéticos (naturaleza particular de la mutación e influencia de genes modificadores) y factores ambientales que hoy no son bien comprendidos. Las familias A y B, con presencia de numerosas mujeres, tiene historias familiares informativas. La familia C introduce una complicación añadida. La mutación se ha transmitido por vía paterna. En esta rama de las familias no hay mujeres. La historia no suministraba información que permitiera estimar adecuadamente la probabilidad de ser portador, y por la misma razón tampoco suministra información para estimar el riesgo asociado en la portadora sana



Está claro que las distintas aproximaciones estadísticas empleadas para estimar la penetrancia introducen distintos sesgos con importantes consecuencias en el resultado del análisis[22]. Sin embargo, es posible que las diferencias en las estimaciones penetrancia entre estudios, más allá de los problemas metodológicos, respondan en parte a una realidad biológica. En este sentido, es oportuno señalar que, por un lado, se ha demostrado que distintas mutaciones patogénicas en BRCA1 pueden conferir riesgos distintos[23]. Por otro lado, se han descrito variantes génicas[24] y factores ambientales[25] que modifican el riesgo asociado a las mutaciones patogénicas en BRCA1 y BRCA2.

En resumen, debemos tener muy claro que la identificación de una mutación no es sinónimo de una buena estimación de riesgo. La incertidumbre en la estimación de riesgo es lo suficientemente amplia como para tener implicaciones prácticas en el manejo de la personas en cuestión. Pensemos cuan distintas pueden ser las medidas de seguimiento (o profilaxis) que vamos a proponer a una mujer portadora de mutación en función de que estimemos un riesgo de desarrollar cáncer a los 50 años del 73%[21] o del 4%[26].

Probablemente, para estimar la probabilidad de desarrollar la enfermedad en nuestro portador problema, lo más correcto sea valorar cuidadosamente qué estudios existentes se ajustan mejor a las características de nuestra familia problema y realizar estimaciones de riesgo a partir de los mismos. Tan incorrecto será aplicar las estimaciones de riesgo de Ford y col a una familia de bajo riesgo como aplicar estimaciones derivadas de estudios poblacionales a un familia con múltiples casos. La Figura 4 muestra ejemplos de la importancia que la historia familiar tiene en la estimación de riesgo en portadores.

RESUMEN

1. El test genético en BRCA1 y BRCA2 no se puede recomendar indiscriminadamente. Uno de los factores determinantes a la hora de recomendar el estudio es la probabilidad pre-test de ser portador de mutación.
2. En la actualidad, los modelos que estiman la probabilidad pre-test se basan fundamentalmente en la historia personal y familiar de cáncer de mama y ovario.
3. Existen tres aproximaciones para estimar la probabilidad pre-test: las tablas de prevalencia, los modelos empíricos y los modelos genéticos.
4. Ninguna de estas aproximaciones puede considerarse superior, pero distintas aproximaciones se pueden ajustar mejor a las características particulares de una familia determinada.
5. Independientemente de la aproximación que empleemos, debemos tener en cuenta que no todos los árboles familiares son igualmente informativos. Las estimaciones pre-test no podrán ser precisas si el árbol familiar es poco informativo.
6. La identificación de una mutación en *BRCA1* o *BRCA2* no implica necesariamente una buena estimación de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtignian S et al, A strong candidate for the breast cancer and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 266:66-71
2. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal L, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 to chromosome 13q12 (1995) Science265:2088-90
3. Ang P and Garber JE. Genetic Susceptibility for Breast Cancer-Risk Assessment and Counseling. Sem. Oncol 2001;28(4):419-33
4. Couch FJ, DeShano ML, Blakwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. N Engl J Med 1997; 336(20):1409-15
5. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, McBride C, Gupte J, Rubano T et al. BRCA1 Sequence analysis in Women at High Risk for Susceptibility Mutations. JAMA 1997; 278(15):1242-50
6. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Berhardt B et al. Sequence Analysis of BRCA1 and BRCA2: Correlation of Mutations with Famiy History and Ovarian Cancer Risk. J Med Genet 1998; 16(7):2417-25
7. de la Hoya, Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Pérez-Segura P et al. Association between BRCA1 and BRCA2 Mutations and Cancer Phenotype in Spanish Breast/Ovarian Cancer Families: Implications for Genetic Testing Int J Cancer 2002; 97:466-71
8. Palacios J, Honrado E, Osorio A, Cazorla A, Sarrio D, Barroso A et al. Phenotypic characterization of BRCA1 and BRCA2 tumors based in a tissue microarray study with 37 immunohistochemical markers. Breast Cancer Res Treat 2005; 90(1):5-14
9. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks od BRCAness in Sporadic Cancers Nat Rev Cancer 2004; 4:814-19
10. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study Am J Hum Genet 1991; 48:232-42
11. Claus EB, Rish N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. Cancer 1994; 73:643-51
12. Parmigiani G, Bery DA and Aguilar O. Determining Carrier Probabilities for Breast Cancer-Susceptibility Genes BRCA1 and BRCA2 Am J Hum Genet 1998; 62:148-58
13. Marroni F, Aretini P, D'Andrea E, Caligo MA, Cortesi L, Viel A et al. Penetrance of breast and ovarian cancer in a large series of families tested for BRCA1/2 mutations. Eur J Hum Genet 2004; 12(11):899-906
14. Marroni F, Aretini P, D'Andrea E, Caligo MA, Cortesi L, Viel A et al. Evaluation of widely used models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations J Med Genet 2004; 41:278-85
15. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, Day NE, Stratton MR, Peto J et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. Br J Cancer 2002; 86(1):76-83
16. Antoniou AC, Pharoah PPD, Smith P and Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. Br J Cancer 2004; 91:1580-90
17. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulik M, Ward BE, Lingenfelter B et al. Clinical Characteristics of Individuals UIT Germline Mutations in BRCA1 and BRCA2: Analysis of 10.000 Individuals. J Clin Oncol 2002; 20(6):1480-90
18. de la Hoya M, Díez O, Pérez-Segura P, Godino J, Fernandez JM, Sanz J et al. Pre-test prediction models of BRCA1 or BRCA2 mutation in breast/ovarian families attending familial cancer clinics. J Med Gent 2003; 40:503-10
19. Evans DG, Eccles DM, Rahman N, Young K, Bulman M, Amir E et al. A new scoring system for the chance of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. J Med Genet 2005; 41:474-80
20. Mazoyer S. Genomic Rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes. Human Mutation 2005; 25:415-22
21. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1998; 62(3):676-89

22. Begg CB. On the use of familial aggregation in population-based case probands for calculating penetrance. J Natl Cancer Inst 2002; 21;94(16):1221-6

23. Gorski B, Menkiszak J, Gronwald J A protein truncating BRCA1 allele with a low penetrance of breast cancer. J Med Genet 2004;41(12):e130

24. Wang WW, Spurdle AB, Kolachana P, Bove B, Modan B, Ebbers SM et al. A single nucleotide polymorphism in the 5' untranslated region of RAD51 and risk of cancer among BRCA1/2 mutation carriers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10(9):955-60

25. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. Nat Rev Cancer 2002; 2(2):113-23

26. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. Am J Hum Genet 2001; 68(3):700-10

27. Vahteristo P, Eerola H, Tamminen A, Karvinen P, Eerola H, Eklund C et al. A probability model for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and breast-ovarian cancer families. British J Cancer 2001; 84(5):704-08

28. Peelen T. Tesis Doctoral. Facultad de Biología. Universidad de Leiden. Año 2000

29. Apicella C. Andrews L, Hodgson SV, Fisher SA, Lewis CM, Solomon E et al. Log odds of carrying an Ancestral Mutation in BRCA1 or BRCA2 for a Defined personal and family history in an Ashenazi woman (LAMBA). Breast Cancer Res. 2003; 5:R206-R216

30. Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Br J Cancer 2000; 83(10):1301-8

31. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003; 302(5645):643-6

32. Antoniou AC, Gayther SA, Stratton JF. Risk models for familial ovarian and breast cancer. Genet Epidemiol 2000; 18(2):173-90

33. Heimdal K, Maehle L, Apold J, Pedersen JC, Moller P. The Norwegian founder mutations in BRCA1: high penetrance confirmed in an incident cancer series and differences observed in the risk of ovarian cancer. Eur J Cancer 2003; 39(15):2205-13

34. Antoniou AC, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72(5):1117-30

ONCOGENES Y GENES SUPRESORES

Raquel Salazar Sáez[1,2], Eva María Sánchez Tapia[2]
y Rogelio González Sarmiento[2,3]
[1]Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Salamanca
[2]Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. Salamanca
[3]Unidad de Medicina Molecular-Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca

Estudios epidemiológicos muestran que, salvo excepciones, antes de que una célula normal se transforme en célula cancerosa son necesarios al menos cuatro o cinco cambios en genes que codifican proteínas implicadas en el control de la proliferación y diferenciación celular, y que estas alteraciones aparecen de manera secuencial a lo largo del tiempo. Los cambios en la secuencia del ADN se denominan mutaciones. Dado que se ha estimado que la posibilidad de que una célula somática sufra tres mutaciones a lo largo de su vida es de una por cada 100 individuos vivos y que la posibilidad de que se acumulen cuatro mutaciones en una misma célula es mucho menor que la incidencia de cánceres detectada, todo parece indicar que las alteraciones genéticas iniciales que transforman una célula normal hacen que éstas sufran una selección positiva. De acuerdo con este modelo, las primeras mutaciones hacen que las células crezcan más rápidamente que sus vecinas o que vivan durante un periodo más prolongado, como resultado de lo cual aparece una población de células portadoras de las mismas alteraciones genéticas que denominamos clona tumoral. La sucesiva acumulación de mutaciones hace que vayan apareciendo nuevos clones tumorales, con nuevas alteraciones genéticas, que tienen ventajas proliferativas sobre los que tienen menos alteraciones genéticas que son sustituidos de manera paulatina. De esta manera, la clona tumoral va acumulando mutaciones somáticas que le confieren, no sólo la capacidad de proliferar indiscriminadamente, sino también de metastatizar y adquirir resistencia a las drogas empleadas para tratar la enfermedad.

La acumulación de nuevas mutaciones en las células tumorales puede ser consecuencia de que el tejido esté expuesto de manera continuada a agentes mutágenos, a que haya un defecto en los mecanismos reparadores del ADN secundarios a alteraciones en los genes encargados de controlar este proceso o que haya un defecto en la capacidad de reconocer y responder al daño genético[1].

La mayoría de las mutaciones responsables de la aparición de células cancerosas tienen lugar en células somáticas, no obstante, la existencia de cánceres en los que se demuestra una predisposición hereditaria a padecerlos, pone de manifiesto que mutaciones en las células germinales también están implicadas en el desarrollo del cáncer, pudiendo contribuir bien directamente, a través de mutaciones que se transmiten de padres a hijos y que son compensadas por la existencia de un alelo normal, como ocurre en el caso del retinoblastoma, o bien porque las mutaciones heredadas se producen en genes que intervienen en la corrección de errores de replicación del ADN y se favorece la acumulación de mutaciones, como es el caso del cáncer de colon hereditario no polipósico.

ONCOGENES

Los primeros genes implicados en el desarrollo de los tumores que se describieron fueron denominados oncogenes, y su descubrimiento se produjo al estudiar los virus que producían tumores en animales. La mayoría de los virus ADN producen tumores tras un periodo largo de latencia, mientras que los virus RNA lo hacen tras un periodo corto. El primer virus capaz de producir tumores fue descrito por Peyton Rous en 1911 y producía sarcomas en pollos. En los años siguientes, se han descrito hasta una cincuentena de nuevos virus que producen diferentes tipos de tumores en distintas especies animales. Aunque los virus RNA pueden inducir cáncer en primates, no se ha encontrado ninguna conexión entre estos virus y la aparición de cáncer en humanos con la excepción de los virus HTLV-1 y VIH. El estudio de los retrovirus oncogénicos permitió descubrir que su genoma incluía secuencias que no existían en los virus normales. A estos genes víricos capaces de inducir tumores se les denominó oncogenes retrovirales.

Estudios de hibridación mostraron que las secuencias oncogénicas de los retrovirus se encontraban en las células somáticas normales, de donde eran secuestradas por los retrovirus en el curso del proceso de replicación de virus no tumorigénicos, concluyéndose que los oncogenes retrovíricos eran genes mutados procedentes de células somáticas. A los oncogenes de los retrovirus se les denominó con un nombre precedido por la letra v- (por ejemplo, *v-sis*), mientras que a los genes

no transformantes presentes en las células somáticas, también denominados protooncogenes, se les denominó precedidos por la letra c- (por ejemplo, *c-sis*); la mayoría de estos genes están implicados en la regulación de la proliferación y diferenciación celular.

Aunque los primeros protooncogenes se descubrieron por homología con oncogenes retrovíricos, posteriormente se han descrito nuevos protooncogenes que no forman parte del genoma de retrovirus oncogénicos, principalmente por estar implicados en traslocaciones cromosómicas.

Los protoncogenes están presentes en todas las células del organismo y son imprescindibles para el crecimiento, proliferación y supervivencia de las células no tumorales. Cuando uno de los alelos de estos genes se altera como consecuencia de una mutación puntual, deleción, inserción, amplificación, traslocación cromosómica, etc., se produce bien un incremento de la función de la proteína mutada o la generación de proteínas mutadas con funciones diferentes y, como consecuencia, se altera la vía metabólica en la que están implicadas, produciéndose una desregulación de los mecanismos normales de proliferación, diferenciación y supervivencia celular que favorece la aparición de tumores. El hecho de que sea suficiente la alteración de uno de los dos alelos de los protooncogenes hace que las alteraciones de estos genes sean consideradas dominantes[2].

Estudios epidemiológicos y moleculares han demostrado que algunos virus ADN también están asociados con el desarrollo del cáncer, como en el caso del papilomavirus y el cáncer de cuello uterino, el virus de Epstein Barr y el carcinoma de orofaringe, etc. Experimentos realizados en cultivos celulares con estos virus han puesto de manifiesto que, tras la infección, los virus ADN estimulan la síntesis del ADN de la célula hospedadora con el fin de activarla y favorecer su propia replicación. Para ello, los virus ADN codifican genes cuyas proteínas activan otros genes que son claves para el desarrollo de la transformación tumoral al interaccionar con proteínas codificadas por otros genes de las células infectadas. Así, se demostró que uno de los genes del virus SV40 interaccionaba con una proteína presente en el núcleo de las células denominada p53 y que esta interacción era responsable de la aparición del fenotipo tumoral.

El descubrimiento de los oncogenes y protooncogenes supuso un importante avance en el conocimiento de las bases moleculares del cáncer; sin embargo, no todos los tumores presentan alteraciones en estos genes y, en general, los tumores hereditarios no tienen alteraciones en los protooncogenes.

La secuencia de acontecimientos característicos de la proliferación de las células normales se da en los siguientes pasos:

1. El crecimiento celular comienza por la unión de un factor de crecimiento a su receptor específico en la membrana celular.
2. Activación transitoria y limitada del receptor del factor de crecimiento, que a su vez activa a varias proteínas transductoras de señales existente en la capa interna de la membrana plasmática.
3. Transmisión por el citosol de la señal traducida hasta que llega al núcleo, por el segundo mensajero.
4. Inducción y activación de los factores reguladores, los sistemas de transducción anteriores trasladan la información al núcleo donde la expresión de los genes es regulada a nivel de la transcripción, y cuyo papel es esencial para controlar el crecimiento celular[3].

Los oncogenes y las oncoproteínas pueden agruparse así, según el papel que desempeñen en la cascada de transducción de señales y en la regulación del ciclo celular. Según esto, dentro de sus principales productos podemos encontrar:

ONCOGENES RELACIONADOS CON FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento actúan uniéndose a receptores de membrana celular que a su vez interaccionan con proteínas que traducen y amplifican un estímulo en el interior de la célula. El primer oncogén de este tipo conocido fue *sis* que corresponde al factor de crecimiento de plaquetas tipo B (PDGF-B). Constituye uno de los factores de crecimiento mayoritario de la sangre en humanos y es un potente mitógeno de células del tejido conectivo y células gliales en cultivo[4].

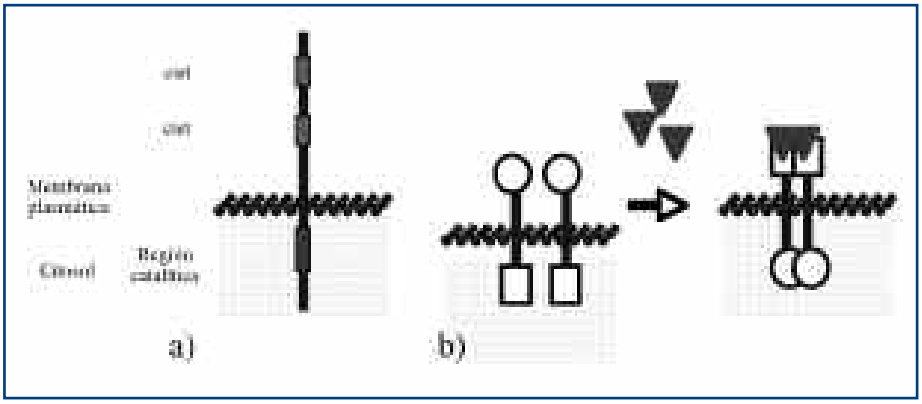
RECEPTORES DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

Son proteínas transmembranales, con un ligando de unión situado fuera de la célula y un dominio intracitoplasmático formado por tirosina quinasa. La actividad quinasa sufre una activación transitoria cuando el receptor capta su factor de crecimiento específico, a lo que sigue rápido la dimerización del receptor y la fosforilación de la tirosina de varios sustratos que forman parte de la cascada de señalización. En su función anormal las versiones oncogénicas de estos receptores sufren dimerización y activación persistente sin necesidad de unirse al factor de crecimiento correspondiente; de esta forma el receptor alterado libera hacia la célula continuas señales que estimulan la mitosis. Dentro de este grupo se encuentran los receptores *erb B* y *ret*, de los que comentaremos brevemente sus características dada su importancia en Oncología.

ONCOGEN ErbB2 (HER2/neu)

El gen *neu* se localiza en el cromosoma 17 y codifica una glicoproteína transmembrana de 185 KDa que se denomina p185neu, HER2, HER2/*neu* o erbB2. Este oncogén pertenece al grupo de receptores del factor de crecimiento epidérmico con actividad quinasa de tirosinas. Posee tres

Figura 1. a) Representación del receptor erbB2; posee dos regiones ricos en cisteína en el dominio extracelular. b) Modelo de dimerización y activación del receptor; activación del receptor por unión del ligando monomérico y originando un cambio conformacional tanto en la región extracelular como en la intracelular. El receptor se dimeriza por autofosforilación produciendo una cascada de señales



dominios estructurales: externo, transmembrana y citoplasmático. Hay dos regiones ricas en cisteína en el dominio extracelular y la función de fosforilación de tirosinas reside en el dominio citoplasmático.

Con la llegada del ligando (factor de crecimiento epidérmico), se produce un cambio conformacional y su fosforilación, así como la liberación de los factores reguladores que podrían representar sustratos y que se encuentran unidos a la forma inactiva del dominio catalítico, citoplasmático[5,6] (Figura 1).

Aproximadamente entre el 20-30% de los cánceres de mama tienen amplificado o sobreexpresado el oncogén *erbB2*. La determinación de la sobreexpresión de *erbB2* se realiza mediante múltiples procedimientos. Entre ellos se encuentran la inmunohistoquímica, la hibridación *in situ* con fluorescencia, la hibridación genómica comparada, la hibridación por Southern y la hibridación por dot-blot.

Como en otros receptores de superficie celular, la forma soluble del dominio extracelular de p185 $^{HER2/neu}$, se puede desprender de la superficie de las células tumorales y detectarse en el suero mediante pruebas basadas en la técnica de ELISA.

Parece que la amplificación del gen y, en consecuencia, la sobreexpresión de su proteína, puede contribuir a la transformación celular y a la carcinogénesis, así como a la progresión tumoral. También parece jugar un papel importante en las metástasis dado que existe una incidencia aumentada de metástasis viscerales y de micrometástasis en médula ósea en pacientes que lo sobreexpresan. Muchos estudios han mostrado asociación entre la sobreexpresión de erbB2 y otros factores pronósticos adversos como aneuploidía, incremento de la fase S, proliferación celular rápida, bajo contenido de receptores de estrógenos y progesterona, estadios avanzados, número de ganglios metastásicos afectados y alto grado histológico. La recaída temprana del cáncer de mama, así como la muerte ocasionada por la enfermedad, están relacionadas con su sobreexpresión en tumores de mama sin afectación ganglionar. En los tumores con afectación ganglionar, también parece que la sobreexpresión de erbB2 predice una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global más corta.

La sobreexpresión o amplificación del gen *erbB2*, no sólo tiene utilidad clínica como marcador pronóstico, sino también tiene utilidad clínica en la selección de pacientes para tratamiento sistémico con quimioterapia o tratamiento hormonal.

ONCOGEN RET

El oncogén RET pertenece al subgrupo de receptores transmembrana con actividad tirosin kinasa. Está implicado en el desarrollo de múltiples enfermedades neuroendocrinas humanas. Se considera el único oncogén que se puede heredar con una alteración en una de sus copias produciendo el síndrome MEN de tipo 2A y 2B (neoplasia endocrina múltiple) y carcinoma medular de tiroides familiar que pueden predisponer a desarrollar distintos tipos de tumores endocrinos. La alteración del gen *RET* en la línea germinal mediante mutaciones de tipo *missense* o *non-sense* producen la enfermedad de Hirschsprung. La activación del gen *RET* mediante reordenamientos somáticos con otros genes producen cáncer papilar de tiroides en población general.

El gen *RET* ocupa 80 kilobases de ADN y posee 21 exones. La proteína normal posee un dominio extracelular y de unión al ligando en cuyo interior hay una región rica en cisteína y con afinidad por el calcio; la región transmembrana conecta la región externa con el dominio intracelular, donde se encuentran dos regiones con actividad quinasa sobre tirosinas.

La proteína RET es uno de los componentes del receptor para el factor neurotrófico derivado de la glía o GDNF *(Glial-cell-line-Derived Neurothrophic Factor).* Éste es un factor esencial para el desarrollo del riñón y el sistema nervioso entérico, siendo además capaz de mantener la supervivencia de neuronas dopaminérgicas del sistema nervioso central y de algunas neuronas motoras del periférico[7,8,9].

PROTEÍNAS CITOPLASMÁTICAS TRANSMISORAS DE SEÑALES

Se han encontrado varios ejemplos de oncoproteínas con funciones similares a las de las proteínas citoplasmáticas normales que intervienen en la transducción de señales, una de ellas es la oncoproteína ras. La mayoría de estas proteínas se encuentran estratégicamente situadas en la parte interna de la membrana plasmática, donde reciben las señales procedentes del exterior de la célula (ej. mediante la activación de los receptores de factores de crecimiento) y la transmiten al núcleo celular. Una mutación puntual del gen *ras* es la anomalía más frecuente de los oncogenes dominantes identificados en los tumores humanos. La frecuencia de estas mutaciones varía de unos tumores a otros, pero en algunos tipos es muy alta, por ejemplo en el 90% de los adenocarcinomas pancreáticos y de los colangiocarcinomas; en un 50% de los carcinomas de colon, endometrio y tiroides, y en el 30% de los adenocarcinomas de pulmón y de las leucemias mieloides[10].

La proteína codificada por el gen *ras* juega un importante papel en la mitogénesis inducida por los factores de crecimiento. Las proteínas ras normales oscilan entre una forma activada de transmisión de señales y un estado inactivo, en este último estado las proteínas captan difosfato de guanosina (GDP). Cuando la célula es estimulada por los factores de crecimiento, ras se activa intercambiando GDP por GTP; esta activación provoca a su vez una excitación de la vía MAP cinasa. Las MAP cinasas activadas tienen como dianas a factores nucleares de transcripción, por lo que estimulan mitogénesis. En las células normales, el estado de activación de la proteína ras es transitorio porque su actividad intrínseca GTPasa hidroliza GTP, convirtiéndose en GDP, lo que determina que ras recupere su estado inactivo. Gran importancia tienen en este proceso las proteínas activadoras de la GTPasa (llamadas GAP o PAG) que determinan una espectacular aceleración de la actividad GTPasa intrínseca de las proteínas ras normales.

Las proteínas ras mutantes se unen a la GAP, pero esta unión no estimula la actividad de la GTPasa, por lo tanto, las proteínas mutantes están siempre activadas debido a una incapacidad para hidrolizar el GTP, lo que induce una estimulación continua de las células mediante la transmisión de las señales promotoras del crecimiento al núcleo[11].

La activación por mutaciones de *Ras* promueve la oncogénesis por múltiples procesos celulares, como la expresión de genes, la progresión en el ciclo celular, la proliferación celular, supervivencia de la célula, y migración celular. Las rutas de señalización de Ras son bien conocidas en la iniciación tumoral, pero se conoce en menor medida su contribución a la invasión y metástasis[12].

ONCOPROTEÍNAS DE UNIÓN AL ADN

La replicación del ADN está regulada por una familia de genes cuyos productos se encuentran en el núcleo, donde controlan la transcripción de los genes relacionados con el crecimiento. Los

factores de transcripción contienen secuencias específicas de aminoácidos que les permiten unirse al ADN o dimerizar sus enlaces.

En el núcleo se han localizado oncoproteínas, productos de los oncogenes *myc, myb, jun* y *fos*, los cuales son genes de respuesta temprana a una estimulación por factores de transcripción. De ellos el gen *myc* es el que con mayor frecuencia está implicado en tumores humanos[13].

El protooncogen *c-myc* se expresa prácticamente en casi todas las células eucarióticas y pertenece a los genes de respuesta de crecimiento precoz, genes que se activan rápidamente cuando las células en reposo reciben la señal que promueve su división. En contraste con la expresión regulada de c-myc durante la proliferación celular normal, las versiones oncogénicas se expresan de forma persistente, o incluso, en algunos casos, con expresión excesiva de la proteína myc; esto puede conducir a una transcripción continua de genes diana críticos y, posiblemente, a la transformación neoplásica.

Se conoce que myc no sólo controla el crecimiento celular, también puede dirigir la muerte celular mediante la apoptosis. Por lo tanto, cuando la activación del gen se produce en ausencia de señales de supervivencia (factores de crecimiento) las células sufren apoptosis[14].

El progreso llevado a cabo en los últimos 10 años en materia biológica, genética y biotecnológica ha llevado al desarrollo de nuevos diseños en fármacos contra el cáncer. Se ha producido un cambio entre agentes citotóxicos no específicos a fármacos basados en nuevas dianas moleculares. El mecanismo se diseña para actuar en dianas moleculares y celulares que están implicadas en la formación, crecimiento y progresión de los tumores humanos. Estos agentes serán más selectivos con células tumorales que con células normales, por lo que tendrán mayor actividad antitumoral y menor toxicidad. Dentro de estas terapias moleculares basadas en los oncogenes, se encuentran el trastuzumab, (Herceptin®), imatinib (Gleevec®) y gefinitib (Iressa®). La última década ha sido muy importante en el descubrimiento de nuevos oncogenes y rutas de señalización en la transcripción como dianas moleculares potenciales para el tratamiento contra el cáncer[15]. Los diferentes oncogenes distribuidos en los 4 subgrupos están recogidos en la Tabla 1.

GENES SUPRESORES DE TUMORES

Los tumores pueden desarrollarse como consecuencia de alteraciones en genes que estimulan la proliferación celular, como es el caso de los protooncogenes, pero también pueden ser el resultado de la pérdida de función de genes que codifican proteínas que frenan la proliferación celular. Los

Tabla 1. Clasificación de Oncogenes por localización nuclear y función

GRUPO 1	**FACTORES DE CRECIMIENTO**
sis	FCdP (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)
int-2	FCF (factor de crecimiento de fibroblastos)
hst	FCF
fgf-5	FCF
int-1	Factor de crecimiento embrionario
GRUPO 2	**RECEPTORES**
erb B	rFCE (receptor del factor de crecimiento epidérmico con actividad quinasa de tirosinas)
neu	Proteína afín a receptor con actividad quinasa de tirosinas
sea	Proteína afín a receptor con actividad quinasa de tirosinas
ret	Proteína afín a receptor con actividad quinasa de tirosinas
trk	Receptor con actividad quinasa de tirosinas
met	Afín al rFCE con actividad quinasa de tirosinas
ros	Proteína afín a receptor, asociado a membrana y con actividad quinasa de tirosinas
kit	Receptor de células troncales con actividad quinasa de tirosinas
mas	Receptor en forma de serpentín de la angiotensina
5HT1c	Receptor en serpentín de la serotonina
erb A	Receptor nuclear de la hormona tiroidea
GRUPO 3	**PROTEÍNAS CITOPLASMÁTICAS TRANSMISORAS DE SEÑALES**
src	Quinasa de tirosinas en el citoplasma
yes	Quinasa de tirosinas en el citoplasma
fgr	Quinasa de tirosinas en el citoplasma, asociado a membrana
lck	Quinasa de tirosinas en el citoplasma, asociado a membrana
fyn	Quinasa de tirosinas en células T
abl	Quinasa de tirosinas en el citoplasma
fes	Quinasa de tirosinas en el citoplasma
N-ras, H-ras, K.ras	Proteína G, con actividad GTPásica
Raf	Quinasa de serina/treonina en el citoplasma
Quinasa C	Quinasa de serina/treonina en el citoplasma
Mos	Quinasa de serina/treonina en el citoplasma
pim	Quinasa de serina/treonina en el citoplasma
GRUPO 4	**ONCOPROTEÍNAS DE UNIÓN AL ADN**
erb A	Receptor de la hormona tiroidea
fos y jun	Forman el factor AP1
myc, L-myc, N-myc	Unión a secuencias específicas del ADN
ets-1	Unión a secuencias específicas del ADN
myb	Unión a secuencias específicas del ADN
rel	Factor relacionado con NK-kB

estudios llevados a cabo en pacientes con retinoblastoma mostraron la existencia de pérdidas de alelos (pérdida de heterocigosidad) en las células tumorales; estos datos, junto con la constatación de que la fusión de células tumorales con células normales puede revertir el fenotipo tumoral, y, más recientemente, la observación de que ratones carentes de determinados genes desarrollan tumores con más facilidad, han puesto de manifiesto la existencia de genes que, en condiciones normales, ejercen una función represora de la proliferación celular, y cuya pérdida de función favorece el desarrollo del fenotipo tumoral. Inicialmente, a estos genes se les denominó erróneamente antioncogenes, hoy los conocemos como genes supresores de tumores.

Como hemos señalado anteriormente, los estudios iniciales con el virus SV40, pusieron de manifiesto que ejercía su acción tumorogénica interaccionando con la proteína nuclear p53, que, inicialmente, se consideró estaba codificada por un protooncogén, ya que al interaccionar con las proteínas del virus SV40 activaba la capacidad transformante. Estudios posteriores, pusieron de manifiesto que esta hipótesis era incorrecta, dado que la célula en la que se realizaron los estudios era un clon que presentaba un alelo del gen *p53* mutado. Más tarde, se demostró que un elevado número de tumores humanos no sólo eran portadores de mutaciones somáticas en el gen *p53*, sino que algunos de ellos se presentaban con deleciones en el otro alelo. Hoy sabemos que el gen *p53* germinal no tiene ninguna actividad transformante, sino que, al contrario, es inhibidor de la transformación celular. De manera que hoy se considera que el gen *p53* pertenece a la familia de genes supresores de tumores y que las proteínas de los virus ADN favorecen el desarrollo de tumores al secuestrar la proteína *p53* y evitar que ejerza su acción inhibidora del desarrollo tumoral. La proteína p53 es una proteína nuclear que interviene en el control del ciclo celular, en la replicación del ADN y en la reparación del mismo, manteniendo la estabilidad del genoma y, además, regula la apoptosis.

Los genes supresores de tumores presentan mutaciones somáticas en los tumores esporádicos y mutaciones germinales en los tumores hereditarios. Estos genes fueron aislados inicialmente usando métodos de clonaje posicional clásicos; no obstante, la utilización de nuevas metodologías basadas en la técnica de PCR o en los microarrays, está permitiendo caracterizar una gran cantidad de nuevos genes que se inactivan en diferentes etapas del proceso de transformación tumoral, de manera que actualmente la familia de genes supresores de tumores incluye genes que codifican proteínas implicadas en diferentes funciones relacionadas con la diferenciación y proliferación celular, apoptosis y reparación del daño celular. Para que los genes supresores de tumores favorezcan el desarrollo tumoral es necesario que las proteínas codificadas por ellos no sean funcionales, lo que supone bien que se alteren los dos alelos o que la mutación de uno de los alelos dé lugar a una proteína que inactive la del alelo normal, por lo que las alteraciones de estos genes son consideradas recesivas[16].

Dentro de los genes supresores se encuentran el gen del retinoblastoma *(RB), p53*, genes reguladores de los complejos ciclinas-quinasas dependientes de ciclina (*p16* y familias relacionadas), el gen de la poliposis adenomatosa familiar (*APC*), el gen del síndrome de Von Hippel-Lindau (*VHL*), los genes de la neurofibromatosis tipo 1 y 2 *(NF1, NF2)* y el gen del tumor de Wilms (*WT-1*). Comentaremos brevemente las características del gen *Rb* y *p53*.

EL GEN RB1

El gen RB1 está localizado en el cromosoma 13q14.2. Contiene 27 exones que ocupan 180 Kb[17]. Se transcribe en un RNA mensajero de 4,7 Kb. El gen contiene un total de 46 secuencias Alu[18], así como varias secuencias repetitivas L1[19]. La fase de lectura abierta de 2,7 Kb codifica una fosfoproteína de 110 KDa, expresada ubícuamente, la cual forma parte de una pequeña familia de proteínas nucleares que comparten una secuencia significativamente parecida en dos áreas discontinuas llamadas "pockets"[20].

La proteína Rb contiene tres dominios distintos: la región amino terminal, los dominios centrales A y B, separados por una región de unión y la región carboxilo terminal. La integridad estructural de los dominios A/B se requiere para la interacción de Rb con proteínas que poseen un motivo LxCxE, el cual es clave para que las oncoproteínas virales interaccionen con Rb[21]. Existen proteínas que interaccionan con el extremo N-terminal de Rb, como son la proteína de la matriz nuclear de 84 KDa, una proteína de choque térmico de 70 KDa, una kinasa activa en fases G2/M y el factor que autoriza la replicación MCM7[22]. Además del motivo LxCxE, ciertas proteínas poseen una secuencia específica de unión al dominio C-terminal, como es el caso del factor de transcripción E2F. De esta forma se incrementa la posibilidad de que Rb pueda unirse a varias proteínas simultáneamente[23].

FUNCIONES DE RB

El gen *RB1* fue el primer gen supresor de tumores identificado y aislado por clonaje posicional a partir de retinoblastomas familiares[24]. Las mutaciones que afectan al dominio central promueven el desarrollo del tumor y, además, esta región es diana de oncoproteínas virales que interrumpen la función del gen[25].

Regulación del ciclo celular

La progresión del ciclo celular desde la fase G1 hasta la fase S requiere la inactivación de *Rb* por fosforilación secundaria a la actividad de proteínas kinasas acomplejadas con sus ciclinas correspondientes (CDKs)[26].

Represión de la transcripción

Rb puede reprimir la transcripción uniéndose directamente al dominio de transactivación de la proteína E2F. La familia E2F es un grupo de factores de transcripción que se unen a los

promotores de ciertos genes relacionados con la entrada en fase S y la síntesis de ADN. La interacción de Rb con E2F bloquea la transcripción mediada por E2F y, de esta forma, la progresión del ciclo celular[27].

Además, Rb es capaz de reprimir la transcripción por contacto directo con la maquinaria de transcripción basal, así como por su interacción con otros correpresores transcripcionales como RBP1 y CtIP. Esta actividad represora se relaciona con la alteración de la estructura de la cromatina altamente empaquetada. La estructura de la cromatina puede alterarse por acetilación y desacetilación de histonas. Las histona acetiltransferasas (HATs) se asocian con factores de transcripción, actuando como coactivadores transcripcionales al cambiar la estructura de la cromatina permitiendo el acceso de los factores de transcripción. Por el contrario, las histona desacetilasas (HDACs) se asocian con la inhibición de la transcripción y se encuentran en complejos correpresores[28]. Las HDACs comprenden una familia de siete proteínas, de las cuales, 1, 2 y 3 interaccionan con Rb. El complejo Rb – HDAC puede reprimir activamente la transcripción y regular la acetilación de histonas en el promotor de los genes diana[29].

Por otra parte, se ha demostrado que la inhibición de la función de E2F por Rb no se produce sólo por la unión directa de las dos proteínas, sino que requiere el reclutamiento de HDACs por parte de Rb.

Apoptosis

Las células deficientes en Rb muestran una sensibilidad incrementada a la apoptosis inducida por los agentes que dañan el ADN. Estos fármacos inducen apoptosis en células *Rb–* y parada del crecimiento en las células *Rb+*, de forma que se eliminan las células cancerosas, mientras se protegen las normales.

La pérdida de función de Rb activa la ruta apoptótica de p53 probablemente porque la pérdida de Rb conduce a la liberación de E2F, lo cual dispara la apoptosis por activación de p14ARF (componente de la ruta de p53) y quizás otras proteínas proapotóticas30. No obstante, la pérdida de función de Rb puede inducir apoptosis independiente de p53 disminuyendo la expresión de proteínas antiapoptóticas como TRAF2.

Gen P53

p53 es un gen supresor de tumores ubicado en el brazo corto del cromosoma 17, en la posición 17p13.1 y tiene un tamaño de 20 Kb. Consta de 11 exones, de los cuales el primero, que dista 8-10 Kb del segundo exón, no es codificante[31].

La proteína p53 fue descrita por primera vez en 1979 como una proteína relacionada con la transformación y con el antígeno T grande del virus tumoral de ADN, SV40. Se identificó en varias estructuras nucleares, incluyendo el nucleolo y los cuerpos nucleares. p53 es una fosfoproteína nuclear con cinco regiones funcionales conservadas, designadas del I a V[32]:

I. Región de transactivación en la zona N-terminal (residuos 1 a 42)

Interacciona con los componentes de la maquinaria transcripcional, como la proteína de unión a TATA, así como los factores asociados a TBP y las proteínas coactivadoras p300/CBP. La oncoproteína Mdm2 se une a p53 en esta región. La interacción se realiza entre un pequeño dominio hidrofóbico (120 aminoácidos) en la región N-terminal de Mdm2 y un péptido ·-hélice anfipático de 15 aminoácidos de esta región de p53. Este dominio posee también una secuencia de exportación nuclear[33].

II. Región rica en poliprolina (residuos 61 a 94)

Esta zona posee cinco repeticiones PXXP. Es importante para la actividad supresora de tumores de p53. En esta región se localiza un polimorfismo en el codon 72 que tiene importancia funcional.

III. Núcleo central (residuos 97 a 300)

Contiene un dominio específico de unión al ADN. La mayoría de las mutaciones missense de *p53* se localizan en esta porción de la proteína, conduciendo a la pérdida de su función como factor de transcripción.

IV. Región de tetramerización (residuos 324 a 355)

Esta zona está incluida en la región C-terminal. Interviene en la formación de la estructura tetrámerica de p53, imprescindible para el correcto funcionamiento de la proteína.

V. Región C-terminal (residuos 311 a 393)

Contiene una secuencia de localización nuclear, así como de exportación nuclear, regulando la situación subcelular de p53. También posee una secuencia de unión inespecífica a RNA y ADN y actividades de anillamiento al ADN de hebra única. La región C-terminal también funciona como un dominio regulador negativo.

FUNCIÓN DE P53

p53 es un gen supresor de tumores que pertenece a una pequeña familia de proteínas estructuralmente parecidas, que incluye también a p63 y p73. Es un inhibidor del crecimiento extremadamente eficiente, induciendo la parada del ciclo celular y/o la muerte apoptótica, dependiendo del tipo celular y el microambiente. Aunque el gen p53 es indudablemente un

supresor tumoral, no posee las características de un supresor de tumores según el modelo de dos pasos de Knudson, en el cual ambos alelos deben perderse para que se desarrolle un tumor. La haploinsuficiencia (una dosis reducida del gen *p53*) puede ser suficiente para provocar la transformación neoplásica[34] .

Activación de p53

La proteína p53 está expresada constitutivamente en todos los tipos celulares, pero no se acumula en la célula debido a su rápida degradación en el proteosoma. Los niveles de proteína p53 se incrementan drásticamente en respuesta a diversos tipos de estrés, incluida la radiación ionizante, radiación UV, deprivación de factores de crecimiento, tratamiento quimioterápico, activación de oncogenes, choque térmico o infección por virus[35].

Se han descrito al menos dos rutas que conducen a la estabilización de p53:

a) Respuesta a estrés genotóxico, como el daño en el ADN causado por radiación ionizante o ultravioleta. Las kinasas inducidas por estrés, incluyendo ATM, ATR, CHK2 y HIPK2 fosforilan gran cantidad de residuos de serina y treonina en el dominio de transactivación N-terminal de p53 lo que inhibe la unión de su regulador negativo, Mdm2, y potencia la regulación transcripcional de los genes diana de p53.

b) Inducción de p14ARF en respuesta a señales mitogénicas aberrantes, como la sobreexpresión de Myc, la activación de E2F-1 por E1A o la expresión de Ras activado. p14ARF puede estabilizar p53 uniéndose a Mdm2 y secuestrándolo en el nucleolo. Esta ruta sirve como una unión entre las funciones supresoras del crecimiento de p53 y las funciones promotoras del crecimiento de E2F-1, de manera que las señales mitogénicas aberrantes disparan la respuesta compensatoria para limitar la proliferación[36].

No obstante, además de los residuos de serina y treonina N-terminales, otras zonas de p53 sufren modificaciones postraduccionales, incluyendo fosforilación, acetilación y sumoilación[37]. La fosforilación de p53 por JNK en la Thr81 está implicada en la estabilización de p53 en respuesta a la radiación UV y la kinasa 3 parecida a Polo contribuye a la fosforilación de p53 en la Ser20 (el residuo diana de Chk2) en respuesta a radicales libres.

Activación de la transcripción

Para activar la transcripción es necesario que *p53* actúe como un homotetrámero, y esto sólo ocurre cuando está activado. p53 puede inducir la parada del ciclo celular transitoria en G1 o G2, activando los genes diana como p21 y 14-3-3σ. La parada del ciclo celular ante una situación de

estrés podría evitar la progresión del ciclo bajo condiciones inapropiadas evitando la acumulación de errores genéticos. p53 también puede iniciar la parada permanente del ciclo celular, o senescencia, a través de la transactivación de p21[38].

Apoptosis

p53 puede iniciar apoptosis induciendo la expresión de proteínas relacionadas con las dos rutas apoptóticas principales, intrínseca y extrínseca.

La ruta intrínseca se centra en la mitocondria, la cual contiene los factores apoptóticos clave. Las situaciones de estrés inducen la acumulación de p53 en este orgánulo celular. Esta redistribución mitocondrial de p53 precede a la eliminación del citocromo c y la activación de las caspasas y sólo ocurre durante la muerte celular dependiente de p53. Los principales reguladores de la ruta intrínseca son los miembros de la familia Bcl-2, cuya transcripción también está controlada por p53.

La vía extrínseca se induce tras la unión de una proteína extracelular a un receptor que posee en su región intracelular el denominado dominio "death", necesario para la transmisión de la señal apoptótica. Estos receptores pertenecen a la superfamilia del receptor TNF. Además, p53 puede iniciar la apoptosis de forma independiente de la transcripción, posiblemente a través de interacciones físicas con miembros de la superfamilia de helicasas ADN que contienen DexH[39].

Reparación del ADN

p53 está relacionada con varias rutas de reparación del ADN. La proteína p53 potencia la reparación por escisión de nucleótidos a través de la transactivación de GADD45. En la reparación por escisión de bases (BER) y la reparación por recombinación homóloga (HRR), p53 actúa de forma independiente de la transcripción, al activar la ruta BER, quizás a través de una asociación con la endonucleasa AP (APE) y/o ADN polimerasa β. Por el contrario, p53 regula negativamente la ruta HRR al inhibir Rad51. Además, se ha observado que en las células deficientes en p53, las tasas de recombinación tienden a ser significativamente elevadas[40].

RESUMEN

Se denominan protooncogenes todos aquellos genes cuyas formas alteradas o mutadas contribuyen al desarrollo del cáncer. El oncogén es la forma mutada del protooncogén. Los oncogenes se pueden dividir en cuatro grupos atendiendo a su función y localización nuclear:

Grupo 1: factores de crecimiento
Grupo 2: receptores
Grupo 3: proteínas citoplasmáticas transmisoras de señales
Grupo 4: oncoproteínas de unión al ADN

Los genes supresores transmiten continuamente señales de carácter negativo sobre la proliferación celular y su inactivación provoca divisiones descontroladas. Dentro de este grupo se encuentran los genes del retinoblastoma *(RB), p53*, genes reguladores de los complejos ciclinas-quinasas dependientes de ciclina (*p16* y familias relacionadas), el gen de la poliposis adenomatosa familiar (*APC*), el gen del síndrome de Von Hippel-Lindau (*VHL*), los genes de la neurofibromatosis tipo 1 y 2 *(NF1, NF2)* y el gen del tumor de Wilms (*WT-1*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Varmus H, Weinberg RA. Genes and Biology of cancer. Sientific American Library (distributed by WH.freeman), New York, 1993
2. CooperGM. Oncogenes. Jones and Bartlett Publishers, Boston, 1995
3. Nicolini C. Molecular basis of human cancer. New York: Plenun Press, 1991
4. Silver BJ. Platelet-derived growth factor in human malignancy. Biofactors. 1992 Apr;3(4):217-27
5. Brennan PJ, Kumagai T, Berezov A, Murali R, Greene MI. HER2/neu: mechanisms of dimerization/oligomerization. Oncogene. 2000 Dec 11;19(53):6093-101
6. Harari D, Yarden Y. Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer. Oncogene. 2000 Dec 11;19(53):6102-14
7. Enomoto H. Regulation of neural development by glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands. Anat Sci Int. 2005; 80(1):42-52
8. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. Nat Rev Cancer. 2005; 5(5): 367-75
9. Ichihara M, Murakumo Y, Takahashi M. RET and neuroendocrine tumors. Cancer Lett. 2004; 204(2): 197-211
10. Barbacid M. ras genes. Annu Rev Biochem. 1987; 56:779-827
11. Biol Chem. 2005 Mar;386(3):193-205. Oncogenic Ras in tumour progression and metastasis. Giehl K

12. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. Nat Rev Cancer. 2003 Jun;3(6):459-65
13. Popescu NC, Zimonjic DB. Chromosome-mediated alterations of the MYC gene in human cancer. .J Cell Mol Med. 2002 Apr-Jun;6(2):151-9
14. Cui H, Li T, Ding HF. Linking of N-Myc to death receptor machinery in neuroblastoma cells. J Biol Chem. 2005 Mar 11;280(10):9474-81
15. Zhang Z, Li M, Rayburn ER, Hill DL, Zhang R, Wang H. Oncogenes as novel targets for cancer therapy (part I): growth factors and protein tyrosine kinases. Am J Pharmacogenomics. 2005;5(3):173-90
16. Hinds PW, Weinberg RA. Tumor suppressor genes. Curr Opin Genet Dev. 1994 Feb;4(1):135-41
17. Toguchida J, Yamaguchi T, Ritchie B et al. Mutation spectrum of the p53 gene in bone and soft tissue sarcomas. Cancer Res 1992; 52: 6194-9
18. Britten RJ, Baron WF, Stout DB et al. Sources and evolution of human Alu repeated sequences. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988; 85: 4770-4
19. Skowronski J, Fanning TG, Singer MF. Unit-length line-1 transcripts in human teratocarcinoma cells. Mol Cell Biol 1988; 8: 1385-97
20. Hiebert SW, Chellappan SP, Horowitz JM et al. The interaciron of RB with E2F coincides with an inhibition of the transcriptional activity of E2F. Genes Dev 1992; 6: 177-85
21. Chen PL, Riley DJ, Lee W-H. The retinoblastoma protein as a fundamental mediator of growth and differentiation signals. Crit Rev Eukaryo Gene Exp 1995; 5: 79-95
22. Sterner JM, Tao Y, Kennett SB et al. The amino terminus of the retinoblastoma (Rb) protein associates with a cyclin-dependent kinase-like kinase via Rb amino acids required for growth suppression. Cell Growth Differ 1996; 7: 53-64
23. Dahiya A, Gavin MR, Luo RX et al. Role of the LXCXE binding site in Rb function. Mol Cell Biol 2000; 20: 6799-805
24. Friend SH, Bernards R, Rogelj S et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. Nature 1986; 323: 643-6
25. Ludlow JW, DeCaprio JA, Huang CM et al. SV40 large T antigen binds preferentially to an unphosphorylated member of the retinoblastoma susceptibility gene product family. Cell 1989; 56: 57-65
26. Harbour JW, Luo RX, Dei Sante A et al. Cdk phosphorilation triggers sequential intramolecular interactions that progresively block Rb functions as cells move through G1. Cell 1999; 98: 859-69
27. Adadne J, Shao Z, Robbins PD. The retinoblastoma susceptibility gene product represses transcription when directly bound to the promoter. J Biol Chem 1995; 270: 8837-43
28. Alland L, Muhle R, Hou H Jr et al. Role for N-CoR and histone deacetylase in Sin3-mediated transcriptional repression. Nature 1997; 387: 49-55
29. Luo RX, Postigo AA, Dean DC. Rb interacts with histone deacetylase to repress transcription. Cell 1998; 92: 463-73
30. Pomerantz J, Schreiber-Agus N, Liégeois NJ et al. The INK4a tumor suppressor gene product, p16ARF, interacts with MDM2 and neutralizes MDM2's inhibition of p53. Cell 1998; 92: 713-23
31. Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV 40- transformed cells. Nature 1979; 278: 261-3
32. El-Deiry WS, Kern SK, Pietenpol JA et al. Definition of a consensus binding site for p53. Nat Genet 1992; 1: 45-8
33. Zhang Y, Xiong Y. A p53 amino-terminal nuclear export signal inhibited by DNA damage-induced phosphorylation. Science 2001; 292: 1910-5
34. Varley JM, McGown G, Thorncroft M et al. Are there low-penetrance p53 alleles? Evidence from childhood adrenocortical tumors. Am J Hum Genet 1999; 65: 995-1006

35. McGill G, Fisher DE. P53 and cancer therapy: a doubledged sword [comment]. J Clin Invest 1999; 104: 223-5
36. Sherr CJ. The INK4a/ARF network in tumour suppression. Nat Rev Mol Cell Biol 2001; 2: 731-7
37. Appella E, Anderson CW. Post-translational modifications and activation of p53 by genotoxic stresses. Eur J Biochem 2001; 268: 2764-72
38. Itahana K, Dimri G, Campisi J. Regulation of cellular senescence by p53. Eur J Biochem 2001; 268: 2784-91
39. Peter ME, Krammer PH. The cd95(apo-1/fas) disc and beyond. Cell Death Differ 2003; 10: 26-35
40. Zhou J, Ahn J, Wilson SH. A role for p53 in base excision repair. EMBO J 2001; 20: 914-23

GENES DE BAJA PENETRANCIA Y CÁNCER

Ana Osorio Cabrero
Grupo de Genética Humana
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).
Madrid

GENES DE BAJA PENETRANCIA. EL MODELO POLIGÉNICO

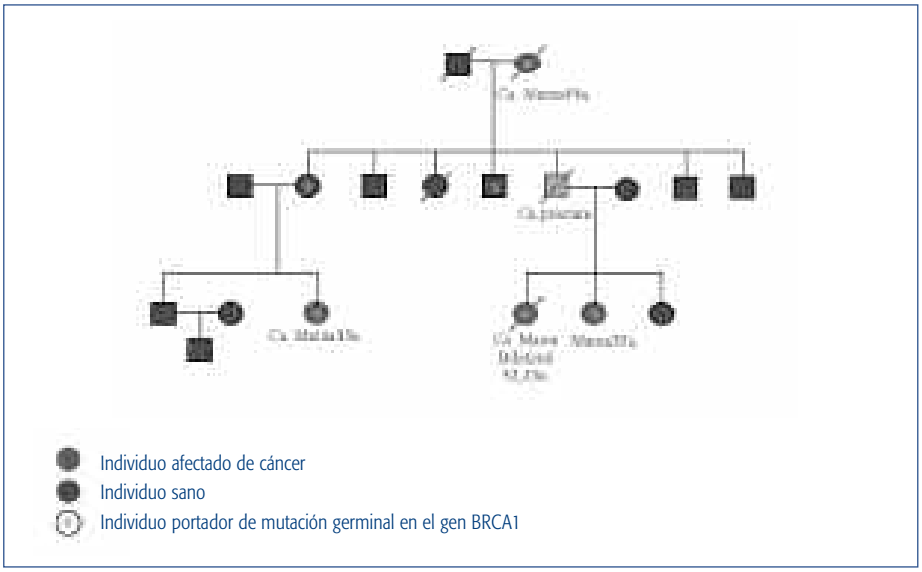
LOS GENES DE BAJA PENETRANCIA COMO FACTORES DE SUSCEPTIBILIDAD EN EL CÁNCER ESPORÁDICO

Durante las dos últimas décadas, la investigación sobre los factores causantes de la susceptibilidad heredada a padecer cáncer, ha estado centrada en la identificación de genes de alta penetrancia o alta susceptibilidad. Mutaciones germinales en estos genes, dan lugar a un patrón de herencia mendeliano, en el que la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad se transmite de forma autosómica dominante. Ejemplos clásicos de genes de alta penetrancia son BRCA1 y BRCA2, implicados en el síndrome de cáncer de mama y ovario familiar [1,2], el gen APC [3] implicado en el cáncer de colon polipósico familiar, MLH1 y MSH2 [4,5] asociados al cáncer de colon no polipósico y muchos otros, ampliamente revisados en otros capítulos de esta publicación.

La frecuencia de estas mutaciones es muy baja en la población general (0,001 de media), pero cuando aparecen, el riesgo que confieren a padecer cáncer es muy alto, dando lugar a estos patrones de herencia mendeliana (Figura 1).

Sin embargo, estos que podemos considerar como claramente hereditarios, tan sólo representan el 1% de los casos de cáncer, que la mayor parte de las veces aparecen de forma

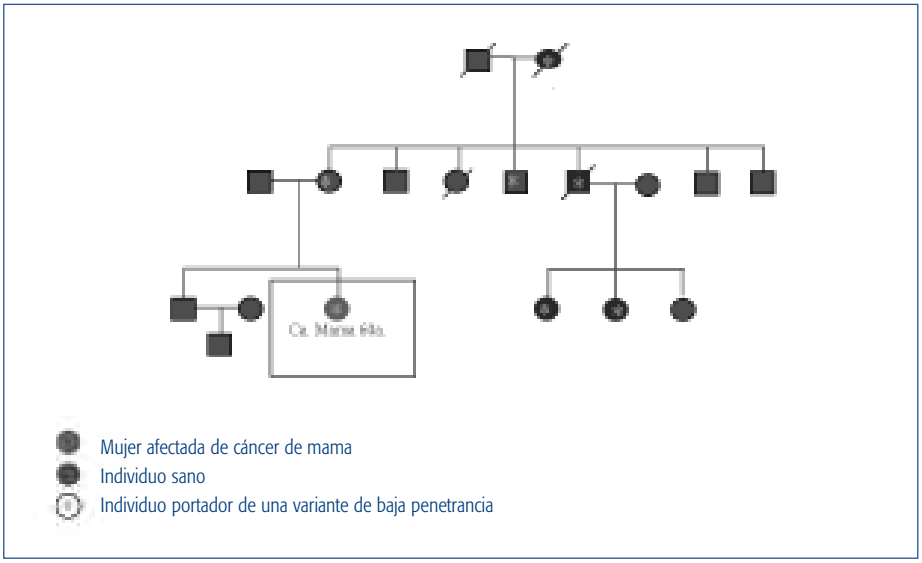
Figura 1. Familia portadora de mutación germinal en el gen BRCA1. Aunque la penetrancia de estas mutaciones no es completa, la presencia de las mismas es suficiente para que los individuos portadores presenten una susceptibilidad muy alta a desarrollar cáncer de mama y otros tumores relacionados, como cáncer de ovario o próstata. Esto da lugar a un patrón en el que el cáncer aparece como un carácter que se hereda de forma autosómica dominante. Además, se observan otras características, como la aparición del tumor a edades tempranas o la presencia de bilateralidad en caso de que el cáncer afecte a órganos pares



esporádica. Esta mayoría de cánceres, presenta también un componente hereditario que reside en los *genes de baja penetrancia*. A diferencia de los anteriores, las variantes en los genes de baja penetrancia son *comunes en la población general* y el riesgo que confieren a padecer la enfermedad es *bajo o moderado.* A nivel individual, cada variante modificaría muy poco el riesgo, pero en unión con otros factores, tanto genéticos como ambientales, serían responsables de las diferencias en la susceptibilidad a padecer cáncer que existen entre los individuos de la población general (Figura 2).

Actualmente se piensa que existen muchas de estas variantes, que aparecen en diferentes combinaciones en los distintos individuos de la población general, dando lugar a un rango de susceptibilidades que provocaría las diferencias interindividuales a padecer cáncer. No se conoce apenas cuáles son estas variantes, ya que, como veremos más adelante, su identificación entraña numerosas dificultades. Tampoco se sabe si estas variantes, cuando aparecen en un mismo

Figura 2. Se presenta la misma estructura familiar que en la Figura 1, pero en este caso lo que se está heredando es una variante de baja penetrancia. La variante incrementa ligeramente el riesgo a padecer cáncer de mama, pero su sola presencia no es suficiente para provocar la aparición de la enfermedad. Solamente en conjunción con otros factores de riesgo genéticos y ambientales, se llegaría a desarrollar el cáncer de mama, que aparecería como un caso esporádico en la población y se desarrollaría a una edad más tardía que encajaría con la edad media de aparición del cáncer de mama

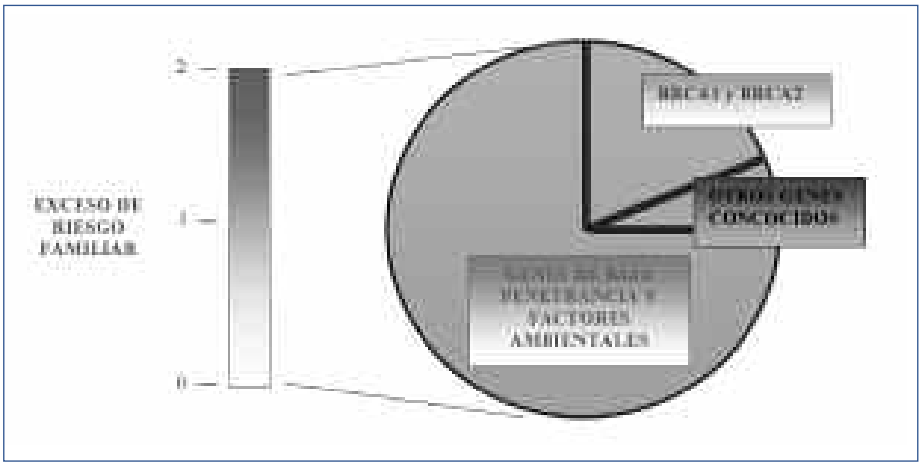


individuo, se combinan de forma aditiva o multiplicativa. Sin embargo, está bastante aceptado que constituyen la base hereditaria del cáncer esporádico. Es lo que se conoce como *modelo poligénico.*

EL MODELO POLIGÉNICO EN LOS PATRONES DE AGREGACIÓN FAMILIAR

Todos los cánceres comunes muestran cierto grado de agregación familiar. Los parientes de primer grado de un individuo afectado de la enfermedad tienen entre dos y cuatro veces más riesgo de padecer cáncer que el de la población general[6]. Se ha observado que la tasa de cáncer es más alta en gemelos monocigóticos que en dicigóticos, lo cual indica que estas agregaciones son más el resultado de variaciones genéticas que de factores ambientales[7]. El modelo poligénico también daría explicación a estos casos de agregación, que no siguen un patrón de herencia mendeliana y por lo tanto no pueden ser explicados por mutaciones en genes de alta penetrancia.

Figura 3. Adaptada de[8]. El círculo representa todos aquellos casos de cáncer de mama que no son puramente esporádicos y presentan cierto grado de agregación familiar. Tan sólo entre un 15-20% del exceso de riesgo familiar que se observa es atribuible a mutaciones en BRCA1 y BRCA2, responsables de los casos claramente hereditarios. Existe también un riesgo incrementado entre los parientes de primer grado de una paciente con cáncer de mama, que es alrededor de dos veces el riesgo poblacional y que podría ser explicado por el modelo poligénico



TIPOS DE VARIANTES GENÉTICAS QUE ACTÚAN COMO ALELOS DE BAJA PENETRANCIA

GENES CANDIDATOS

Los genes candidatos deben cumplir dos características principales, la primera es que exista una hipotética relación funcional entre el gen de interés y la etiología de la enfermedad. En el caso del cáncer, serían candidatos aquellos genes implicados en procesos celulares, cuya alteración pueda potencialmente modificar el riesgo a padecer un tumor. Algunos ejemplos serían los genes que participan en el metabolismo y detoxificación de carcinógenos, reguladores del ciclo celular, reparación del ADN o apoptosis. Por otra parte, para cada tipo de tumor, existen genes candidatos específicos que participan en rutas implicadas en el desarrollo de órganos concretos, como pueden ser los involucrados en el metabolismo de las hormonas esteroides en el cáncer de mama.

La segunda característica es que los genes presenten variantes en su secuencia, que sean polimórficas en la población general y que al mismo tiempo tengan alguna repercusión funcional.

En este sentido, los SNPs o Polimorfismos de cambio de un Solo Nucleótido, son las variantes genéticas que se consideran como mejores candidatas a representar variantes de baja penetrancia.

VARIANTES GENÉTICAS CANDIDATAS: SNPs

Los *SNPs* representan cambios de un solo nucleótido en la secuencia de ADN (Figura 4). Para que una variante se considere SNP, debe ocurrir en al menos el 1% de la población general. Suponen la *forma más abundante de variación genética*, con un rango de frecuencia que va desde 1 cada 300 hasta 1 cada 2.000 pares de bases. En los inicios de la secuenciación completa del genoma humano, se identificaron más de 1,4 millones de SNPs [9]. Actualmente están depositados en las bases de datos unos 6 millones de SNPs validados y se estima que este número podría llegar a los 15 millones. El hecho de que los SNPs sean tan numerosos y estén repartidos al azar a lo largo de todo el genoma, es una de las características que les convierte en marcadores genéticos ideales para identificar genes de baja penetrancia. Otra ventaja que presentan es que son fáciles de determinar de manera inequívoca utilizando multitud de técnicas disponibles actualmente en los laboratorios de biología molecular.

De especial interés son aquellos SNPs que se encuentran en la zona codificante (cSNPs) o reguladora (rSNPs) de los genes, ya que en estos casos, el cambio de nucleótido, pueden traducirse en un cambio de aminoácido en la proteína codificada o en una alteración en el nivel de expresión del gen respectivamente. En cualquiera de estos dos casos, el SNP en cuestión puede tener una repercusión funcional, de manera que cumpliría el segundo criterio para representar una variante de baja penetrancia. El análisis de este tipo de SNPs es lo que se conoce como "método directo", ya que se asume que es el propio SNP la variante causante de la susceptibilidad dentro del gen estudiado.

Sin embargo, éstos suponen una minoría dentro de la totalidad de los SNPs presentes en el genoma, siendo más abundantes aquellos que se encuentran fuera de las zonas no codificantes o

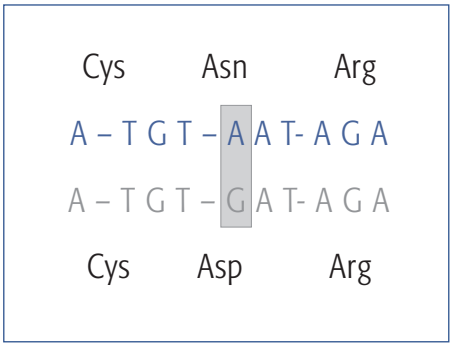


Figura 4. En azul se representa lo que sería una secuencia de nucleótidos que codifica para unos aminoácidos concretos. En gris, debajo, la misma secuencia, pero uno de los nucleótidos ha cambiado (A/G). Si este cambio aparece con una frecuencia de al menos el 1% en la población general, se considera un SNP. En este caso la presencia del SNP da lugar a un cambio de aminoácido en la proteína codificada

Figura 5. Búsqueda de variantes de baja penetrancia por los métodos directo e indirecto. a) Se selecciona un solo SNP para el estudio (en gris), en base a la información previa de que puede tener una repercusión funcional. Se estudia asumiendo que es la variante de baja penetrancia causal. b) Se seleccionan uno o varios SNPs para el estudio (en gris), como marcadores genéticos sin repercusión funcional, pero que están cercanos a la variante causal (en negro), y nos darán información sobre la misma

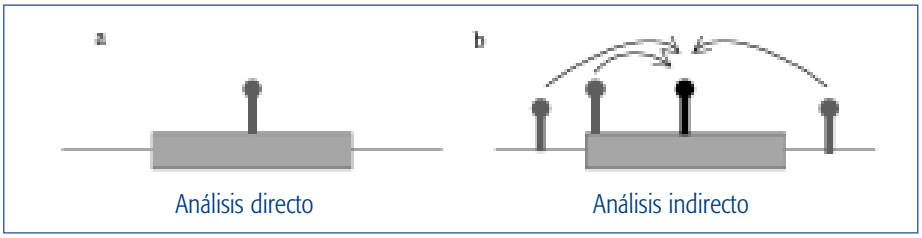


Tabla 1. Tipos de SNPs, frecuencia en el genoma y riesgo potencial asociado (modificada de[10])

Tipo de SNP (cambio de un solo nucleótido)	Localización	Efecto funcional	Frecuencia en el genoma	Riesgo relativo potencial asociado
Provoca cambio de aminoácido no sinónimo, no conservativo	Zona codificante (cSNP)	Cambio de un aminoácido a otro con propiedades diferentes	Baja	Moderado a muy alto
Provoca cambio de aminoácido no sinónimo, conservativo	Zona codificante (cSNP)	Cambio de un aminoácido a otro con iguales propiedades	Baja	Bajo a muy alto
No da lugar a cambio de aminoácido	Zona codificante (cSNP)	Puede alterar el procesamiento del RNA	Media	Bajo a Moderado
En zona promotora o reguladora de un gen (rSNP)	Promotor, 5´UTR[a], 3´UTR	Puede alterar la expresión del gen	Baja-media	Bajo a Alto
En la zona de unión exón-intrón	En el intrón a menos de 10 nucleótidos del exón	Puede alterar el procesamiento del RNA	Baja	Bajo a Alto
Intrónico	En el intrón	Desconocida pero podría afectar la expresión o estabilidad del RNA	Media	Muy bajo
En zona inter-génica	Zona no codificante entre genes	Desconocida pero podría afectar la expresión	Alta	Muy bajo

[a] secuencia de nucleótidos que no se traduce en aminoácidos

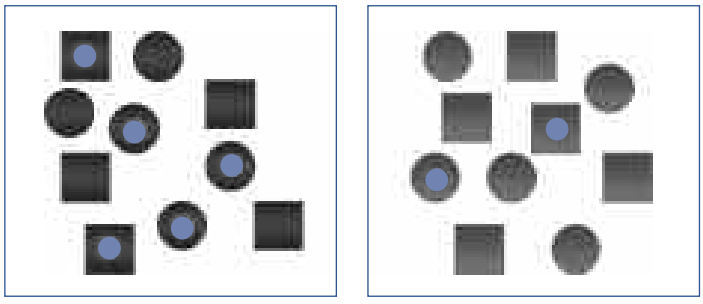
bien dentro, pero sin dar lugar a un cambio de aminoácido. Estos SNPs no tienen repercusión funcional, pero se pueden utilizar como marcadores para identificar la variante causal utilizando lo que llamamos "método indirecto". En la Figura 5 se representa un esquema de ambas estrategias, que se desarrollarán con más detalle en apartados posteriores dentro del capítulo.

MÉTODOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES DE BAJA PENETRANCIA: LOS ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN

Durante años la principal estrategia utilizada para identificar genes de susceptibilidad al cáncer ha sido el análisis de ligamiento basado en familias. Aunque esta aproximación ha tenido gran éxito en la identificación de genes de alta penetrancia como BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, etc. no es adecuada para la identificación de los genes de baja penetrancia, ya que éstos no dan lugar a un patrón de herencia mendeliano.

La alternativa principal al análisis de ligamiento para la identificación de estos genes es el *estudio de asociación*, en el que se compara la frecuencia de una variante genética en un grupo individuos afectados de la enfermedad (casos) con un grupo de individuos sanos (controles) (Figura 6). 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. Aunque la estrategia de identificación está clara, son muy pocos los genes de baja penetrancia identificados hasta el momento, ya que, como veremos más adelante, son muchas las limitaciones que surgen.

Figura 6. Adaptada de [16]. Los círculos y cuadrados negros representan un grupo de casos y los grises un grupo de controles pareados con los casos por sexo y edad. El círculo azul 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 estudiando



ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN: MÉTODO DEL GEN CANDIDATO

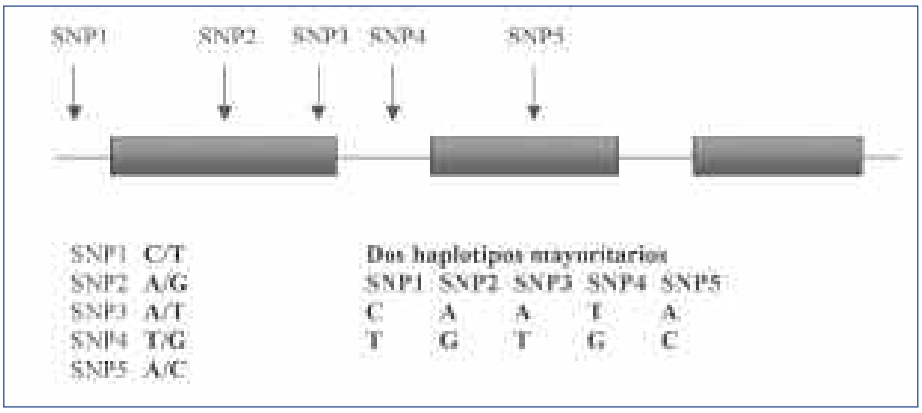
La mayoría de los estudios de asociación que se han realizado hasta el momento están basados en el análisis de *genes candidatos, potencialmente implicados en los procesos de carcinogénesis*. Esta aproximación es la ideal, ya que maximizando la verosimilitud biológica, las posibilidades de éxito son mayores. Sin embargo, este tipo de análisis depende del conocimiento que se tenga en el momento del estudio de la funcionalidad de los genes y este conocimiento es limitado.

Además de elegir el gen candidato, hay también que determinar los polimorfismos genéticos candidatos dentro de ese gen. En este sentido existen también dos estrategias para abordar el estudio: a) escoger un solo polimorfismo para el análisis, que hipotetizamos como variante causal, o b) analizar una serie de polimorfismos marcadores que cubran toda la secuencia del gen candidato (Figura 3).

a) Esta estrategia ha sido la más utilizada en los primeros estudios de asociación, debido fundamentalmente a que antes de la secuenciación del genoma humano, el conocimiento de la distribución de los polimorfismos en los genes era limitado. Los polimorfismos conocidos dentro de cada gen eran pocos y no todos presentaban las características de frecuencia adecuadas para ser evaluados en un estudio de asociación. Por otra parte, si se analizaba solamente un polimorfismo, éste ya debía tener una repercusión funcional potencial, ya que se estaba apostando por él como variante causal dentro del gen.

b) La segunda estrategia es más efectiva que la primera, ya que nos permite pasar de evaluar un polimorfismo dentro de un gen a evaluar el gen entero como candidato. Esto se consigue analizando una batería de polimorfismos que cubran la secuencia completa del gen, cuyo único requisito es que la frecuencia que presentan en la población sea la adecuada para el estudio de asociación. No es necesario que los polimorfismos tengan repercusión funcional, ya que se están utilizando como marcadores, de manera que el estudio no se limita a polimorfismos en zonas codificantes o reguladoras, si no que cualquier polimorfismo que se encuentre en el gen de interés es válido para el estudio. Para cada gen puede haber decenas o incluso cientos de polimorfismos que evidentemente no se analizarían en su totalidad. En este punto hay que introducir el concepto de *desequilibrio de ligamiento* que hace referencia al hecho de que dos SNPs que se encuentran físicamente cerca, tienden a localizarse en el mismo haplotipo más frecuentemente de lo que cabría esperar por azar. De esta forma, unos SNPs nos dan información sobre los que tienen físicamente más cercanos y solamente es necesario analizar unos cuantos para obtener la información total (Figura 7).

Figura 7. Los 5 SNPs se encuentran cercanos dentro de un gen y están en desequilibrio de ligamiento. Esto significa que de todas las combinaciones posibles (haplotipos), siempre se presentan en dos combinaciones mayoritarias. Una vez establecidos estos haplotipos mayoritarios, con analizar uno de los 5 SNPs, tendremos la información sobre los otros cuatro. En este caso, si en el SNP1 encontramos una C, sabremos que la secuencia de alelos en el haplotipo será CAATA, sin tener que analizar los otros cuatro



Sobra decir que esta segunda aproximación solamente ha sido posible a raíz de la secuenciación del genoma humano y la identificación creciente de SNPs, unido al rápido desarrollo de métodos de genotipado masivo de los mismos.

¿CUÁNTOS ALELOS DE RIESGO HAN SIDO IDENTIFICADOS?

Independientemente de la estrategia utilizada, es un hecho que de todos los estudios de asociación realizados hasta el momento, son muy pocos los que han dado resultados concluyentes, como se puede ver en algunas revisiones publicadas sobre identificación de genes de baja penetrancia en cáncer de mama [11] o cáncer de colon [6]. Pondremos el ejemplo del cáncer de mama: en el meta análisis realizado por Dunning, de 46 estudios de asociación analizando 18 genes candidatos, tan solo 12 asociaciones dieron un resultado estadísticamente significativo ($p<0,05$) y ninguno de estos resultados pudo ser replicado en un estudio independiente posterior [11].

LIMITACIONES PRINCIPALES DE LOS ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN

Como ya hemos mencionado, el estudio de asociación es una simple comparación de frecuencias alélicas de un polimorfismo o polimorfismos entre un grupo de casos y un grupo de controles. Aunque el diseño es sencillo, las limitaciones son muchas, ya que estamos tratando de identificar efectos de riesgo muy pequeños con muy poca información previa sobre los genes candidatos.

Podríamos hablar por tanto, de dos factores, que son los principales causantes de la falta de éxito de los estudios de asociación [12]:

a) El primero es un tamaño insuficiente de la muestra analizada (bajo número de casos y controles), que conlleva una falta de poder estadístico del análisis provocando una alta tasa de falsos positivos. Una forma de minimizar estos errores es exigir niveles de significación estadística más estrictos que los que se consideran apropiados en otros contextos. Según Pharoah et al [10], exigir un nivel de significación de 10^{-4} para un estudio de "gen candidato", evitaría muchos de estos errores. Este valor sería notablemente inferior a los exigidos para otro tipo de estudios estadísticos que oscilan entre p=0,05 y p=0,01. Resulta evidente que conseguir el número suficiente de casos y controles para llegar a esos niveles de significación es cuando menos difícil, por no decir prácticamente imposible para cierto tipo de tumores.

b) El segundo es, como ya se ha comentado anteriormente, las limitaciones existentes para la elección de genes candidatos.

Existen otras fuentes de error, que aunque más fácilmente evitables siguen siendo muy comunes en los estudios de asociación. Una de ellas es la selección inadecuada de los controles, que siempre tienen que estar perfectamente pareados con los casos en cuando a sexo y edad y, por supuesto, pertenecer a la misma población.

UN EJEMPLO DE DISEÑO DE ESTUDIO DE ASOCIACIÓN: EL GEN CYP19

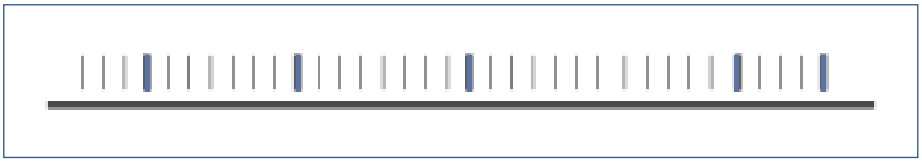
Como ya hemos desarrollado en los puntos anteriores, existen pocos ejemplos en la literatura de un diseño de estudio de asociación que se pueda considerar "ideal". Uno de ellos sería el análisis de gen CYP19 como gen candidato de susceptibilidad al cáncer de mama, publicado por Haiman y colaboradores [13]. En este trabajo podemos ver cómo se han ido siguiendo los pasos que hemos definido como "correctos" a la hora de realizar un estudio de asociación.

En primer lugar, el gen CYP19, codifica para la enzima P450 aromatasa, que cataliza el paso final de la síntesis de estrógenos. Es de sobra conocido que en mujeres post-menopáusicas, el aumento del nivel de estrógenos se asocia con un incremento en el riesgo para cáncer de mama [14]. Existen múltiples evidencias de la relación entre la aromatasa y la patogénesis del cáncer de mama, entre ellas los altos niveles de expresión de la enzima observados en tumores de mama y tejido adyacente en comparación con el tejido mamario normal [15]. Estudios recientes sugieren que los inhibidores de la aromatasa, como el letrozol y el anastrozol, pueden ser iguales o más efectivos que los moduladores del receptor de estrógenos como el tamoxifeno a la hora de retardar la

progresión tumoral y como tratamiento de primera línea en mujeres con tumores de mama positivos para receptores hormonales [16;17]. Por lo tanto, hay evidencias más que suficientes para considerar al *gen CYP19 en un buen candidato como gen de susceptibilidad*.

En segundo lugar, una vez elegido el gen candidato, se identificaron todos los SNPs presentes en el mismo, secuenciando la región de ADN donde se encuentra CYP19 (cromosoma 15q21.1), en 70 individuos de distintos grupos étnicos. De los 74 SNPs encontrados, se analizó cuáles de ellos se encontraban en desequilibrio de ligamiento, reduciendo el número a 25 que permitían definir las combinaciones de SNPs (haplotipos) más comunes en todas las poblaciones (Figura 8).

Figura 8. Ejemplo de un gen (línea negra horizontal) en el que se han identificado todos los SNPs más comunes en la población general (líneas verticales). Muchos de estos se encuentran en desequilibrio de ligamiento, de manera que con unos cuantos (líneas azules), obtenemos información sobre todos los demás. En este caso genérico, las distintas combinaciones de estos 5 SNPs (haplotipos), observadas en cada individuo analizado nos darían información sobre la totalidad del gen



El tercer paso sería la selección de la población de estudio que en este caso consistió en 1.355 casos de cáncer de mama y 2.580 controles. Se trata de una población moderadamente grande pero suficiente para diseñar un estudio de asociación de este tipo. En cada uno de estos individuos se analizaron los 25 SNPs comparándose la distribución de los mismos entre el grupo de casos y el grupo de controles. En este caso, la técnica elegida para genotipar los SNPs fue Taqman. Para revisar los distintos métodos de genotipaje de SNPs ver la publicación de Hirschhorn y Daly [16].

Finalmente, tras el análisis estadístico, se encontraron evidencias de que alguna de estas combinaciones de SNPs o haplotipos era más frecuente en los casos que en los controles, siendo la diferencia estadísticamente significativa. En concreto uno de los haplotipos se asoció con un incremento de OR: 1,3 en el riesgo, lo que supone un ligero aumento con respecto al riesgo poblacional para las mujeres que porten esa combinación de SNPs. La lectura de este resultado, sería que el gen CYP19 puede ser un gen de baja susceptibilidad al cáncer de mama, aunque no se haya identificado exactamente cuál es la variante causal concreta de la susceptibilidad.

En cualquier caso, a pesar de estar ante un ejemplo de lo que puede ser un estudio de asociación idealmente diseñado, el resultado nunca se considera válido hasta que no es confirmado en un análisis independiente. El último paso sería determinar la variante causal dentro del gen de susceptibilidad mediante estudios funcionales y considerarla definitivamente como la variante de baja penetrancia.

CÓMO FACILITAR LA BÚSQUEDA DE GENES DE BAJA PENETRANCIA

A la vista de todo lo expuesto en este capítulo, la búsqueda de genes de baja penetrancia implicados en cáncer puede parecer una tarea prácticamente imposible. Sin embargo, de todo lo aprendido en los últimos años, recientemente se han propuesto algunas ideas que pueden facilitar mucho este tipo de estudios y, sobre todo, hacer que sean más efectivos:

Mejorar la elección del gen candidato: utilizando modelos animales o ensayos funcionales, que confirmen, antes de comenzar el estudio de asociación, que el gen elegido es realmente relevante para el tipo de cáncer estudiado.

Hacer uso de las bases de datos de SNPs disponibles: para evitar el paso de tener que "re-secuenciar" un gen en busca de los polimorfismos que lo definan. Muchos SNPs, han sido ya identificados, validados y depositados en bases de datos públicas como las del NCBI o ENSEMBL. De gran utilidad es el proyecto Hap Map Internacional, en el que se pretende identificar la variabilidad genética, así como los bloques de desequilibrio de ligamiento existentes, en varias poblaciones procedentes de Europa, Asia y África. Aún no está claro hasta qué punto se puede perder información, extrapolando lo descrito en las bases de datos a un gen concreto en una población concreta, pero la posibilidad de utilizarlas parece bastante esperanzadora.

Utilizar una muestra de casos en los que la susceptibilidad genética sea mayor: se puede reducir el número de casos necesarios para llegar a obtener resultados estadísticamente significativos si se seleccionan aquellos que no son totalmente esporádicos, si no que presentan algún tipo de agregación [18]. Este método se basa en la idea de que utilizando pacientes que al menos tengan un pariente de primer grado afectado de la misma enfermedad, de alguna forma se está "enriqueciendo" la muestra en factores genéticos que provoquen susceptibilidad a padecer la misma. De este modo, se reduciría el número de casos necesarios para identificar dichos factores. Para más detalles, consultar el trabajo publicado por Antoniou y colaboradores [18].

Otra forma de facilitar la identificación es seleccionar poblaciones más homogéneas, como por ejemplo, en el caso de cáncer de mama, pacientes afectadas antes de los 40 años o con un tipo histológico concreto del tumor.

¿BÚSQUEDA GLOBAL EN TODO EL GENOMA?

En principio, existiría la posibilidad futura de evitar las limitaciones de los estudios de asociación basados en el gen candidato, usando un método empírico, en el que se realizarían búsquedas de SNPs a gran escala en todo el genoma sin necesidad de conocer *a priori* la función de ningún gen [19].

Esto, que se considera una aproximación prometedora, está aún lejos de ser posible a corto plazo, ya que no existe todavía un mapa de SNPs de alta densidad que cubra todo el genoma. Otra limitación sería el excesivo coste de estos análisis a gran escala.

INTERACCIONES ENTRE GENES Y MEDIO AMBIENTE

Aunque este capítulo está enfocado a revisar la base genética del cáncer esporádico o de agregación familiar, no podemos dejar de mencionar la importancia de los factores ambientales en la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad [20]. De hecho, como ya apuntamos al principio del capítulo, muchos de estos genes de baja susceptibilidad, solamente manifiestan su efecto en combinación con otros factores genéticos o ambientales.

Un ejemplo de interacción genes-medio ambiente sería la variante C677T en el gen MTHFR (metilentetrafolato-reductasa). El metabolismo del folato está implicado en los procesos de metilación del ADN y síntesis de nucleótidos y, por lo tanto, se piensa que puede tener un papel importante en los procesos de carcinogénesis. En un trabajo reciente [21], se describe cómo la variante C677T, se asocia con una disminución del nivel de metilación global, que daría lugar a inestabilidad genética y aumento del riesgo de cáncer, pero solamente en aquellos individuos con niveles bajos de folato circulante y alta ingesta de alcohol.

La necesidad de establecer cómo los distintos genes de baja penetrancia se combinan entre sí y con factores ambientales para definir "perfiles de riesgo" en la población, complica aún más el panorama, pero es la meta a la que hay que tender para conseguir que estos estudios sean realmente útiles.

El objetivo final de estos estudios sería poder definir subgrupos de la población general, que por su perfil genético se consideraran más susceptibles a padecer cáncer y ofrecerles campañas de cribado o medidas preventivas específicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hall, J. M., Lee, M. K., Newman, B., Morrow, J. E., Anderson, L. A., Huey, et al. (1990). Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science 250, 1684-9
2. Wooster, R., Neuhausen, S. L., Mangion, J., Quirk, Y., Ford, D., Collins, N., et al. (1994). Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science 265, 2088-90
3. Bodmer, W. F., Bailey, C. J., Bodmer, J., Bussey, H. J., Ellis, A., Gorman, P., et al. (1987). Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. Nature 328, 614-6
4. Lindblom, A., Tannergard, P., Werelius, B. & Nordenskjold, M. (1993). Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary non-polyposis colon cancer. Nat Genet 5, 279-82
5. Peltomaki, P., Aaltonen, L. A., Sistonen, P., Pylkkanen, L., Mecklin, J. P., Jarvinen, H., et al. (1993). Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. Science 260, 810-2
6. Houlston, R. S. & Tomlinson, A. P. M. (2001). Polymorphisms and colorectal tumor risk. Gastroenterology 121, 282-301
7. Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M.,et al. (2000). 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
8. Ponder, B. A. (2001). Cancer genetics. Nature 411, 336-41
9. Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J., et al. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 409, 860-921
10. Tabor, H. K., Risch, N. J. & Myers, R. M. (2002). Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations. Nature Reviews Genetics 3, 391-A396
11. Dunning, A. M., Healey, C. S., Pharoah, P. D. P., Teare, M. D., Ponder, B. A. J. & Easton, D. F. (1999). A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 8, 843-54
12. Pharoah, P. D. P., Dunning, A. M., Ponder, B. A. J. & Easton, D. F. (2004). Association studies for finding cancer-susceptibility genetic variants. Nature Reviews Cancer 4, 850-60
13. Haiman, C. A., Stram, D. O., Pike, M. C., Kolonel, L. N., Burtt, N. P., Altshuler, et al. (2003). A comprehensive haplotype analysis of CYP19 and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort. Human Molecular Genetics 12, 2679-92
14. Thomas, H. V., Reeves, G. K. & Key, T. J. A. (1997). Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer a quantitative review. Cancer Causes & Control 8, 922-8
15. Utsumi, T., Harada, N., Maruta, M. & Takagi, Y. (1996). Presence of alternatively spliced transcripts of aromatase gene in human breast cancer. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 81, 2344-9
16. Nabholtz, J. M., Buzdar, A., Pollak, M., Harwin, W., Burton, G., Mangalik, A., et al. (2000). Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized trial. Journal of Clinical Oncology 18, 3758-67
17. Bonneterre, J., Thurlimann, B., Robertson, J. F. R., Krzakowski, M., Mauriac, L., Koralewski, P., et al. (2000). Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. Journal of Clinical Oncology 18, 3748-57
18. Antoniou, A. C. & Easton, D. F. (2003). Polygenic inheritance of breast cancer: Implications for design of association studies. Genet Epidemiol 25, 190-202
19. Hirschhorn, J. N. & Daly, M. J. (2005). Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. Nat Rev Genet 6, 95-108
20. Hunter, D. J. (2005). Gene-environment interactions in human diseases. Nat Rev Genet 6, 287-98

21. Heijmans, B. T., Boer, J. M., Suchiman, H. E., Cornelisse, C. J., Westendorp, R. G., Kromhout, D., et al. (2003). A common variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene (1p36) is associated with an increased risk of cancer. Cancer Res 63, 1249-53

BASES DE DATOS

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/

http://www.ensembl.org/index.html

http://www.hapmap.org

DETECCIÓN DE SÍNDROMES HEREDITARIOS

¿ANTE QUÉ SÍNDROME NOS ENCONTRAMOS?

Miguel Urioste Azcorra
Unidad de Cáncer Familiar
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid

INTRODUCCIÓN

El asesoramiento genético en cáncer es una actividad sanitaria relativamente reciente, consecuencia de la identificación y caracterización de las bases genéticas de algo más de una docena de síndromes con una marcada predisposición al cáncer, en la pasada década. Saber que ciertos individuos heredaban de sus padres genes alterados que les predisponían a desarrollar neoplasias a edades jóvenes, pronto se convirtió en un serio problema sanitario que requería soluciones eficaces. En pocos años se ha llegado a tener una idea bastante precisa de la magnitud del cáncer hereditario, una porción significativa de profesionales conoce el problema y son capaces de identificar familias en las que existe agregación de tumores, se han creado algunas unidades multidisciplinarias donde acuden las familias para ser evaluadas, existen laboratorios capacitados para analizar los genes responsables de los síndromes de predisposición al cáncer, y en unos pocos centros hospitalarios hay unidades especializadas en el seguimiento de pacientes con alto riesgo para cáncer. Aunque es evidente el avance en estos pocos años, aún queda mucho por aprender y más aún por hacer en la atención de familias con algún tipo de cáncer hereditario.

Cuando un individuo consulta por sus antecedentes personales y/o familiares de cáncer, la primera pregunta que se le plantea al profesional que le atiende es si está o no está ante un posible caso

de cáncer hereditario. En la actualidad existen unos 100 o 200 diferentes síndromes de predisposición al cáncer (SPC), algunos de los cuales se citan más adelante. La cuestión no es que el profesional sepa en detalle las características de cada uno de estos SPCs. Primero, y elemento esencial de todo el proceso, es el reconocimiento de aquellas circunstancias que caracterizan al cáncer hereditario. Saber que se está ante un caso de cáncer hereditario es saber que los miembros de esa familia se van a poder beneficiar del asesoramiento genético, que probablemente pueda efectuarse el estudio de algún gen de susceptibilidad cuyos resultados nos van permitir ofrecer riesgos concretos, y que podrán aplicarse medidas de prevención en los familiares a riesgo.

El primer objetivo de este capítulo es facilitar el reconocimiento del cáncer hereditario; dar a conocer aquellas herramientas que nos pueden ayudar en el proceso de reconocimiento de un SPC. Para ello hay que tener una idea de qué es un síndrome, y qué es el cáncer hereditario. Los SPCs se van a transmitir en las familias de acuerdo a los modelos mendelianos. Por esta razón es imprescindible tener conocimiento de los modelos de herencia y de cómo se construye un árbol familiar. Saber que si en una familia se llega a identificar un modelo de transmisión del cáncer, esto significa que se ha dado un gran paso para el asesoramiento de la familia. Pero cuando se habla de síndromes y de modelos de herencia, conviene estar familiarizados con conceptos de la Genética como son la penetrancia, la expresividad o la heterogeneidad clínica y genética. Dominar estos conceptos es esencial cuando se trabaja con enfermedades genéticas, como es el cáncer hereditario. Por último, es importante que el profesional sanitario aprenda a identificar los rasgos más eficaces para discriminar entre cáncer esporádico y cáncer hereditario.

El segundo objetivo del capítulo es ofrecer información sobre los diferentes SPCs, más con la intención de orientar que de ser exhaustivos. El capítulo finaliza con una serie de tablas en las que se listan los SPCs más habituales y los tipos de tumores que se observan en los SPCs, que pueden ser utilizadas como puerta de entrada a entidades no bien conocidas, o como ayuda o guía ante una sospecha diagnóstica.

DEFINICIÓN DE SÍNDROME

El término síndrome se utiliza para referirse a un conjunto de defectos, alteraciones, o síntomas patogénicamente relacionados, en el que puede o no conocerse la causa, y ésta puede o no ser genética. Es decir, 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 signos, anomalías o alteraciones del fenotipo aparecen siempre con la misma frecuencia en el síndrome. Algunos rasgos son comunes, 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 alteración 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 del síndrome. 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 (el síndrome de predisposición al cáncer más frecuente), o en el Cáncer Gástrico Difuso Hereditario. En otros síndromes se observa un conjunto de tumores benignos y malignos afectando a diferentes órganos o tejidos, como ocurre en el síndrome de von Hippel Lindau, o en la Neurofibromatosis. En un tercer tipo de SPCs, 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

Aproximadamente un 5-10% de todos los cánceres tiene una base hereditaria[2]. Dentro de este 5-10%, se engloban todos los síndromes de predisposición al cáncer. El cáncer hereditario es consecuencia de mutaciones en proto-oncogenes, genes supresores de tumores o genes encargados de la reparación, integridad o estabilidad del ADN. Todos estos genes han sido comentados en un capítulo previo. En la mayoría de los casos las mutaciones en estos genes son altamente penetrantes[3]. Se suele heredar una copia mutada de uno de estos genes, si bien esta circunstancia no es suficiente para el desarrollo del tumor. El cáncer sólo llegará a manifestarse tras la acumulación de nuevas mutaciones somáticas. Es decir, en la mayoría de los SPCs se hereda la predisposición a desarrollar cáncer de acuerdo a patrones mendelianos.

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, o en la agresividad o tasa de supervivencia.

La identificación de familias con SPCs es clínicamente relevante, ya que el riesgo de sus miembros para desarrollar cáncer es muy elevado. Sin una adecuada historia familiar, muchos SPCs pueden no ser identificados y ser considerados como tumores de carácter esporádico. La historia familiar es sin duda la herramienta más eficaz para determinar la probabilidad de que una determinada familia tenga un SPCs, y para poder llevar a cabo el proceso de asesoramiento genético[4].

MODELOS DE HERENCIA

La práctica totalidad de los SPCs conocidos hasta la fecha, son procesos monogénicos y, en consecuencia, se heredan siguiendo patrones mendelianos relativamente sencillos de identificar. Cuando un profesional sanitario se enfrenta a una familia en la que han ocurrido varios casos de cáncer, surgirá la duda de si esos cánceres han ocurrido de acuerdo a un modelo de herencia conocido. 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.

Los patrones de herencia mendelianos dependen de la localización cromosómica del gen responsable y de la clase de fenotipo (una amplia descripción de los modelos de herencia puede obtenerse consultando textos de Genética como el clásico Thompson & Thompson[5]). Hay dos posibles localizaciones: autosómica, el locus del gen se encuentra en un autosoma (cromosomas del 1 al 22), o sobre un cromosoma sexual (X o Y). En el primer caso hablaremos de herencia autosómica y en el segundo de herencia ligada al sexo y, en concreto, de herencia ligada al X o, mucho menos frecuentemente, de herencia ligada al Y. Respecto al fenotipo, éste puede ser dominante o recesivo. Dominante es el fenotipo que se manifiesta cuando existe un solo alelo variante, independientemente del otro alelo. Recesivo es el fenotipo que se manifiesta cuando ambos alelos son variantes; se necesitan ambas copias del gen alteradas para que aparezca el fenotipo.

Por lo tanto, podemos esperar sólo cuatro patrones básicos de herencia mendeliana: autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al sexo dominante y, por último, ligado al sexo recesivo[5].

HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

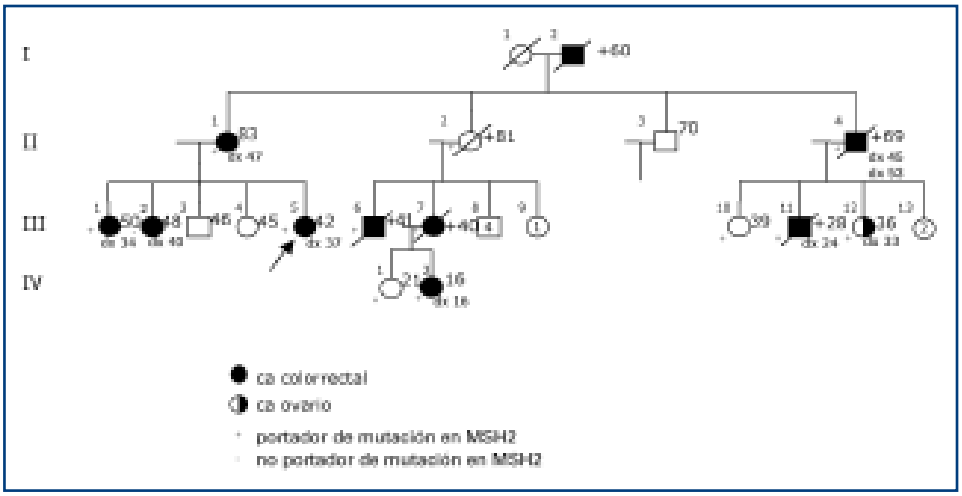
El gen responsable del rasgo o enfermedad se localiza en un autosoma, los cromosomas numerados del 1 al 22, y el fenotipo que se asocia a ese gen se manifiesta independientemente del estado del otro alelo, se manifiesta tanto en heterocigosis como en homocigosis (se dice que

un individuo es *heterocigoto* cuando presenta dos alelos diferentes, uno en cada cromosoma, en un determinado gen; mientras que *homocigoto* es el individuo que tiene los dos alelos del gen idénticos).

Éste es el modelo de herencia más común en los SPCs. Los síndromes más frecuentes como el Cáncer de Mama y Ovario Hereditario, la Poliposis Adenomatosa Familiar, el Síndrome de Lynch o Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico, se ajustan a este modelo de herencia. Hay que insistir que en estos síndromes y en los restantes SPCs se transmite la susceptibilidad a desarrollar el cáncer; para que aparezca el cáncer es necesario que, a nivel somático, las células acumulen nuevas mutaciones, entre ellas la mutación en el otro alelo, el normal, del gen de que se trate.

En la Figura 1 puede verse la genealogía de una familia con síndrome de Lynch y en la que puede deducirse una herencia autosómica dominante. El *probandus* y consultante, identificable por estar marcado con una flecha en el árbol (individuo III-5), es una mujer joven que consulta por haber tenido un adenocarcinoma de colon a los 37 años. Puede observarse en la familia que el cáncer, frecuente pero no exclusivamente colorrectal, se ha transmitido verticalmente, afectando a cuatro generaciones consecutivas. El cáncer lo transmiten tanto las mujeres como los varones, existe transmisión de varón a varón y resultan afectados por igual mujeres y varones. La probabilidad de que un individuo transmita el gen mutado a su descendencia es de 1 en 2 (50%). Esto es porque existen sólo dos posibilidades reales: el individuo transmite a su descendencia el

Figura 1. Familia con Síndrome de Lynch (OMIM#120435), asociada a mutación germinal en MSH2, modelo de herencia autosómica dominante



cromosoma con la copia normal del gen o bien el cromosoma con la copia alterada. Los individuos que transmiten la enfermedad son afectados, han tenido cáncer, excepto el individuo II-2 en la Figura 1. 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 al menos a dos de sus hijos, que han desarrollado cáncer colorrectal. En esta mujer ha ocurrido una falta de penetrancia. La *penetrancia* es la probabilidad de que un gen tenga manifestación en el fenotipo. 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 manifestarán. Una penetrancia incompleta puede confundir la interpretación del modelo de herencia y del 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 lo tanto, no va a transmitir la enfermedad.

En la Figura 1 podemos también observar cómo las manifestaciones fenotípicas difieren entre los distintos individuos portadores de la mutación en MSH2. Algunos pacientes han desarrollado cáncer colorrectal a edades muy tempranas, por ejemplo la mujer IV-2 con tan sólo 16 años. Otros miembros de la familia han tenido dos tumores colorrectales (el individuo II-4), otros han padecido cáncer de ovario (III-12), 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. No siempre van a aparecer el mismo número de tumores ni el mismo tipo de tumor, ni en la misma localización, ni a la misma edad. Un ejemplo muy llamativo de expresividad variable es el de los fenotipos asociados a mutaciones en el gen PTEN. Pacientes que presentan mutaciones en este gen, incluso las mismas mutaciones, pueden tener un fenotipo reconocible como síndrome de Cowden, o el fenotipo del síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, o en algunos casos, el fenotipo del síndrome de Proteus (ver Tabla 1), u otros fenotipos menos frecuentes. Además, el riesgo de cáncer asociado a cada una de estas entidades probablemente no es el mismo. Mientras que los pacientes con síndrome de Cowden tienen riesgos elevados para cáncer de mama, carcinoma papilar de tiroides y carcinoma de endometrio, estos riesgos no parecen ser los mismos para pacientes con el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, y muy probablemente son aún menores para pacientes con fenotipo Proteus.

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, sobre todo, a la hora del asesoramiento genético de los pacientes. En la Figura 1, la mujer II-2 que falleció con 81 años, era portadora asintomática

Tabla 1. Síndromes más comunes de predisposición al cáncer

NOMBRE DEL SÍNDROME	GENES RESPONSABLES	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	NÚMERO OMIM	MODELO DE HERENCIA	PENETRANCIA	INCIDENCIA	OTRAS DENOMINACIONES ABREVIATURAS	RIESGO CÁNCER
Anemia de Fanconi[25] *	FANCA FANCB FANCC FANCD1 FANCD2 FANCE FANCF FANCG FANCL	16q24.3 Xp22.31 9q22.3 13q12.3 3p25.3 6p22-p21 11p15 9p13 2p16.1	227650	AR	100% en hh	1/360000	Pancitopenia de Fanconi. FAN	50%
Ataxia-telangiectasia[9]	ATM	11q22.3	208900	AR	100% en hh	1/30000-1/100000	Síndrome de Louis-Barr. AT	30-40%
Beckwith-Wiedemann, síndrome de[20]	KIP2	11p15.5	130650	AD	Incompleta	1/14000	Síndrome EMG. SBW	8-20%
Birt-Hogg-Dubè, síndrome de[26]	BHD	17p11.2	135150	AD	Desconocida, reducida	Raro	BHD	Desc.
Bloom, síndrome de[27]	RECQL3	15q26.1	210900	AR	100%	Raro	BLM	20%
Cáncer de mama y ovario hereditarios[17]	BRCA1 BRCA2	17q21 13q12.3	114480	AD	80%	1/500-1/2500	CMOH	80%
Carcinoma gástrico difuso hereditario[28]	CDH1	16q22.1	137215	AD	90%	Raro	CGD	-
Carcinoma renal papilar hereditario[29]	MET	7q31	164860	AD	Desconocida, reducida	Raro	CRPH	-
Complejo de Carney[30]	PRKRA1A	17q23-q24	160980	AD	Desconocida, reducida	Raro	Síndrome NAME; síndrome LAMB; Enfermedad adrenocortical nodular; Mixoma-Displasia adrenocortical CC	Desc.
Esclerosis Tuberosa[31]	TSC1 TSC2	9q34 16p13.3	191100	AD	95-100%	1/30.000	Enfermedad de Bourneville; Epiloya. ET	Desc.
Gorlin, syndrome de[32] ***	PTCH	9q22.3	109400	AD	90-97%	1/57000	Síndrome de nevus basocelular; Síndrome de Gorlin; Síndrome de Gorlin-Goltz; Quinta facomatosis. SG	90%

Tabla 1 (cont.). Síndromes más comunes de predisposición al cáncer

NOMBRE DEL SÍNDROME	GENES RESPONSABLES	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	NÚMERO OMIM	MODELO DE HERENCIA	PENETRANCIA	INCIDENCIA	OTRAS DENOMINACIONES ABREVIATURAS	RIESGO CÁNCER
Hiperparatiroi-dismo [33]	HRPT2	1q25-q31	145001	AD	90%	Raro	Hiperparatiroidismo y tumores de mandíbula. HPT	-
Leiomiomatosis uterina y cáncer renal hereditarios [34]	FH	1q42.1	605839	AD	Desconocida	Raro	LCR	-
Li-Fraumeni, síndrome de [35]	TP53	17p13.1	151623	AD	90-95%	Raro	SLF	90%
Lynch, síndrome de [8]	MSH2 MLH1 MSH6 PMS2 PMS1 MLH3 TFGBR2	2p22-p21 3p21.3 2p16 7p22 2q31-q33 14q24.3 3p22	120435	AD	80-90%	1/200-1/1000	Síndrome de Lynch, tipos 1 y 2; Cáncer colorrectal no polipósico hereditario; CCNPH; HNPCC; Síndrome de Muir Torre. SL	75%
Melanoma maligno familiar [36, 37]	CDKN2A CDK4	9p21 12q14	155601	AD	30% a los 50 años	1/10000	Síndrome del nevus displásico. MMF	90%
Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 [38, 39]	MEN1	11q13	131100	AD	100% a los 60 años	2-10/100000	Síndrome de Wermer; Síndrome de Zollinger-Ellison. MEN1	10-30%
Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 [39]	RET	10q11.2	171400	AD	70-100%	1/25000	Carcinoma medular de tiroides familiar; Síndrome de Simple. MEN2	70% a los 70 años
Neurofibromatosis tipo 1 [40, 41]	NF1	17q11.2	162200	AD	100%	1/3500	Enfermedad de von Recklinghausen. NF1	2-5%
Neurofibromatosis tipo 2 [42]	NF2	22q12.2	101000	AD	100% a los 60 años	1/40000	NF2	Desc.
Nijmegen, síndrome de [19]	NBS1	8q21	251260	AR	100%	Raro	Síndrome de roturas de Nijmegen; Síndrome de Seemanova; Variante 1 de Ataxia Telangiectasia; Síndrome de roturas de Berlín. SN	-
Paraganglioma familiar [43]	SDHB SDHC SDHD	1p36.1-p35 1q21 11q23	168000	AD	Desconocida	Raro	PF	-

Tabla 1 (cont.). Síndromes más comunes de predisposición al cáncer

NOMBRE DEL SÍNDROME	GENES RESPONSABLES	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	NÚMERO OMIM	MODELO DE HERENCIA	PENETRANCIA	INCIDENCIA	OTRAS DENOMINACIONES ABREVIATURAS	RIESGO CÁNCER
Peutz-Jeghers, síndrome de [44]	STK11	19p13.3	175200	AD	95-100%	1/120000	Síndrome de pólipos y manchas. SPJ	50%
PTEN-hamartomas, síndrome de [6, 45]	PTEN	10q23.31	158350 153480 176920	AD AD esporádico	Cowden: 99%	Cowden: 1/200000	Síndrome de Cowden (SC); Enfermedad de Lhermitte-Duclos; Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRR); Síndrome de Bannayan-Zonana; Síndrome de Riley-Smith; Síndrome de Ruvalcaba-Myhre; Lipomatosis encefalo-craneo-cutánea; Síndrome de Proteus (SP)	SC 50%
Poliposis Adenomatosa Familiar ** [46]	APC	5q21-q22	175100	AD	100%	1/6000-1/13000	Síndrome de Gardner. PAF	100%
Poliposis asociada a MYH [47]	MYH	1p34.3-p32.1	604933	AR	Desconocida	Raro	MYH	-
Poliposis juvenil [48]	SMAD4 BMPR1A	18q21.1 10q22.3	174900	AD	90-100%	1/100000	PJ	30%
Retinoblastoma hereditario [49]	RB1	13q14.1	180200	AD	90%	1/13500-1/25000	RB	90%
Rothmund-Thomson, síndrome de [19]	RECQL4	8q24.3	268400	AR	100%	Raro	SRT	Desc.
Simpson-Golabi-Behmel, síndrome de [50]	GPC3 SGBS2	Xq26 Xp22	312870	LX-R	Desconocida	Raro	Síndrome del « bulldog ». SGB	-
Síndrome linfoproliferativo autoinmune [51]	FAS FASL CASP10 CASP8	10q24.1 1q23 2q33-q34 2q33-q34	601859	AD	100%	Raro	Síndrome de Canale-Smith. ALPS	Desc.
Síndrome linfoproliferativo ligado al X [52]	SH2	Xq25	308240	LX-R	Desconocida	Raro	Enfermedad de Duncan; Síndrome de Purtilo; Susceptibilidad familiar a la infección por virus Epstein-Barr. SLPLX	-

Tabla 1 (cont.). Síndromes más comunes de predisposición al cáncer

NOMBRE DEL SÍNDROME	GENES RESPONSABLES	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	NÚMERO OMIM	MODELO DE HERENCIA	PENETRANCIA	INCIDENCIA	OTRAS DENOMINACIONES ABREVIATURAS	RIESGO CÁNCER
Sotos, síndrome de [53]	NSD1	5q35	117550	esporádico	100%	Raro	Gigantismo cerebral. SS	-
Tumor estromal gastrointestinal familiar [54]	KIT	4p12	606764	AD	Desconocida	Raro	GIST	-
Tumor de Wilms familiar**** [55, 56]	WT1	11p13	194070	AD	100%	1/10000	Nefroblastoma familiar. TWF	100%
Turcot, síndrome de [57]	APC MSH2 MLH1	5q21-q22 2p22-p21 3p21.3	276300	AD	80-100%	Raro	ST	80-100%
von Hippel-Lindau, síndrome de [58]	VHL	3p26-p25	193300	AD	90-95%	1/36000-1/45500	VHL	45%
Werner, síndrome de [19]	RECQL2	8p12-p11.2	277700	AR	100%	1/50000-1/1000000	Progeria del adulto. SW	10%
Xeroderma pigmentosum [59]	XPA XPC ERCC2 ERCC3 ERCC4 ERCC5 DDB2	9q22.3 3p25 19q13.2-q13.3 2q21 16p13.3-p13.13 13q33 11p12-p11	278700 278720 126340 133510 133520 133530 278740	AR AR AD AD AD AD AR	100%	1/250000-1/1000000	XP	90%

AD: autosómico dominante. AR: autosómico recesivo. LX-R: ligado al X recesivo. hh: homocigotos. Desc.: desconocido

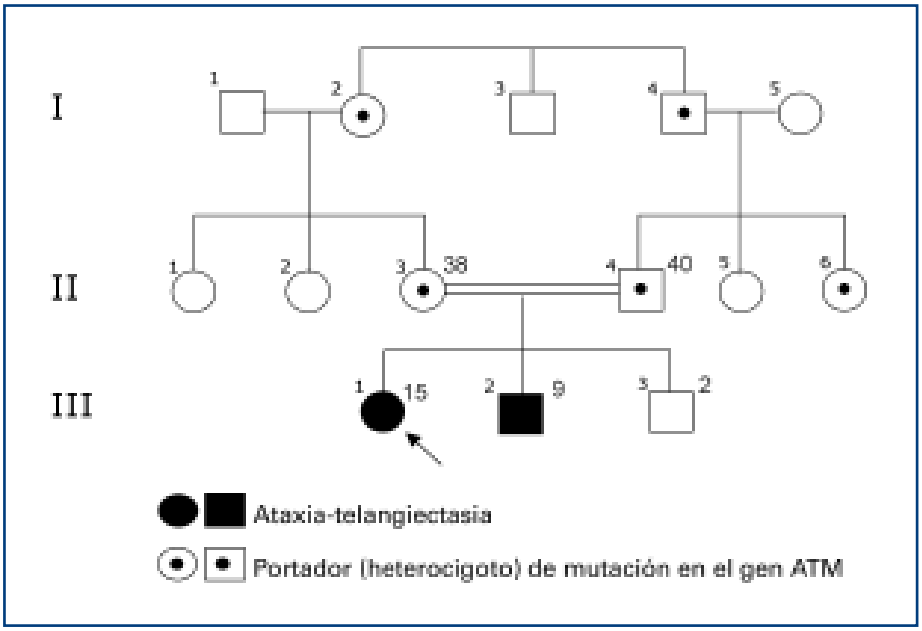
** Mutaciones bialélicas en BRCA2 producen el fenotipo clásico de la Anemia de Fanconi [60]. **Otras formas de susceptibilidad a cáncer colorrectal se han asociado a mutaciones en el gen AXIN2 (OMIM#604025) [61]. *** Mutaciones germinales que predisponen a la aparición de meduloblastoma se han descrito en el gen SUFU (OMIM#607035) [62]. **** Mutaciones bialélicas en BRCA2 se han descrito en tumor de Wilms familiar [63]*

de una mutación en el gen MSH2. Su padre también era portador de la mutación y falleció a los 60 años, y dos de sus hijos han desarrollado ya la enfermedad. Sin embargo, no podemos asegurar que el individuo III-10 o el IV-1, se vayan a beneficiar por esa misma falta de penetrancia observada en su tía y abuela, respectivamente. La penetrancia del cáncer colorrectal en el síndrome de Lynch es del 80%. Esto quiere decir que de cada 100 individuos portadores de una mutación en un gen de reparación del ADN (asumiendo la misma capacidad patogénica para todas las mutaciones en cada uno de estos genes), 80 van a desarrollar cáncer colorrectal, a una edad media de 45 años, y 20 no van a tener este cáncer. Además, como podemos deducir del árbol mostrado en la Figura 1, la mutación en MSH2 identificada en esta familia muestra expresividad variable y la imposibilidad para predecir un fenotipo debe ser comunicada al paciente a la hora del asesoramiento.

Para terminar con el árbol de la Figura 1, llamar la atención sobre el miembro de familia III-2. Se trata de una mujer de 48 años que tuvo cáncer colorrectal a los 40. Su madre de 83 años con cáncer colorrectal a los 47, y sus hermanas de 50 y 42 con diagnósticos de cáncer colorrectal a los 34 y 37, son portadoras de la mutación familiar en el gen MSH2. En ella hubiera sido esperable la detección de esta misma mutación familiar. Sin embargo, ésta no ha aparecido en el estudio de su sangre periférica. La paciente III-2 ha tenido un cáncer colorrectal esporádico, no asociado a mutaciones germinales en genes de susceptibilidad, en el seno de una familia con un síndrome de Lynch causado por mutación en el gen MSH2. Esta circunstancia se conoce como *fenocopia*, el fenotipo es el mismo pero la causa es distinta. En los otros miembros de la familia la causa es la mutación en MSH2, mientras que en la mujer III-2 la causa es la interacción normal genotipo-ambiente. El hallazgo no es excepcional, pues el cáncer es una enfermedad frecuente y, en consecuencia, en una familia con un SPCs, un porcentaje significativo, hasta un tercio [7], de los individuos no portadores podrían desarrollar cáncer esporádico.

El Síndrome de Lynch al igual que muchos otros SPCs, es heterogéneo desde el punto de vista genético. Distintas mutaciones en el gen MSH2, por ejemplo, pueden producir el mismo fenotipo: cáncer colorrectal, gástrico, de ovario, etc. Esta *heterogeneidad genética* se conoce como *alélica*:

Figura 2. Familia con Ataxia-telangiectasia (OMIM#208900), ejemplo de herencia autosómica recesiva



distintas mutaciones en MSH2, es decir, distintos alelos del gen originan idéntico fenotipo. Pero además el síndrome también muestra *heterogeneidad genética de locus*, que implica que distintos genes en distintos loci son capaces de producir el mismo fenotipo. De hecho se conocen al menos 7 diferentes genes encargados de la reparación de los daños en el ADN, cuyas mutaciones son responsables de la aparición del Síndrome de Lynch[8].

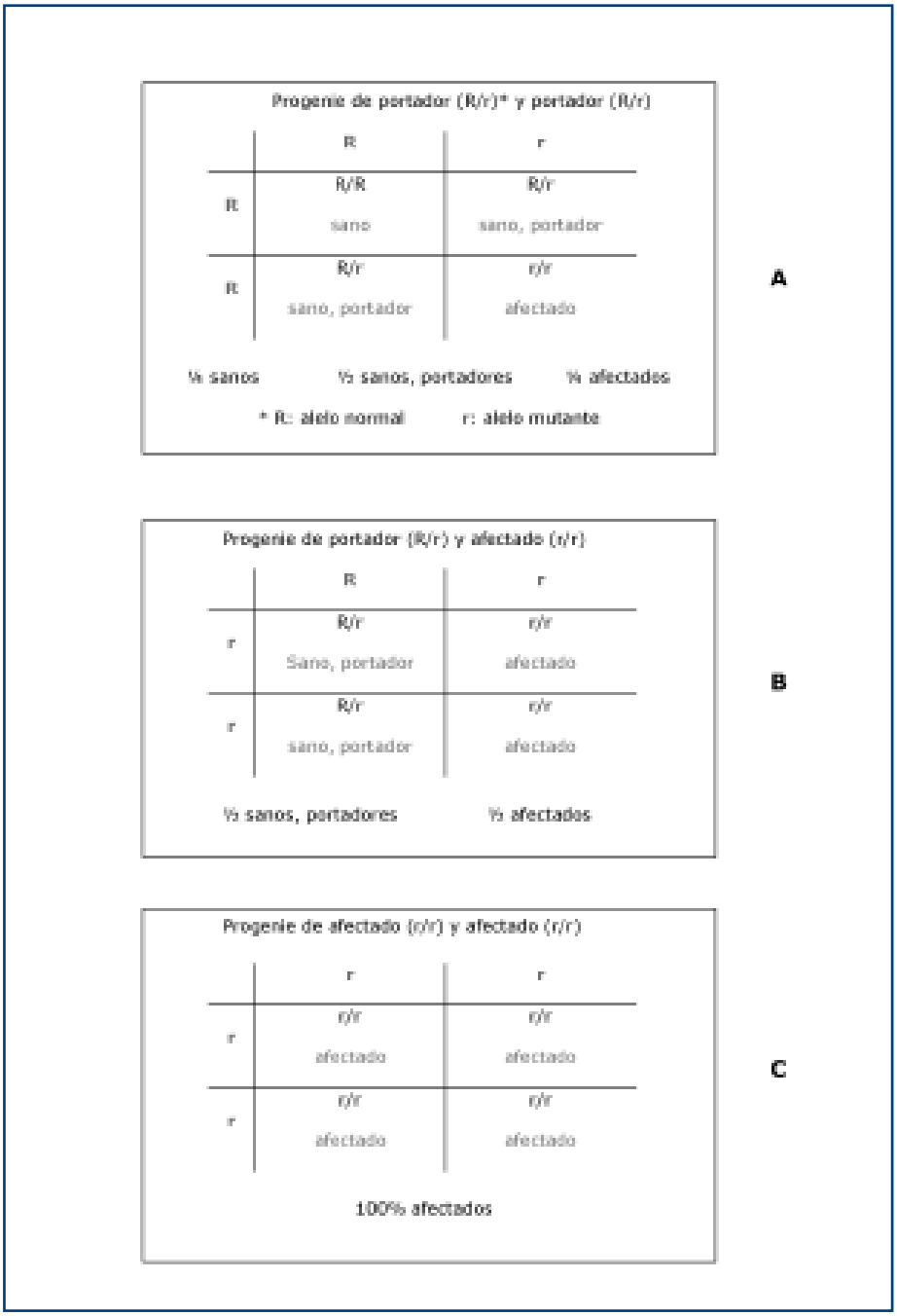
En resumen, es conveniente que la persona que deba valorar familias con posible cáncer hereditario esté familiarizada con conceptos como penetrancia, expresividad variable, fenocopias, o heterogeneidad genética, ya que son factores que si no se tienen presente pueden conducir a graves errores. Además, es conveniente tener presente que algunos *rasgos fenotípicos* de los SPCs pueden estar limitados por el sexo (cáncer de testículo o de endometrio) o *influidos por el sexo* (cáncer de mama). Este hecho también puede inducir a error a la hora de valorar el riesgo en familias en las que hay mayor presencia de uno de los sexos.

HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

Se dice que una herencia es autosómica recesiva cuando el fenotipo sólo aparece en estado de homocigosis, en contraste con las entidades dominantes en las que las manifestaciones fenotípicas aparecen en estado de heterocigosis. 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.

En la Figura 2 se muestra un árbol de una familia con Ataxia-telangiectasia, un ejemplo de SPCs con herencia autosómica recesiva. El probandus es una niña actualmente de 15 años, diagnosticada a los 2 años de Ataxia-Telangiectasia. La paciente tiene dos hermanos más jóvenes, uno afectado y otro sano. Ambos padres son jóvenes y no muestran signos de la enfermedad. En el árbol familiar es evidente que los casos han aparecido en una única generación (la generación III). Esta distribución horizontal de los casos difiere de la vertical que caracteriza al patrón de herencia autosómico dominante. Resultan afectados por igual las mujeres y los hombres. Vemos, además, que los padres de los individuos afectados son sanos, no muestran signos de la enfermedad. Esto es así porque para que la enfermedad aparezca es necesario tener mutadas las dos copias del gen en cuestión, y los padres son portadores de sólo una copia anómala del gen. El riesgo para los descendientes en la herencia recesiva se muestran en la Figura 3. La situación más común es cuando ambos padres son portadores de un alelo recesivo (situación A en la Figura 3), y en tal caso, el riesgo de tener un descendiente afectado es de 1 en 4 (25%). Sin embargo, también hay que esperar las situaciones B en la que uno de los padres es afectado (homocigoto) y el otro

Figura 3. Herencia recesiva: riesgos para los descendientes en las tres posibles situaciones



portador (heterocigoto), o la C en la que ambos padres son afectados. En las dos situaciones los riesgos son claramente diferentes.

Por definición, los trastornos recesivos sólo se manifiestan en situación de homocigosis, cuando las dos copias del gen son anómalas. En la Figura 2, los dos individuos afectados, III-1 y III-2, tienen mutadas ambas copias del gen ATM. Cada una de estas mutaciones la han heredado de uno de sus padres que son heterocigotos para la mutación y, como suele ocurrir, no presentan signos de Ataxia-telangiectasia. Una única copia anómala del gen no tiene repercusión en el fenotipo. La mayoría de estas copias anómalas se encuentran en individuos que no manifiestan la enfermedad. En estas circunstancias, estos genes pueden permanecer ocultos dentro de una misma familia y ser transmitidos de generación en generación sin evidencia alguna de su presencia. Sin embargo, la enfermedad puede aparecer en la familia cuando se unen dos miembros de la misma. Esta circunstancia se denomina consanguinidad y es un fenómeno frecuente en trastornos que siguen un patrón de herencia autosómico recesivo. En la Figura 2 observamos cómo los padres de los niños afectados (II-3 y II-4, la consanguinidad se representa con línea de unión entre ambos doble), son miembros de la misma familia (primos hermanos) y ambos son portadores de una copia mutada del gen ATM. La frecuencia de portadores de mutaciones en el ATM en la población general se ha estimado es del 1%[9], por lo tanto la probabilidad de que dos miembros de la población general no emparentados tengan un hijo con Ataxia Telangiectasia es de 1 en 40.000 (1/100 x 1/100 x 1/4, es decir probabilidad de que un padre sea portador 1/100, multiplicado por la probabilidad de que el otro padre también sea portador 1/100, y multiplicado por la probabilidad de que dos portadores de un gen recesivo tengan un hijo afectado 1/4). Lógicamente estas cifras cambian cuando se habla de individuos de la misma familia donde existe una probabilidad mucho más alta de que ambos individuos sean portadores del mismo gen recesivo. Además, la probabilidad de que exista consanguinidad se incrementa en la medida que la enfermedad aparecida en la familia es más rara, ya que al ser más baja la frecuencia de portadores en la población general es más improbable que éstos se encuentren por azar.

Como se ha dicho y de acuerdo con los modelos clásicos de herencia recesiva, los portadores de una única copia alterada de un gen recesivo no manifiestan signos de la enfermedad. Esto no siempre es así, y de hecho, en la actualidad se conocen numerosas entidades recesivas en las que los portadores manifiestan bien una forma atenuada de la enfermedad, o bien ciertos rasgos de la enfermedad. En esta línea, los pacientes con Ataxia Telangiectasia muestran susceptibilidad a desarrollar cáncer, el 38% de los pacientes lo desarrollan, en especial leucemias y linfomas, y las portadoras de mutaciones en el ATM podrían también tener un riesgo incrementado para desarrollar cáncer de mama[9]. Este incremento del riesgo podría estar en relación con el daño en el ADN inducido por la exposición a radiación ionizante, a la que los portadores de ATM podrían mostrar una especial sensibilidad[10].

El fenotipo de los afectados por síndromes recesivos suele ser más uniforme que el de los cuadros dominantes, presentan una expresión menos variable. Esta mayor uniformidad, probablemente guarda relación con la falta del efecto modulador que ejerce la presencia de un alelo sano. Un reducido número de SPCs muestra una herencia autosómica recesiva. Se trata de entidades que suelen manifestarse en el momento del nacimiento o que se detectan en los primeros meses de vida. Además, muchos tienen cuadros clínicos severos en los que el cáncer suele ser una manifestación más dentro de un fenotipo complejo.

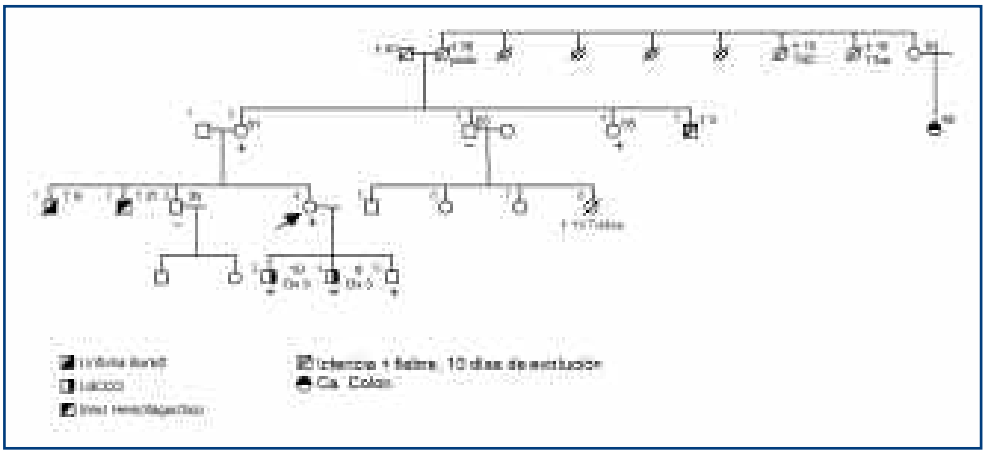
HERENCIA LIGADA AL SEXO

Es aquella herencia asociada a genes localizados en los cromosomas sexuales X e Y. El 95% del contenido genético del cromosoma Y es específico del sexo masculino y tiene que ver con la determinación de la masculinidad, mientras que menos del 5% está compuesto por genes incluidos dentro de la región pseudoautosómica [11]. En el catálogo OMIM de Victor McKusick [12], se recogen tan sólo 60 entradas relacionadas con genes en el cromosoma Y y dada su escasa relación con el cáncer hereditario, no parece éste el lugar más adecuado para extenderse en este modelo de herencia.

En cambio existen varios SPCs con herencia ligada al cromosoma X tanto recesiva como dominante. Un ejemplo de herencia ligada al X recesiva puede observarse en la Figura 4. La consultante es una mujer joven, sin antecedentes personales de cáncer ni enfermedad conocida, con tres hijos pequeños, dos de los cuales han tenido linfoma B difuso de células grandes a los 3 y 9 años de edad. El tercer hijo está sano. La consultante ha tenido tres hermanos, uno vive sano con 35, y los otros dos fallecieron, a los 9 años por un linfoma de Burkitt, y el otro hermano a los 21, por un síndrome hemofagocítico. En la generación anterior, una hermano de la madre de la consultante falleció a los 3 años por un cuadro con fiebre e ictericia que duró diez días. En el resto de la historia no aparecen otros datos de interés.

La distribución de los casos en el árbol en la Figura 4, sugiere la herencia ligada al sexo: sólo aparecen varones afectados y las mujeres parecen actuar como transmisoras. En efecto, en esta herencia, el fenotipo se expresa en todos lo varones que han heredado la mutación. El trastorno prácticamente queda restringido a los varones, ya que solamente las mujeres que sean homocigotas para la mutación manifestarán el fenotipo, con la excepción de los casos poco comunes de heterocigotas sintomáticas, que manifiestan signos de la enfermedad habitualmente con menor severidad o gravedad clínica que los varones afectados. Éste es un fenómeno que guarda estrecha relación con la inactivación del X [5]. Sin embargo, por lo general, las heterocigotas para una patología ligada al X recesiva no manifiestan signos de la enfermedad.

Figura 4. Herencia ligada al X recesiva. Familia con el Síndrome Linfoproliferativo ligado al X o enfermedad de Duncan (OMIM#308240)



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 autosómica 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 autosómico 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 hemicigotos 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.

CONSTRUCCIÓN DEL ÁRBOL FAMILIAR

Los SPCs como la mayoría de las enfermedades genéticas se transmiten en las familias siguiendo alguno de los modelos de herencia comentados. Para averiguar el modelo de

herencia es muy útil el dibujo del árbol familiar o pedigrí de la familia. Éste consiste en la representación gráfica de las relaciones y de las características que nos interesan de los distintos miembros de la familia. Para la elaboración del árbol familiar se utilizan una serie de símbolos estandarizados; algunos de los más habituales se recogen en la Figura 5. Una relación más detallada de la simbología utilizada en la construcción de pedigrís humanos puede encontrarse en Bennett y cols [13].

Para la construcción de árboles de familias con sospecha de SPCs hay que tener presente:

1. A partir del probandus o del consultante, recoger información de las generaciones posteriores, si las hubiera, y anteriores al mismo, intentando obtener datos de al menos tres generaciones en la rama familiar de nuestro interés

2. Marcar en el pedigrí todos los casos de cáncer y lesiones preneoplásicas ocurridos, indicando:

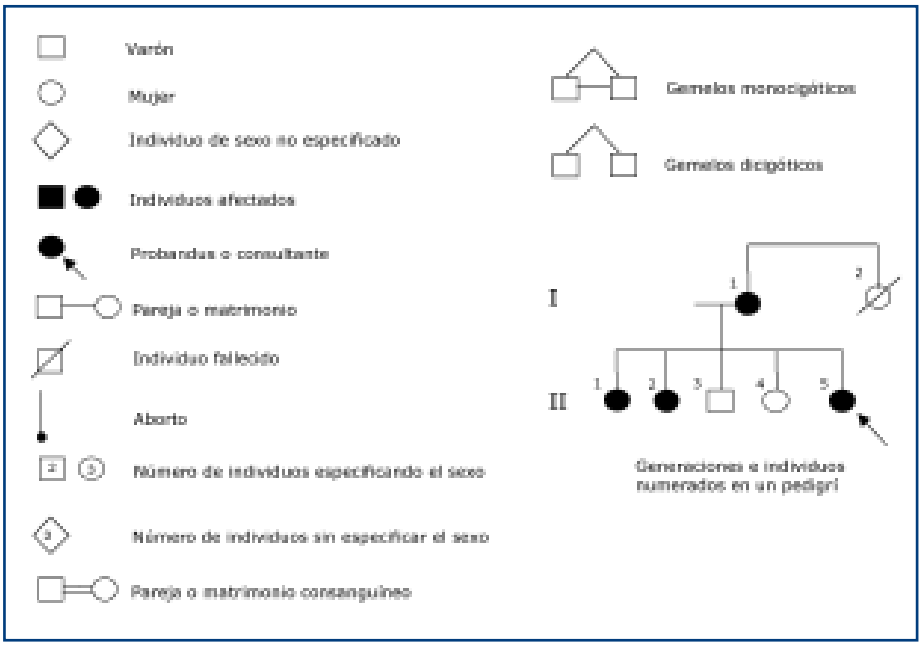
   - Localización del tumor.
   - Tipo de tumor.
   - Edad actual del paciente y en el momento del diagnóstico del cáncer.
   - Lugar y fecha de intervención del cáncer y de otros tratamientos, si procede. Es importante obtener esta información pues en muchos casos va a ser necesario contactar con los centros hospitalarios donde atendieron a miembros de la familia, para obtener, previa firma de consentimiento por parte del paciente, material biológico donde realizar estudios genéticos específicos. Además no hay que olvidar que, en la medida que sea posible, debe intentarse documentar los casos de cáncer ocurridos en la familia, mediante informes clínicos, patológicos, necrológicos, etc.

3. Recoger la información de los individuos no afectados y de los ya fallecidos, indicando edad y causa del fallecimiento. Señalar también los abortos o recién nacidos muertos si los hubo, y la causa de los mismos si se conoce.

4. Obtener la mayor información posible de otras enfermedades de origen genético o de defectos del desarrollo, anomalías congénitas o retraso mental, que pudiera haber en la familia, indicando en el pedigrí los individuos afectados. Observar si alguno de estos problemas segrega con el cáncer en la familia.

Una vez reunida la información y determinada la estructura de la familia con todos los miembros, hay que ver si la aparición de los tumores se ajusta a alguno de los modelos de herencia comentados y cabe pensar en algún SPC. Tener presente que hoy en día es común encontrar

Figura 5. Algunos de los símbolos más frecuentemente utilizados en la construcción del árbol familiar



familias de tamaño pequeño y recordar que una gran mayoría de los SPCs sigue una herencia autosómica dominante, que es muy común la penetrancia incompleta y una gran variabilidad en la expresión fenotípica de los SPCs. Si no se tienen presentes todos estos factores, puede hacerse difícil la interpretación de un árbol familiar con un posible SPC.

CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER HEREDITARIO

El cáncer hereditario y, a la postre, los SPCs, presenta una serie de características que lo diferencian del cáncer de ocurrencia esporádica. El cáncer es una enfermedad común. Uno de cada dos varones y una de cada tres mujeres van a desarrollar cáncer a lo largo de su vida en USA[7]. Esta alta incidencia hace que sea habitual encontrar ocurrencias de tumores en la práctica totalidad de las familias. El 90-95% de todos los tumores van a ser esporádicos, en cuya aparición los factores ambientales van a tener un peso importante (un completo listado de los factores ambientales con efecto carcinogénico conocido o sospechoso, puede encontrarse en el capítulo primero del libro de K. Schneider[14]).

Sólo un 5-10% de las neoplasias muestran agregación familiar o un marcado carácter hereditario. Reconocer estos casos tiene un enorme interés sanitario, ya que a través del asesoramiento genético de las familias puede lograrse una efectiva reducción de la mortalidad por cáncer. En las familias con algún tipo de cáncer hereditario suele observarse alguna o varias de las siguientes características:

1. Alta incidencia de cáncer en la familia. Junto con la edad de aparición, éste suele ser el hecho que más llama la atención y la principal causa de consulta. Suele observarse una 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 (colon, próstata, mama, gástrico o cualquier otro) aparecen en una generación y en la siguiente, de acuerdo a un modelo de herencia autosómica dominante que es la más frecuente en los SPCs. 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. Suele ser una importante señal de alerta, tanto para pacientes como para profesionales sanitarios. Los SPCs son en su mayoría entidades con expresión en la edad adulta. El cáncer aparece a edades variables aunque es infrecuente observar cánceres congénitos. El cáncer hereditario suele aparecer entre 10-20 años antes de la edad en la que es frecuente ese mismo tipo de cáncer en su forma esporádica. 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 [15]. También en nuestro país, la media de aparición del cáncer de mama es de 57-58 años [16]. 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 [17].

4. Bilateralidad en el caso de afectación de órganos pares. La bilateralidad es un criterio importante para investigar la heredabilidad de un tumor. Es frecuente observar bilateralidad en los casos hereditarios de retinoblastoma, de cáncer de mama y en los cánceres renales

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. Para considerar que se trata de una multifocalidad asociada a un tumor hereditario sería necesario descartar que se trata de diseminación de un único tumor primario, y demostrar que cada foco constituye un clon independiente.

6. Aparición de varios cánceres en el mismo individuo. No es frecuente pero, cuando se observa, debe hacer sospechar un cáncer hereditario. En todos los casos va a ser 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 se trate de un síndrome de cáncer hereditario. También tener presente que segundas neoplasias pueden guardar relación con el tratamiento de neoplasias anteriores. Por ejemplo, las mujeres que recibieron radioterapia para el tratamiento de un linfoma de Hodgkin, tienen un riesgo incrementado para desarrollar posteriormente cáncer de mama [18].

7. Asociación del cáncer con defectos del desarrollo. Como puede deducirse de las Tablas 1 y 2, muchos de los síndromes de cáncer hereditario se caracterizan por presentan un fenotipo complejo donde el cáncer es un rasgo más de un fenotipo en el que son comunes defectos del desarrollo mayores y menores. El síndrome de Rothmund-Thompson está caracterizado por una talla pequeña, cataratas juveniles y otros defectos oculares, alteraciones en la erupción de los dientes, defectos por reducción de extremidades, ausencia de rótula, retraso mental en el 10% de los casos, etc. Los pacientes con el síndrome tienen un riesgo incrementado para desarrollar carcinoma basocelular, osteosarcomas o carcinomas de células escamosas [19]. Por su parte, el síndrome de Beckwith-Wiedemann 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, rabdomiosarcoma o neuroblastoma [20]. Es decir, ambos síndromes presentan un amplio espectro fenotípico en el que aparecen múltiples defectos del desarrollo junto al cáncer.

Cuando en una familia se observa alguna o varias de estas características, es conveniente remitirla a una unidad especializada en cáncer hereditario para asesoramiento y realización de pruebas genéticas específicas si procede. La familia podrá conocer los riesgos para cánceres específicos, se podrán 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 entre 100 y 200 síndromes de predisposición hereditaria al cáncer. En las Tablas 1 y 2 se muestran algunos de estos SPCs. En la Tabla 1 se muestran los más frecuentes, en los que se conoce el gen o los genes responsables y algunos datos de frecuencia

Tabla 2. Otros síndromes de predisposición hereditaria al cáncer

NOMBRE DEL SÍNDROME	GENES RESPONSABLES	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	NÚMERO OMIM	MODELO DE HERENCIA	OTRAS DENOMINACIONES ABREVIATURAS
Bazex, síndrome de [64]	-	-	301845	LX-D	Síndrome de Bazex-Dupre Christol. BDC
Cáncer no medular de tiroides familiar [65]	-	-	188550	AD	Carcinoma papilar de tiroides familiar. CNMTF
Cáncer de próstata familiar [66]	-	-	176807	AD	CPF
Cáncer de testículo familiar [67]	-	-	273300	AR	CTF
Carcinoma de células escamosas esofágico [68]	-	-	133239	AD	CCEE
Carcinoma renal de células claras familiar [29]	*	-	144700	AD	Hipernefroma. CRCCF
Chediak-Higashi, síndrome de [69]	LYST	1q42.2-q42.2	214500	AR	SCH
Currarino, síndrome de [70]	HLXB9	7q36	176450	AD	Triada de Currarino. TC
Denys-Drash, síndrome de [71]	WT1	11p13	194080	AD	Pseudohermafroditismo y tumor de Wilms. SDD
Diamond-Blackfand, syndrome de [72]	RPS19	19q13.2	105650	AD	Anemia de Diamond-Blackfan; Síndrome de Aase-Smith. SDB
Disqueratosis congénita [73]	DKC1	Xq28	305000	LX-R	Síndrome de Zinsser-Cole-Engman. DQC
Esófago de Barret [74]	-	-	109350	AD	Metaplasia de Barrett; Reflujo gastroesofágico. EB
Ferguson-Smith, síndrome de [75]	-	-	132800	AD	SFS
Glioma cerebral familiar [76]	-	-	137800	AD? AR?	GCF
Hemihipertrofia [77]	-	-	235000	AR? Multifactorial?	Hemihiperplasia. HH
Insensibilidad a los andrógenos, síndrome de [78]	AR (DHTR)	Xq11-q12	300068	LX-R	Feminización testicular. SIA
Linfoma de Hodgkin familiar [79]	-	-	236000	AR	LHF
Melanoma-astrocitoma, síndrome de [80]	CDKN2A	9p21	155755	AD	SMA

NOMBRE DEL SÍNDROME	GENES RESPONSABLES	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	NÚMERO OMIM	MODELO DE HERENCIA	OTRAS DENOMINACIONES ABREVIATURAS
Melanosis neurocutánea [81]	-	-	249400	esporádico	MN
Neutropenia congénita severa [82]	-	-	202700	AR	Enfermedad de Kostmann. NCS
Ollier, síndrome de [83]	PTHR1	3p22-p21.1	166000	AD?	Encondromatosis múltiple; Síndrome de Maffucci. SO
Pancreatitis hereditaria [84]	-	-	167800	AD	PH
Poliposis mixta hereditaria [85]	-	-	601228	AD	PMH
Reifenstein, síndrome de [86]	AR (DHTR)	Xq11-q12	312300	LX-R	Síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos. SR
Shwachman-Diamond, síndrome de [87]	SBDS	7q11	260400	AR	Lipomatosis congénita del páncreas; Síndrome de Shwachman-Bodian. SSD
Síndrome de predisposición a tumores rabdoides [88]	SMARCB1	22q11	609322	AD?	SPTR
Tilosis palmoplantar con cáncer esofágico [89]	-	-	148500	AD	TCE
Trombocitopenia amegacariocítica congénita [90]	MPL	1p34	604498	AR	TAC
Trombocitopenia familiar con predisposición a la leucemia mieloide aguda [91]	CBFA2	21q22.3	601399	AD	Trastorno familiar de las plaquetas asociado a leucemia mieloide aguda. TF
WAGR, síndrome de [92]	Síndrome de genes contiguos (AN2, WT1)	11p13	194072	AD	Síndrome de tumor de Wilms-aniridia-anomalías genitourinarias- retraso mental. WAGR
Wiskott-Aldrich, síndrome de [93]	WAS	Xp11.23-p11.22	301000	LX-R	Síndrome de eczema-trombocitopenia-inmunodeficiencia. SWA

AD: autosómico dominante. AR: autosómico recesivo. LX-D: ligado al X dominante. LX-R: ligado al X recesivo

** En varias familias con CRCCF se han identificado translocaciones cromosómicas constitucionales implicando al cromosoma 3 que segregan con la enfermedad (revisado en [94])*

o penetrancia. En la Tabla 2 aparece un segundo grupo de SPCs, casi todos ellos menos frecuentes y peor conocidos que los incluidos en la Tabla 1. Las Tablas 1 y 2 se han confeccionado con la información procedente de los trabajos de Vogelstein [2], Frank [4], Schneider [14], Offit [21], Nagy y cols. [22], Lindor y Greene [23] y Marsh y Zori [24] y con la información obtenida en Mekusick [12]. Para terminar con la relación de entidades en las que existe un incremento del riesgo para desarrollar cáncer, en la Tabla 3 se listan los síndromes cromosómicos en los que existe riesgo para cáncer.

En las tres tablas se han listado por orden alfabético las entidades con predisposición hereditaria al cáncer, incluyendo en todas ellas una referencia de la literatura. En las siguientes columnas, en los casos en los que procede, se ha incluido el gen o el mecanismo causal del síndrome, su localización cromosómica, y el número con el que la entidad se reconoce en el catálogo OMIM [12]. En la Tabla 1 se han añadido nuevas columnas con la incidencia del síndrome en la población, la penetrancia y el riesgo para desarrollar cáncer.

Tabla 3. Síndromes cromosómicos en los que se ha descrito un incremento del riesgo de cáncer

NOMBRE DEL SÍNDROME	ALTERACIÓN CROMOSÓMICA	INCIDENCIA	OTRAS DENOMINACIONES ABREVIATURAS
Síndrome de Down [95]	Trisomía 21	1/650 RNV	Trisomía 21. SDo
Síndrome de Klinefelter y variantes [96]	Varones con 2 o más cromosomas X	47, XXY: 1/2000 RNV X extras en varones 48,XXXY:1/50.000 RNV 48, XXYY: 49,XXXYY; y mosaicos: 1/20.000 RNV	SKl
Síndrome de Turner [97]	Monosomía X	1/4000-1/8000 RNV	Síndrome de Ullrich-Turner. STu
Trisomía 8 en mosaico [98]	Cromosoma 8 extra en algunas células, órganos o sistemas	Desconocida	T8

RNV: Recién nacidos vivos

Para terminar, en las Tablas 4 a 12, ambas inclusive, se han ordenado distintos tipos de cáncer por localizaciones, órganos y sistemas:

Tabla 4: Cabeza y Cuello
Tabla 5: Sistemas Cardiovascular y Respiratorio
Tabla 6: Tejido Conectivo y Piel
Tabla 7: Sistema Endocrino
Tabla 8: Sistema Gastrointestinal
Tabla 9: Sistemas Hematológico y Linfático
Tabla 10: Mama y aparato Reproductor de ambos sexos
Tabla 11: Sistema Nervioso Central
Tabla 12: Aparato Urinario

En todas las tablas, en la columna más a la derecha, se muestran las siglas de las entidades con predisposición al cáncer en las que aparecen esos tipos de tumores.

En la Tabla 13 se incluye el listado de las abreviaturas que aparecen en las Tablas 4 a 12 y el síndrome de predisposición al cáncer al que corresponden.

Tabla 4. Cabeza y cuello

Boca	Carcinoma	BLM
	Carcinoma de células escamosas	XP, DQC
	Neuromas cutaneomucosos	MEN2
	Tumor osificante mandibular	HPT
Nariz	Carcinoma de células escamosas	FAN, BLM, XP, DQC
	Hamartomas	ET
	Melanoma de la mucosa nasal	SW
Oído	Schwanoma vestibular	NF2
	Tumor de sacos endolinfáticos	VHL
Ojo	Carcinoma de células escamosas	XP
	Glioma óptico	NF1
	Hamartomas del iris (nódulos de Lisch)	NF1
	Hemangioblastoma	VHL
	Melanoma ocular	SLF, CMOH, MN
	Pinealoma	RB
	Retinoblastoma	RB

Tabla 5. Cardiovascular y respiratorio

Corazón	Fibroma cardíaco	SG
	Rabdomioma	ET
	Neurofibroma mixoide	CC
	Mixoma	CC
Laringe	Carcinoma	BLM
		SL
Pulmón	Carcinoma	BLM
		SLF, SPJ, RB, XP
Faringe	Carcinoma de células escamosas	XP

Tabla 6. Conectivo y piel

Hueso	Sarcoma Ewing	RB
	Osteomas	PAF
	Osteosarcoma	SLF, RB, SRT, SW, SO
Tejidos blandos	Carcinoma sebáceo	SL(*)
	Fibroma	SC, CC, XP
	Leiomioma	LCR
	Leiomiosarcoma	AT, SLF, HH, T8
	Lipoma	BHD, SC, PAF, MEN1, SP
	Liposarcoma	SLF, CC
	Neurofibroma	NF1, NF2
	Neurofibrosarcoma	NF1
	Rabdomiosarcoma	SBW, SLF, XP
	Sarcoma de tejidos blandos inespecífico	SLF, SW
	Tumor desmoide	PAF
Piel	Angiofibroma facial	ET
	Angiosarcoma cutáneo	XP
	Carcinoma basocelular	SG, BLM, PAF, SRT, XP, BDC
	Carcinoma de células escamosas	FAN, SRT, XP, DQC
	Carcinoma no melanoma	SG, XP, SW, FAN, BLM, SFS
	Colagenoma	MEN1
	Epiteliomas	XP
	Fibroangioma facial	MEN1
	Fibrofoliculoma	BHD
	Hamartomas	SC
	Melanoma	MMF, XP, SW, RB, SMA, AT, SC, SLF, MN
	Mixoma cutáneo	CC
	Nevi displásicos	MMF, CC
	Quistes epidermoides	PAF
	Quistes sebáceos	PAF
	Tricolemoma/tricodiscoma/foliculoma	SC, BHD
	Tumor glándulas sebáceas	SL(*)
Teratoma	Teratoma presacro	TC

(*) En síndrome de Muir Torre

Tabla 7. Endocrino

Suprarrenales	Adenoma Hemangioma Carcinoma adrenocortical Feocromocitoma	MEN1 VHL SBW, SLF, CC, HH MEN2, NF1, VHL, PF
Paratiroides	Adenoma/hiperplasia Carcinoma	BHD, MEN1, MEN2, HPT MEN1
Hipófisis	Adenoma	MEN1, CC
Tiroides	Carcinoma inespecífico Adenoma Carcinoma folicular Carcinoma medular Carcinoma papilar	CC, SW CC, ET SC, PAF, SW MEN2 SC, PAF, CC, CNMTF
Tejido paraganglionar	Paraganglioma	PF, VHL, MEN2, NF1

Tabla 8. Gastrointestinal

Ampolla de Vater	Carcinoma periampular	PAF
Conducto biliar	Carcinoma	CMOH, PAF, SL
Colon/recto	Adenocarcinoma	SL, PAF, PJ, MYH, PMH, BLM, CMOH, SLF, CC, SPJ, ST
Esófago	Carcinoma	BLM, TCE, FAN, EB, CCEE
Estómago	Adenocarcinoma Hamartoma Teratoma gástrico congénito Tumor carcinoide Tumor desmoide Tumor estromal	SL, CGD, PAF, CMOH, AT, BLM, PJ, SLF, SW, XP PJ, SG, SPJ SBW MEN1, NF1 PAF GIST
Hígado	Carcinoma hepatocelular Hepatoblastoma	ALPS, SBW, FAN PAF, SBW, SW, HH
Intestino delgado	Adenocarcinoma Hamartoma Tumor estromal	PAF, SL, PJ, SPJ PJ GIST
Páncreas	Adenoma Carcinoma Gastrinoma Quistes	VHL CMOH, SL, AT, BLM, MMF, SMA, PJ, CC, SPJ, VHL, PH, PAF, DQC MEN1, VHL VHL
Pólipos colónicos	Adenomas Hamartomas Hamartomas juveniles Juveniles atípicos Poliposis adenomatosa	PAF, SL, PMH, MYH SC, SPJ, PMH, ET PJ PMH PAF
Vesícula	Carcinoma	CMOH

Tabla 9. Hematológico y linfático

Leucemia	Aguda inespecífica	RB, SW, XP, SDB, SLF, STu, SSD, TAC, T8
	Linfoblástica aguda	BLM, SLF, AT, SN, SDo
	Mieloide aguda	FAN, SDB, SW, SDo, NCS, SSD, TF
	Linfocítica crónica	AT
Linfoma	No Hodgkin inespecífico	BLM, RB, SLPLX, AT, SN, ALPS, SWA
	No Hodgkin de células B	ALPS, AT, SLPLX
	No Hodgkin de células T	AT
	Hodgkin	ALPS, LHF, AT, SWA, SN, DQC

Tabla 10. Mama y aparato reproductor de ambos sexos

Cérvix	Cáncer de tipo no especificado	BLM
Mama	Adenocarcinoma en mujeres	CMOH, AT, SC, SL, SLF, SPJ, SW, XP, BLM
	Adenocarcinoma en varones	CMOH, SC, SKI, SR
	Sarcoma	SLF
Ovario	Adenocarcinoma	CMOH, SL, SPJ, SC, AT, SG
	Células germinales	STu
	Células granulosas	SPJ, SO
	Fibroma	SG
Peritoneo	Carcinoma seroso papilar	CMOH
Próstata	Carcinoma	CPF, CMOH
Testículo	Tumor de células germinales	SKI, CC, SPJ, XP, SIA, CTF
	Gonadoblastoma	SDD, WAGR, SBW
	Tumor de células germinales extragonadal	SKI, T8
	Tumor de células de Sertoli/Leydig	CC, CTF
Útero	Carcinoma de endometrio	SL, SC, SPJ, XP
	Leiomiomas uterinos	LCR, CC, SC
	Sarcoma	SLF
Vulva	Carcinoma de células escamosas	FAN

Tabla 11. Nervioso Central

Cerebro	Astrocitoma	GCF, NF1, ET, SMA
	Ependimoma	NF1, NF2, ET
	Gangliocitoma cerebelar	SC
	Glioblastoma	SC, ST, RB
	Glioma	NF2, ST, AT, RB
	Glioma óptico	NF1
	Hemangioblastoma	VHL
	Meduloblastoma	AT, SG, PAF, ST, SPTR
	Meningioma	NF1, NF2, SG, SW, SC
	Tumor plexos coroideos	SLF
	Cualquier tipo de tumor	SLF, XP, FAN
Sistema nervioso	Hemangioma medular	VHL
	Neuroblastoma	SBW, SLF
	Neurofibroma (medular)	NF1, NF2
	Paraganglioma	VHL, PF
	Schwanoma	NF2, NF1

Tabla 12. Urinario

Pelvis renal	Células transicionales	SL
Riñón	Adenoma	VHL
	Angiomiolipoma	ET
	Carcinoma de células renales, células claras	VHL, BHD, SC, CRCCF, SW
	Carcinoma de células renales, papilar	CRPH, LCR, ET, HPT, BHD
	Lipoma	ET
	Oncocitoma	ET, BHD
	Quistes	VHL
	Tumor rabdoide	SPTR
	Wilms	TWF, WAGR, SBW, HPT, SDD, HH, SGB, SS, T8, ET
Uréter	Carcinoma	SL
Vejiga	Carcinoma	SL, SW

Tabla 13. Abreviaturas utilizadas en las Tablas 4-12

ALPS	Síndrome linfoproliferativo autoinmune	RB	Retinoblastoma
AT	Ataxia Telangiectasia	SBW	Síndrome de Beckwith Wiedemann
BDC	Síndrome de Bazex	SC	Síndrome de Cowden
BHD	Birt-Hogg-Dubé, síndrome de	SCH	Síndrome de Chediak-Higashi
BLM	Bloom, síndrome de	SDB	Síndrome de Diamond-Blackfand
CC	Complejo de Carney	SDD	Síndrome de Denys-Drash
CCEE	Carcinoma de células escamosas esofágico	SDo	Síndrome de Down
CGD	Carcinoma gástrico difuso hereditario	SFS	Síndrome de Ferguson-Smith
CMOH	Carcinoma de mama/ovario hereditario	SG	Síndrome de Gorlin
CPF	Cáncer de próstata familiar	SGB	Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
CNMTF	Carcinoma no medular de tiroides familiar	SIA	Síndrome de insensibilidad a los andrógenos
CRCCF	Carcinoma renal de células claras familiar	SKl	Síndrome de Klinefelter
CRPH	Carcinoma renal papilar hereditario	SL	Síndrome de Lynch
CTF	Cáncer de testículo familiar	SLF	Síndrome de Li-Fraumeni
DQC	Disqueratosis congénita	SLPLX	Síndrome linfoproliferativo ligado al X
EB	Esófago de Barrett	SMA	Síndrome de melanoma astrocitoma
ET	Esclerosis tuberosa	SN	Síndrome de Nijmegen
FAN	Anemia de Fanconi	SO	Síndrome de Ollier
GCF	Glioma cerebral familiar	SP	Síndrome de Proteus
GIST	Tumor estromal gastrointestinal	SPJ	Síndrome de Peutz-Jegehers
HH	Hemihipertrofia	SPTR	Síndrome de predisposición a tumores rabdoides
HPT	Hiperparatiroidismo	SR	Síndrome de Reifenstein
LCR	Leiomiomatosis uterina y cáncer renal hereditarios	SRT	Síndrome de Rothmund-Thompson
LHF	Linfoma Hodgkin familiar	SS	Síndrome de Sotos
MEN1	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	SSD	Síndrome de Shwachman-Diamond
MEN2	Neoplasia endocrina múltiple tipo 2	ST	Síndrome de Turcot
MMF	Melanoma maligno familiar	STu	Síndrome de Turner
MN	Melanosis neurocutánea	SW	Síndrome de Werner
MYH	Poliposis asociada a MYH	SWA	Síndrome de Wiskott-Aldrich
NCS	Neutropenia congénita severa	T8	Trisomía 8
NF1	Neurofibromatosis tipo 1	TAC	Trombocitopenia amegacariocítica congénita
NF2	Neurofibromatosis tipo 2	TCE	Tilosis palmoplantar y cáncer esofágico
PAF	Poliposis adenomatosa familiar	TF	Trombocitopenia familiar con predisposición LMA
PF	Paraganglioma familiar	TWF	Tumor de Wilms familiar
PH	Pancreatitis hereditaria	VHL	Síndrome de von Hippel Lindau
PMH	Poliposis mixta hereditaria	WAGR	Síndrome de WAGR
PJ	Poliposis juvenil	XP	Xeroderma pigmentosum

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen MJ. The Child with Multiple Birth Defects, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1997
2. Bert Vogelstein KWK. The Genetic Basis of Human Cancer, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2002
3. Ponder BA. Cancer genetics. Nature 2001;411(6835):336-41
4. Frank SA. Genetic predisposition to cancer - insights from population genetics. Nat Rev Genet 2004;5(10):764-72.
5. Nussbaum R.L. MRR, Willard H.F. Thompson & Thompson: Genetics in Medicine, Sixth edition ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001
6. Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. Hum Mutat 2003;22(3):183-98
7. ASCO. Cancer Facts & Figures 2005, Appendix- Genetic Differential Diagnoses by Organ System Neoplasms. http://www.asco.org/ac/
8. Aaltonen LA, 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 1998;338(21):1481-7
9. Broeks A, Urbanus JH, Floore AN, et al. ATM-heterozygous germline mutations contribute to breast cancer-susceptibility. Am J Hum Genet 2000;66(2):494-500
10. Worgul BV, Smilenov L, Brenner DJ, et al. Mice heterozygous for the ATM gene are more sensitive to both X-ray and heavy ion exposure than are wildtypes. Adv Space Res 2005;35(2):254-9
11. Willard HF. Tales of the Y chromosome. Nature 2003;423(6942):810-1, 813
12. 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/
13. Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. Am J Hum Genet 1995;56(3):745-52
14. Schneider K. Counselling About Cancer. Strategies for Genetic Counselling., Second edition ed. New York: Wiley-Liss, 2002
15. Casimiro C. Etiopathogenic factors in colorectal cancer. Nutritional and life-style aspects. 2. Nutr Hosp 2002;17(3):128-38
16. Mahillo Ramos E LCA, Ruiz Simón A, Lluch Hernández A, Munárriz B, Pastor Borgoñón M, Antón Torres A, Alba Conejo E, Martínez del Prado P, Martín Jiménez M. Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1994-1997). Proyecto "El Álamo II"
17. Diez 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 2003;22(4):301-12
18. Guibout C, Adjadj E, Rubino C, et al. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. J Clin Oncol 2005;23(1):197-204
19. Duker NJ. Chromosome breakage syndromes and cancer. Am J Med Genet 2002;115(3):125-9
20. Rump P, Zeegers MP, van Essen AJ. Tumor risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: A review and meta-analysis. Am J Med Genet A 2005;136(1):95-104
21. Offit K. Clinical Cancer Genetics. New York: Wiley-Liss, 1998
22. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. Oncogene 2004;23(38):6445-70
23. Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. J Natl Cancer Inst 1998;90(14):1039-71
24. Marsh D, Zori R. Genetic insights into familial cancers-- update and recent discoveries. Cancer Lett 2002;181(2):125-64

25. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. Blood 2003;101(3):822-6
26. Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB, et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dube syndrome. Am J Hum Genet 2005;76(6):1023-33
27. Wu L, Hickson ID. The Bloom's syndrome helicase suppresses crossing over during homologous recombination. Nature 2003;426(6968):870-4
28. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. N Engl J Med 2001;344(25):1904-9
29. Bodmer D, van den Hurk W, van Groningen JJ, et al. Understanding familial and non-familial renal cell cancer. Hum Mol Genet 2002;11(20):2489-98
30. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(9):4041-6
31. Mak BC, Yeung RS. The tuberous sclerosis complex genes in tumor development. Cancer Invest 2004;22(4):588-603
32. High A, Zedan W. Basal cell nevus syndrome. Curr Opin Oncol 2005;17(2):160-6
33. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. Nat Genet 2002;32(4):676-80
34. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. Nat Genet 2002;30(4):406-10
35. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. Cancer Res 2003;63(20):6643-50
36. Bataille V. Genetic epidemiology of melanoma. Eur J Cancer 2003;39(10):1341-7
37. Laud K, Marian C, Avril MF, 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 2005
38. Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Hum Genet 1998;62(2):232-44
39. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. Nat Rev Cancer 2005;5(5):367-75
40. Arun D, Gutmann DH. Recent advances in neurofibromatosis type 1. Curr Opin Neurol 2004;17(2):101-5
41. Lazaro C, Ravella A, Gaona A, et al. Neurofibromatosis type 1 due to germ-line mosaicism in a clinically normal father. N Engl J Med 1994;331(21):1403-7
42. Baser ME, Kuramoto L, Joe H, et al. Genotype-phenotype correlations for nervous system tumors in neurofibromatosis 2: a population-based study. Am J Hum Genet 2004;75(2):231-9
43. Pawlu C, Bausch B, Neumann HP. Mutations of the SDHB and SDHD genes. Fam Cancer 2005;4(1):49-54
44. Yee NS, Furth EE, Pack M. Clinicopathologic and molecular features of pancreatic adenocarcinoma associated with Peutz-Jeghers syndrome. Cancer Biol Ther 2003;2(1):38-47
45. Nelen MR, Kremer H, Konings IB, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. Eur J Hum Genet 1999;7(3):267-73
46. Jo WS, Chung DC. Genetics of hereditary colorectal cancer. Semin Oncol 2005;32(1):11-23
47. Leite JS, Isidro G, Martins M, et al. Is prophylactic colectomy indicated in patients with MYH-associated polyposis? Colorectal Dis 2005;7(4):327-31
48. Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, et al. The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. J Med Genet 2004;41(7):484-91
49. Alonso J, Garcia-Miguel P, Abelairas J, et al. Spectrum of germline RB1 gene mutations in Spanish retinoblastoma patients: Phenotypic and molecular epidemiological implications. Hum Mutat 2001;17(5):412-22
50. Gillan TL, Hughes R, Godbout R, et al. The Simpson-Golabi-Behmel gene, GPC3, is not involved in sporadic Wilms tumorigenesis. Am J Med Genet A 2003;122(1):30-6

51. Poppema S, Maggio E, van den Berg A. Development of lymphoma in Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) and its relationship to Fas gene mutations. Leuk Lymphoma 2004;45(3):423-31
52. Sumegi J, Seemayer TA, 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 2002;43(6):1189-201
53. 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 2005;77(2)
54. Li FP, Fletcher JA, Heinrich MC, et al. Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred. J Clin Oncol 2005;23(12):2735-43
55. Rahman N, Arbour L, Houlston R, et al. Penetrance of mutations in the familial Wilms tumor gene FWT1. J Natl Cancer Inst 2000;92(8):650-2
56. Ruteshouser EC, Huff V. Familial Wilms tumor. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2004;129(1):29-34
57. Lucci-Cordisco E, Zito I, Gensini F, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer and related conditions. Am J Med Genet A 2003;122(4):325-34
58. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. J Clin Oncol 2004;22(24):4991-5004
59. Norgauer J, Idzko M, Panther E, et al. Xeroderma pigmentosum. Eur J Dermatol 2003;13(1):4-9
60. Wagner JE, Tolar J, Levran O, et al. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. Blood 2004;103(8):3226-9
61. Lammi L, Arte S, Somer M, et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. Am J Hum Genet 2004;74(5):1043-50
62. Taylor MD, Liu L, Raffel C, et al. Mutations in SUFU predispose to medulloblastoma. Nat Genet 2002;31(3):306-10
63. 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 2005;42(2):147-51
64. Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. Clin Dermatol 2005;23(3):301-6
65. Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet 2003;361(9356):501-11
66. Deutsch E, Maggiorella L, Eschwege P, et al. Environmental, genetic, and molecular features of prostate cancer. Lancet Oncol 2004;5(5):303-13
67. Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. Br J Cancer 2004;90(9):1765-70
68. Hu N, Wang C, Han XY, et al. Evaluation of BRCA2 in the genetic susceptibility of familial esophageal cancer. Oncogene 2004;23(3):852-8
69. Ward DM, Shiflett SL, Kaplan J. Chediak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. Curr Mol Med 2002;2(5):469-77
70. Urioste M, Garcia-Andrade M del C, Valle L, et al. Malignant degeneration of presacral teratoma in the Currarino anomaly. Am J Med Genet A 2004;128(3):299-304
71. Little S, Hanks S, King-Underwood L, et al. A WT1 exon 1 mutation in a child diagnosed with Denys-Drash syndrome. Pediatr Nephrol 2005;20(1):81-5
72. Perkins SL. Pediatric red cell disorders and pure red cell aplasia. Am J Clin Pathol 2004;122 Suppl:S70-86
73. Marrone A, Walne A, Dokal I. Dyskeratosis congenita: telomerase, telomeres and anticipation. Curr Opin Genet Dev 2005;15(3):249-57
74. Shaheen NJ. Advances in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology 2005;128(6):1554-66
75. Richards FM, Goudie DR, Cooper WN, et al. Mapping the multiple self-healing squamous epithelioma (MSSE) gene and investigation of xeroderma pigmentosum group A (XPA) and PATCHED (PTCH) as candidate genes. Hum Genet 1997;101(3):317-22

76. de Andrade M, Barnholtz JS, Amos CI, et al. Segregation analysis of cancer in families of glioma patients. Genet Epidemiol 2001;20(2):258-70
77. Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, et al. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. Am J Med Genet 1998;79(4):274-8
78. Alvarez NR, Lee TM, Solorzano CC. Complete androgen insensitivity syndrome: the role of the endocrine surgeon. Am Surg 2005;71(3):241-3
79. Kamper PM, Kjeldsen E, Clausen N, et al. Epstein-Barr virus-associated familial Hodgkin lymphoma: paediatric onset in three of five siblings. Br J Haematol 2005;129(5):615-7
80. Azizi E, Friedman J, Pavlotsky F, et al. Familial cutaneous malignant melanoma and tumors of the nervous system. A hereditary cancer syndrome. Cancer 1995;76(9):1571-8
81. Koksal N, Bayram Y, Murat I, et al. Neurocutaneous melanosis with transposition of the great arteries and renal agenesis. Pediatr Dermatol 2003;20(4):332-4
82. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP, Jr. Congenital and acquired neutropenia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2004:63-79
83. Noel G, Feuvret L, Calugaru V, et al. Chondrosarcomas of the base of the skull in Ollier's disease or Maffucci's syndrome--three case reports and review of the literature. Acta Oncol 2004;43(8):705-10
84. Audrezet MP, Chen JM, Le Marechal C, et al. Determination of the relative contribution of three genes-the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene-to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis. Eur J Hum Genet 2002;10(2):100-6
85. Jaeger EE, Woodford-Richens KL, Lockett M, et al. An ancestral Ashkenazi haplotype at the HMPS/CRAC1 locus on 15q13-q14 is associated with hereditary mixed polyposis syndrome. Am J Hum Genet 2003;72(5):1261-7
86. Umar A, Berrevoets CA, Van NM, et al. Functional analysis of a novel androgen receptor mutation, Q902K, in an individual with partial androgen insensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(1):507-15
87. Ancliff PJ. Congenital neutropenia. Blood Rev 2003;17(4):209-16
88. Taylor MD, Gokgoz N, Andrulis IL, et al. Familial posterior fossa brain tumors of infancy secondary to germline mutation of the hSNF5 gene. Am J Hum Genet 2000;66(4):1403-6
89. Risk JM, Evans KE, Jones J, et al. Characterization of a 500 kb region on 17q25 and the exclusion of candidate genes as the familial Tylosis Oesophageal Cancer (TOC) locus. Oncogene 2002;21(41):6395-402
90. Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, et al. c-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. Blood 2001;97(1):139-46
91. Minelli A, Maserati E, Rossi G, et al. Familial platelet disorder with propensity to acute myelogenous leukemia: genetic heterogeneity and progression to leukemia via acquisition of clonal chromosome anomalies. Genes Chromosomes Cancer 2004;40(3):165-71
92. Dome JS, Coppes MJ. Recent advances in Wilms tumor genetics. Curr Opin Pediatr 2002;14(1):5-11
93. Ochs HD, Notarangelo LD. X-linked immunodeficiencies. Curr Allergy Asthma Rep 2004;4(5):339-48
94. Valle L, Cascon A, Melchor L, et al. About the origin and development of hereditary conventional renal cell carcinoma in a four-generation t(3;8)(p14.1;q24.23) family. Eur J Hum Genet 2005;13(5):570-8
95. Hitzler JK, Zipursky A. Origins of leukaemia in children with Down syndrome. Nat Rev Cancer 2005;5(1):11-20
96. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(1):20-6
97. Kocova M, Basheska N, Papazovska A, et al. Girls with Turner's syndrome with spontaneous menarche have an increased risk of endometrial carcinoma: a case report and review from the literature. Gynecol Oncol 2005;96(3):840-5
98. Schinzel A. Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man, second edition ed. Berlin: Walter de Gruyter, 2001

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN LOS SÍNDROMES DE CÁNCER HEREDITARIO

Ángel Miguel Alonso Sánchez[1], Sira Moreno Laguna[1], José Ignacio Mayordomo Cámara[2], Ignacio Blanco Guillermo[3], Pedro Pérez Segura[4] y Carlos San Román Cos-Gayón[5]
[1]Servicio de Genética. Hospital Virgen del Camino. Pamplona, [2]Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, [3]Unidad de Consejo Genético. Servicio de Prevención y Control del Cáncer. Instituto Catalán de Oncología. Hospital Durán i Reynals (ICO). Barcelona, [4]Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid, [5]Servicio de Genética. Servicio de Genética. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

"En el momento actual, la relevancia de la susceptibilidad genética a las formas más comunes de cáncer permanece oscura." Con esta frase expresaban Doll y Peto en su revisión de las causas del cáncer en 1981, su opinión sobre la evidencia de que el cáncer pudiera ser, en la mayoría de los casos, una enfermedad hereditaria[1]. A pesar del enorme progreso en este campo habido en las dos décadas transcurridas desde que se publicó esta excelente revisión, todavía persiste gran parte de verdad en esta cita, al encontrarse el clínico en muchas ocasiones con dudas sobre si pacientes con agregación familiar de casos de cáncer pueden ser diagnosticados con un síndrome de cáncer hereditario.

Con el objetivo de ayudar a los profesionales a formular un diagnóstico consensuado, pero también para aportar una base simple, clara y objetiva, que resulta imprescindible para asegurar que distintos científicos utilizan la misma definición cuando publican datos sobre un síndrome de cáncer hereditario, se aportan a continuación los criterios diagnósticos de los principales síndromes de cáncer hereditario.

Como se podrá observar, los criterios aportados en este capítulo son heterogéneos en su modo de enunciación, siendo esta variedad reflejo de los distintos modos de trabajo usados por el espectro multidisciplinar de las diferentes sociedades enunciadoras (oncólogos, genetistas clínicos, hematólogos, inmunólogos...), pero todos ellos mantienen su valor esencial como herramienta de trabajo y ayuda al diagnóstico.

En la definición de un síndrome de cáncer hereditario no hay que olvidar las nuevas perspectivas que nos brindan las últimas identificaciones de la base molecular de un buen número de neoplasias hereditarias *(TP53, hMLH1, BRCA1...).* El conocimiento del defecto genético subyacente clarifica, por un lado, los hallazgos clínicos que se asocian con las alteraciones de determinados genes. Por otro, permite demostrar el espectro de manifestaciones clínicas asociado a cada síndrome, y además, muestra la heterogeneidad genética existente en muchas de estas enfermedades. Estas aportaciones han permitido enunciar nuevos criterios diagnósticos y reevaluar los antiguos, que se citan en determinados apartados sobre patologías revisadas en este capítulo.

En algunos de estos criterios figuran referencias a la historia familiar y al tipo de herencia observado del análisis del pedigrí. Sin embargo, al contemplar estos criterios, no conviene ignorar la presencia de otros factores que modifican la herencia mendeliana como son, historia familiar parcialmente desconocida, penetrancia, expresividad variable, manifestaciones en heterocigotos de patologías recesivas, mutaciones de novo..., que pueden variar la exigencia en el cumplimiento de este tipo de criterios.

En los criterios de tipo resultado de exploraciones complementarias (analíticos, radiológicos, etc.), y en los que incluyen terminología referente a rasgos dismórficos, se hace imprescindible contar con rangos y definiciones de normalidad que, en ocasiones sólo pueden ser aportados por el especialista adecuado, a quien se debe consultar sobre ese determinado criterio.

De igual manera, es necesario tener en cuenta que estos criterios, como herramienta clínica, incluirán pacientes en los que, en ocasiones, no será posible encontrar la alteración genética responsable asociada con el síndrome clínico. Tampoco todos los pacientes con mutaciones en un gen específico cumplirán siempre los criterios diagnósticos para el síndrome asociado, demostrando que, salvo excepciones, la relación entre el síndrome clínico (normalmente identificado con prioridad) y la base molecular no es ni mucho menos unívoca para estas enfermedades.

Finalmente, la seguridad diagnóstica no depende sólo del cumplimiento de reglas enunciadas por grupos de expertos, sino del conocimiento extenso del síndrome cuyas descripciones pueden ser

consultadas en los distintos capítulos de este texto recomendándose su lectura en profundidad.

A continuación se enumera el orden, predominantemente alfabético, en el cual se encontrarán los criterios que hacen referencia a cada uno de los síndromes de cáncer hereditario tratados en este capítulo:

1. Anemia de Fanconi.
2. Ataxia-Teleangiectasia.
3. Beckwith-Wiedeman, Síndrome de.
4. Birt-Hogg-Dubé, Síndrome de.
5. Bloom, Síndrome de.
6. Colon Hereditario No Asociado A Poliposis, Cáncer de.
7. Cowden, Síndrome de.
8. Esclerosis Tuberosa.
9. Feocromocitoma / Paraganglioma Familiar.
10. Gástrico, Cáncer.
11. Gorlin, Síndrome de.
12. Leiomiomatosis Hereditaria y Carcinoma Renal.
13. Li-Fraumeni, Síndrome de.
14. Mama y Ovario Hereditario, Cáncer de.
15. Medular de Tiroides Familiar, Carcinoma.
16. Melanoma Familiar.
17. Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1.
18. Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 2A.
19. Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 2B.
20. Neurofibromatosis 1.
21. Neurofibromatosis 2.
22. Nijmegen, Síndrome de.
23. Páncreas Hereditario, Cáncer de.
24. Peutz-Jeghers, Síndrome de.
25. Poliposis Adenomatosa.
26. Próstata Hereditario, Cáncer de.
27. Renal Papilar Hereditario, Carcinoma.
28. Simpson-Golabi-Behmel, Síndrome de.
29. Sotos, Síndrome de.
30. von Hippel-Lindau, Síndrome de.
31. Werner, Síndrome de.
32. Wilms Familiar, Tumor de.
33. Wiskott-Aldrich, Síndrome de.
34. Xeroderma Pigmentoso.

ANEMIA DE FANCONI[2]

CRITERIOS DEL NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIH)

Alteraciones presentes desde el periodo neonatal (75%)

1. Anomalías óseas (aplasia o hipoplasia del radio, anomalías de los pulgares).
2. Retraso de crecimiento.
3. Alteraciones de la pigmentación cutánea (manchas café con leche, hiperpigmentación generalizada del tronco, cuello y pliegues).

4. Microcefalia.
5. Anomalías oculares.
6. Defectos estructurales renales.
7. Anomalías en las orejas e hipoacusia de conducción.
8. Hipogenitalismo.
   – *La presencia de alguna de estas anomalías obliga a realizar las pruebas de laboratorio diagnósticas.*

Alteraciones de aparición tardía

1. Aplasia medular grave (>80%), diagnosticada en la infancia o juventud.
2. Leucemia (10%) y síndromes mielodisplásicos (6%) en la infancia o adolescencia.
3. Tumores sólidos (30%): adenoma hepático, carcinoma hepatocelular, carcinoma de esófago, carcinoma de vulva, carcinoma oral.
   – *Los tumores secundarios son un problema creciente al aumentar la supervivencia tras el diagnóstico de anemia aplásica.*

Diagnóstico de laboratorio

1. Sospecha: Volumen corpuscular medio eritrocitario aumentado.
2. Confirmación:
   – *Tasa de roturas cromosómicas aumentada en células del paciente cultivadas en presencia de diepoxibutano o mitomicina C.*
   – *Parada del ciclo celular en fase G2/M en células cultivadas en presencia de bajas concentraciones de clastógenos.*

ATAXIA-TELEANGIECTASIA[3]

CRITERIOS NIH

Criterios clínicos

1. Ataxia cerebelosa progresiva de aparición precoz.
2. Teleangiectasias oculocutáneas.
3. Inmunodeficiencia con niveles bajos de IgA, IgG e IgE, con graves infecciones respiratorias recurrentes.
4. Aumento de la incidencia de neoplasias, predominantemente linfomas, y en menor grado tumores sólidos, p.e. cáncer de mama.

– *Existen tres formas de ataxia-teleangiectasia (en las que la inestabilidad cromosómica e hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes son constantes):*
  a. *Ataxia teleangiectasia pura: pacientes con casi todos o todos los criterios.*
  b. *Ataxia teleangiectasia atenuada: presencia de alguno de los síntomas.*
  c. *Portadores heterocigotos de ataxia-teleangiectasia: únicamente presentan aumento del riesgo de neoplasias.*

Métodos diagnósticos

1. Inestabilidad cromosómica.
2. Hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes.
3. Niveles séricos de alfa-fetoproteína elevados.
   – *El diagnóstico se establece por el fenotipo clínico, características cromosómicas tras irradiación o detección de la mutación germinal.*

SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMAN[4]

Criterios Mayores

1. Historia familiar positiva.
2. Macrosomía (>percentil 97).
3. Surcos lineales anteriores en el lóbulo de la oreja o fositas posteriores en el hélix.
4. Macroglosia.
5. Onfalocele/ hernia umbilical.
6. Visceromegalia de más de un órgano intraabdominal (hígado, bazo, riñones, glándula adrenal y páncreas).
7 Tumores embrionarios (Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma) en la infancia.
8. Hemihiperplasia.
9. Citomegalia adrenocortical.
10. Anomalías renales, incluyendo anomalías estructurales, nefromegalia y nefrocalcinosis.
11. Paladar hendido.

Criterios Menores

1. Polihidramnios.
2. Prematuridad.
3. Hipoglucemia neonatal.
4. Nevus flammeus facial.
5. Hemangioma.

6. Rasgos faciales incluyendo hipoplasia mediofacial y surcos.
7. Cardiomegalia.
8. Diastasis de rectos.
9. Edad ósea avanzada.
10. Gemelaridad monocigótica.
    – *Deben cumplirse al menos dos criterios mayores y uno menor.*

SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ [5,6]

1 Al menos 10 lesiones cutáneas (fibrofoliculomas, tricodiscomas y acrocordones), una de ellas fibrofoliculoma histológicamente confirmado.
2. Tumores renales múltiples y bilaterales, principalmente oncocitomas o carcinomas cromófobos.
3. Neumotórax espontáneo familiar.
    – *Criterio 1 de confirmación. Criterios 2 y 3 de sospecha.*

SÍNDROME DE BLOOM [7]

CRITERIOS DEL REGISTRO DE SÍNDROME DE BLOOM

Manifestaciones clínicas presentes en >50% de los pacientes

1. Retraso de crecimiento pre y postnatal.
2. Predisposición a neoplasias:
    – *Tumores no epiteliales (dos primeras décadas de vida) (Leucemias agudas, linfomas y con menor frecuencia meduloblastoma, tumor de Wilms, osteosarcoma)*
    – *Carcinomas (a partir de la segunda década)*
3. Dolicocefalia con facies "de pájaro" (facies delgada, nariz prominente e hipoplasia malar y mandibular).
4. Eritema facial teleangiectásico fotosensible.
5. Áreas parcheadas de hiper e hipopigmentación cutánea (manchas café con leche).
6. Inmunodeficiencia moderada a grave manifestada por infecciones respiratorias y gastrointestinales recurrentes.

Manifestaciones clínicas presentes en <50% de los pacientes

1. Voz aguda ("voz de ratón Mickey").
2. Diabetes Mellitus tras la adolescencia.

3. Hipoplasia gonadal.
4. Estenosis de la uretra.

Métodos diagnósticos

1. Estudio citogenético de linfocitos del paciente con niveles de intercambio de cromátidas hermanas superiores al menos en 10 veces a los de células normales.
   – *El intercambio de cromátidas hermanas es único criterio diagnóstico objetivo.*

CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS

Criterios de Ámsterdam [8]

1. Al menos tres familiares con cáncer colorrectal.
2. Un familiar debe ser pariente en primer grado de los otros dos.
3. Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas.
4. Al menos uno de los familiares con cáncer debe ser diagnosticado antes de los 50 años de edad.
5. Deberá excluirse la poliposis adenomatosa familiar.
   – *Deben cumplirse todos los criterios para el diagnóstico.*

Criterios de Ámsterdam II [9,10]

1. Al menos tres familiares con cáncer asociado a CCHNP* confirmados mediante estudio histopatológico.
2. Un familiar debe ser pariente en primer grado de los otros dos.
3. Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas.
4. Al menos uno de los cánceres asociados con el HNPCC debe ser diagnosticado antes de los 50 años.
5. La poliposis adenomatosa familiar deberá ser excluida.
   – *Deben cumplirse todos los criterios para el diagnóstico.*

Criterios de Bethesda [11]

1. Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años de edad.
2. Presencia de tumores colorrectales sincrónicos, metacrónicos, u otros tumores asociados a CCHNP*, independientemente de la edad.
3. Cáncer colorrectal con una histología MSI-H# diagnosticado en pacientes < 60 años
4. Al menos un pariente de primer grado con cáncer colorrectal o un tumor asociado con CCHNP* y diagnosticados antes de los 50 años.

5. Al menos dos parientes de primer o de segundo grado con cáncer colorrectal o un tumor asociado con CCHNP* diagnosticado a cualquier edad.
   – *Si se cumple al menos un criterio debe realizarse estudio de inestabilidad o inmunohistoquímica.*

SÍNDROME DE COWDEN

INTERNATIONAL COWDEN CONSORTIUM OPERATIONAL CRITERIA [12]

Rasgos patognomónicos

1. Tricolemoma facial.
2. Queratosis acral.
3. Pápulas papilomatosas.
4. Lesiones mucosas.
5. Enfermedad de Lhermitte-Duclos adulta, definida por la presencia de gangliocitoma cerebelar displásico [13].

Criterios Mayores

1. Cáncer de mama.
2. Carcinoma no medular de tiroides.
3. Macrocefalia.
4. Cáncer endometrial.

Criterios Menores

1. Otras lesiones tiroideas (adenoma, bocio multinodular).
2. Retraso mental (CI <75).
3. Hamartomas gastrointestinales.
4. Mastopatía fibroquística.
5. Lipomas.
6. Fibromas.
7 Tumores genito-urinarios.

**Los tumores asociados con el cáncer colorrectal hereditario no-polipósico (CCHNP) incluyen los tumores de cáncer colorrectal, de endometrio, de estómago, de ovario, de páncreas, de uréter o pelvis renal, del conducto biliar y de cerebro (normalmente glioblastoma, tal y como se ha visto en el síndrome de Turcot), adenomas de glándula sebácea y queratoacantomas en el síndrome de Muir-Torre, y carcinoma del intestino delgado.*

#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.

– *Deben cumplirse: lesiones cutáneas patognomónicas solas (si 6 o más pápulas faciales, al menos tres de las cuales deben ser tricolemomas, o pápulas faciales y papilomatosis mucosa oral, o papilomatosis oral y queratosis acral, o 6 o más queratosis palmoplantares), o 2 o más criterios mayores, o 1 criterio mayor y tres menores, o 4 criterios menores.*

ESCLEROSIS TUBEROSA

CRITERIOS NIH [14] Y REVISADOS [15]

Criterios Mayores

1. Angiofibromas faciales o placas frontales.
2. Fibroma periungueal no traumático.
3. Más de 3 máculas hipomelánicas.
4. Nevus conectivos.
5. Hamartomas retinianos múltiples.
6. Tuber cortical.
7. Nódulo subependimal.
8. Astrocitoma sebependimal de células gigantes.
9. Rabdomioma cardiaco único o múltiple.
10. Linfangiomiomatosis.
11. Angiomiolipoma renal.

Criterios Menores

1. Fosas del esmalte dental múltiples y dispersas.
2. Pólipos hamartomatosos rectales.
3. Quistes óseos.
4. Líneas de migración en la sustancia blanca cerebral.
5. Fibromas gingivales.
6. Hamartomas no renales.
7 Parcheado retinal acromático.
8. Lesiones cutáneas en 'confeti'.
9. Quistes renales múltiples.

– *Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores o uno mayor y dos menores.*
– *Diagnóstico probable: un criterio mayor y un criterio menor.*
– *Diagnóstico posible: un criterio mayor o más de un criterio menor.*

FEOCROMOCITOMA / PARAGANGLIOMA FAMILIAR [16,17]

1. Feocromocitoma bilateral.
2. Más de un caso en una familia.
3. El cáncer medular de tiroides debe estar excluido.
   – *Deben cumplirse todos.*

CÁNCER GÁSTRICO

Cáncer Gástrico difuso hereditario (IGCLC) [18]*

1. Dos o más casos de cáncer gástrico difuso documentados en familiares de primer o segundo grado con al menos 1 de ellos diagnosticado antes de los 50 años.
2. Tres o más casos de cáncer gástrico difuso documentado en familiares de primer o segundo grado, independientemente de la edad.
   – *Debe cumplirse al menos un criterio.*

Cáncer Gástrico difuso hereditario (Criterio 1A) [19]

1. Al menos un caso de cáncer gástrico difuso diagnosticado antes de los 50 años.

Cáncer Gástrico intestinal familiar (IGCLC) [18]*

En poblaciones de alta incidencia:

1. Al menos tres familiares con cáncer gástrico intestinal, siendo uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos.
2. Al menos dos generaciones sucesivas afectadas.
3. Al menos uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años.
   – *Deben cumplirse todos los criterios para el diagnóstico.*

En poblaciones de baja incidencia:

1. Al menos dos familiares de primer o segundo grado con cáncer gástrico intestinal, siendo al menos 1 de ellos diagnosticado antes de los 50 años.
2. Tres o más familiares de primer o segundo grado con cáncer gástrico intestinal, independientemente de la edad.
   – *Debe cumplirse al menos un criterio.*

**IGCLC= International Gastric Cancer Linkage Consortium*

SÍNDROME DE GORLIN (SÍNDROME DE CARCINOMA BASOCELULAR NEVOIDE, NBCC) [20,21]

Criterios Mayores

1. Más de dos carcinomas basocelulares o uno en un menor de 20 años.
2. Queratoquistes de los maxilares demostrados con estudio histopatológico.
3. Tres o mas fositas palmares o plantares.
4. Calcificación bilaminar de la hoz del cerebro.
5. Costillas bífidas, fusionadas o marcadamente expandidas.
6. Pariente de primer grado con Síndrome de Gorlin.

Criterios Menores

1. Macrocefalia.
2. Malformaciones congénitas: fisura labial o palatina, prominencia frontal, facies ancha, hipertelorismo moderado a severo.
3. Otras alteraciones esqueléticas: deformación de Sprengel, deformación pectoral, sindactilia de los dedos.
4. Anomalías radiográficas: puente en silla turca, anomalías vertebrales tales como hemivértebras, fusión o elongación de los cuerpos vertebrales, defectos en manos y pies.
5. Fibroma de ovario.
6. Meduloblastoma.

   – *Deben cumplirse dos criterios mayores o uno mayor y dos menores.*

LEIOMIOMATOSIS HEREDITARIA Y CARCINOMA RENAL [22,23]

1. Más de 10 lesiones cutáneas compatibles con leiomiomas (al menos uno de ellos verificado histológicamente.
2. Leiomiomas uterinos.
3. Carcinoma papilar renal (histológicamente tipo II)

   – *Criterio 1 de confirmación. Criterios 2 y 3 de sospecha.*

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Síndrome de Li-Fraumeni clásico [24]

1. Un probandus con un sarcoma diagnosticado antes de los 45 años.

2. Un familiar de primer grado con cualquier cáncer antes de los 45 años.
3. Un familiar de primer o segundo grado con cáncer antes de los 45 años o sarcoma a cualquier edad.
   – *Deben cumplirse todos los criterios para el diagnóstico.*

Síndrome de Li-Fraumeni-Like[25]

1. Un probandus con cualquier cáncer infantil o un sarcoma, tumor cerebral o tumor adrenocortical diagnosticado antes de los 45 años.
2. Un familiar de primer o segundo grado con cualquier cáncer "típico de Li-Fraumeni" a cualquier edad.
3. Un familiar de primer o segundo grado con cualquier cáncer antes de los 60 años de edad.
   – *Deben cumplirse todos los criterios para el diagnóstico.*

CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

Grupo de trabajo de Cáncer Hereditario de la SEOM[26]

1. Un caso de cáncer de mama menor o igual a 40 años.
2. Diagnóstico de cáncer de mama y ovario en el mismo individuo.
3. Dos o más casos de cáncer de mama, uno de los cuales en menor de 50 años o bilateral.
4. Un caso de cáncer de mama a edad menor o igual a 50 años o bilateral y un caso de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado.
5. Tres casos de cáncer de mama y ovario (al menos un caso de ovario) en familiares de primer o segundo grado.
6. Dos casos de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado.
7. Un caso de cáncer de mama en un varón y familiar de primer o segundo grado con cáncer de mama u ovario.
   – *Debe cumplirse al menos un criterio.*

"Cancer Family Study Group" de Gran Bretaña (UKCFSG)[27,28]

1. Riesgo de cáncer de mama >3 veces el esperado en la población general.
2. Riesgo de presencia de mutación en BRCA1/2 > 25%, que clínicamente se corresponde con familias con 3 o más casos de cáncer de mama y/o ovario, uno diagnosticado antes de los 50, siendo uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos.
   – *Debe cumplirse al menos un criterio.*

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES FAMILIAR [29]

1. Más de 10 miembros afectos de cáncer medular de tiroides y que se hayan descartado otros tumores de MEN2.

MELANOMA FAMILIAR

Melanoma Genetics Consortium [30]

1. Dos o más familiares en primer grado con melanoma invasivo.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1 [29]

Caso

1. Presencia de 2 de los 3 tumores endocrinos relacionados con MEN1 (adenomas paratiroideos, tumores endocrinos enteropancreáticos y tumores pituitarios).

Familia

1. Al menos un caso MEN1 más 1 familiar de primer grado con uno de esos 3 tumores.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2A [29]

1. Carcinoma medular de tiroides.
2. Feocromocitoma uni o bilateral.
3. Tumores paratiroideos.
   – *Deben cumplirse todos.*

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2B [29]

1. Carcinoma medular de tiroides.
2. Feocromocitoma.
3. Hábito marfanoide.
4. Ganglioneuromatosis mucosa e intestinal.

NEUROFIBROMATOSIS 1

CRITERIOS NIH [31]

1. Seis o más manchas café con leche mayores de 5 mm en su diámetro máximo en niños prepúberes y mayores de 15 mm en postpúberes.
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
3. Presencia de pecas axilares o inguinales.
4. Glioma óptico.
5. Dos o más hamartomas del iris (nódulos de Lisch).
6. Una lesion ósea distintiva (displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis).
7. Un familiar de primer grado con neurofibromatosis diagnosticada
   – *Deben cumplirse al menos dos criterios.*

NEUROFIBROMATOSIS 2

CRITERIOS NIH MODIFICADOS [9,27]

1. Schwannomas vestibulares bilaterales.
2. Un familiar de primer grado con NF2 y/o un schwannoma vestibular unilateral, o dos de los siguientes tumores: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, cataratas.
3. Un schwannoma vestibular unilateral y dos de los siguientes tumores: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, cataratas.
4. Meningiomas múltiples y/o un schwannoma vestibular unilateral, o dos de los siguientes tumores: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, cataratas.
   – *Debe cumplirse al menos un criterio.*

SÍNDROME DE NIJMEGEN [32]

Manifestaciones clínicas presentes en >50% de los pacientes

1. Microcefalia (perímetro cefálico por debajo del tercer percentil) presente desde el nacimiento con inteligencia normal.
2. Facies característica (macizo facial prominente con nariz larga y orejas grandes).
3. Retraso del crecimiento.

4. Defectos de la maduración sexual en niñas (hipogonadismo hipergonadotrópico).
5. Inmunodeficiencia celular y humoral con infecciones sinopulmonares recurrentes y bronquiectasias. Son frecuentes también las infecciones urinarias, gastrointestinales y la otitis media.
6. Intensa predisposición a neoplasias, particularmente leucemias linfoblásticas y linfomas. Son frecuentes también el meduloblastoma y el rabdomiosarcoma perianal.

Manifestaciones clínicas presentes en <50% de los pacientes

1. Defectos en la pigmentación cutánea (manchas café con leche y áreas de vitíligo).
2. Pelo de la cabeza fino en la primera infancia. Encanecimiento en la adolescencia.
3. Anomalías leves en las extremidades (p.e. clinodactilia del 5.º dedo).
4. Malformaciones del sistema nervioso central (lóbulos frontales pequeños y cuernos frontales de los ventrículos lateralas estrechos).
5. Defectos urogenitales: agenesia o hipoplasia renal, hipospadias, criptorquidia, atresia/estenosis anal.
6. Polisplenia.
7. Malformaciones respiratorias: hipoplasia traqueal, paladar hendido, labio leporino, atresia de coanas.
8. Malformaciones cardiovasculares: conducto arterioso persistente, comunicación interventricular.

Métodos diagnósticos

1. Estudio citogenético de células del paciente con anomalías similares a la ataxia-teleangiectasia:
   - Inestabilidad cromosómica espontánea.
   - Hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes.
   - Síntesis de ADN radiorresistente.

     – *Las alteraciones cromosómicas constituyen los únicos criterios diagnósticos objetivos.*

CÁNCER DE PÁNCREAS HEREDITARIO [33]

1. Dos o más familiares en primer grado con cáncer de páncreas sin que cumplan criterios de otro síndrome de predisposición hereditaria a cáncer.

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

1. Presencia de al menos un pólipo hamartomatoso gastrointestinal histológicamente verificado, más historia familia positiva o presencia de máculas hiperpigmentadas mucosas perianales o periorales [34].

2. Presencia de al menos dos pólipos hamartomatosos gastrointestinales histológicamente verificados[35].
   – *Debe cumplirse al menos un criterio.*

POLIPOSIS ADENOMATOSA

Poliposis Adenomatosa Familiar[36]

1. Más de 100 pólipos adenomatosos colorrectales.
2. En menores de 20 años, más de 20 pólipos adenomatosos y un progenitor afecto.
   – *Debe cumplirse al menos un criterio.*

Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada[9,37]

1. Más de 15 pólipos adenomatosos colorrectales.
2. Más de 5 pólipos adenomatosos colónicos con edad menor de 60 años e historia familiar de cáncer de colon.
   – *Debe cumplirse al menos un criterio.*

CÁNCER DE PRÓSTATA HEREDITARIO[38]

1. Tres o más familiares de primer grado con cáncer de próstata.

CARCINOMA RENAL PAPILAR HEREDITARIO[39,40]

1. Múltiples tumores renales papilares (histología tipo 1), bilaterales.
2. Historia familiar de cáncer renal.
   – *Deben cumplirse todos.*

SÍNDROME DE SIMPSON-GOLABI-BEHMEL[6,41]

Características

1. Gigantismo neonatal, crecimiento acelerado con macrocefalia, cara tosca y característica, que recuerda a la cara de un "buldog", nariz y boca anchas.

2. Retraso mental en cerca de la mitad de los casos de grado de severidad variable, hipotonía, pectus excavatum, estrabismo, nistagmus, hipertelorismo, suturas craneales prominentes, macroglosia, maloclusión dental, paladar ojival, orificios nasales antevertidos.
3. Anomalías de las extremidades: manos grandes y cuadradas, pulgares anchos, hexadactilia, sindactilia, uñas hipoplásicas, sobre todo la del quinto dedo de la mano, pliegue simiesco y deformidades de los pies.
4. Anomalías esqueléticas: fusión de vértebras cervicales, costillas cervicales, presencia de una sexta vértebra lumbar, foseta sacra, edad ósea avanzada y escoliosis.
5. Anomalías viscerales: comunicación interventricular, ductus arterioso persistente y arritmia cardiaca; riñones hipertróficos, lobulados o quísticos, duplicación de la pelvis renal e hidronefrosis leve; criptorquidia; malrotación intestinal, anillo pilórico y divertículo de Meckel. Mamilas supernumerarias; piel gruesa y marronácea, manchas pigmentadas en la zona perioral y palatina y policitemia.
6. Riesgo de padecer tumores embrionarios: sobre todo tumor de Wilms y neuroblastoma.

SÍNDROME DE SOTOS

CRITERIOS INICIALES [42] Y MODIFICADOS [43]

Criterios Mayores

1. Facies característica: eritema malar, alopecia frontotemporal, frente alta y abombada, inclinación antimongoloide de hendiduras palpebrales, cara larga y estrecha, mandíbula prominente, contorno cefálico en pera invertida.
2. Macrosomía con macrocefalia.
3. Retraso psicomotor.

Criterios Menores

1. Ictericia neonatal, hipotonía.
2. Escoliosis.
3. Convulsiones.
4. Anomalías cardiacas.
5. Anomalías urogenitales.
6. Hipoacusia de conducción.
7. Estrabismo.
8. Trastorno del comportamiento.
9. Tumores. Teratoma sacrocoxígeo, neuroblastoma, ganglioma presacral y leucemia linfocítica aguda.

– *Deben cumplirse tres criterios mayores y un menor.*

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU [44,45]

En presencia de historia familiar de von Hippel-Lindau (VHL)

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.
   – *Debe cumplirse al menos un criterio.*

En ausencia de historia familiar de VHL

1. Dos o más hemangioblastomas retinianos o cerebelares.
2. Hemangioblastoma retiniano o cerebelar único en presencia de otro tumor visceral asociado.
   – *Debe cumplirse al menos un criterio.*

Clasificación

Tipo 1: Aquellos que no presentan feocromocitomas.

Tipo 2: Presencia de feocromocitomas.
Tipo 2A: Ausencia de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos.
Tipo 2B: Presencia de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos.

SÍNDROME DE WERNER

REGISTRO INTERNACIONAL DE SÍNDROME DE WERNER [46]

Signos y síntomas cardinales (aparición después de los 10 años de edad)

1. Cataratas (bilaterales).
2. Patología dermatológica característica (piel tersa, atrófica, alteraciones pigmentarias, ulceración, hiperqueratosis, atrofia subcutánea regional) y facies característica “de pájaro”.
3. Estatura corta.
4. Consanguinidad de los padres (tercer grado o más cercana) o afectación de un hermano/a.
5. Encanecimiento y/o adelgazamiento prematuro del pelo de la cabeza.
6. Test de ácido hialurónico en orina de 24 horas positivo.

Otros signos y síntomas

1. Diabetes mellitus.
2. Hipogonadismo (poco desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, disminución de la fertilidad, atrofia testicular u ovárica).
3. Osteoporosis.
4. Osteoesclerosis de las falanges distales de los dedos.
5. Calcificación de tejidos blandos.
6. Aterosclerosis prematura (p.e. infarto de miocardio).
7. Neoplasias mesenquimales, raras o múltiples.
8. Cambios en la voz (aguda, chillona o ronca).
   - Diagnóstico definitivo: todos los criterios cardinales y dos más no cardinales.
   - Probable: los tres primeros criterios cardinales y dos más no cardinales.
   - Posible: cataratas o bien alteraciones dermatológicas y cuatro criterios no cardinales.
   - Es incompatible con síndrome de Werner la aparición de los signos y síntomas (salvo el retraso de crecimiento) antes de la adolescencia.

TUMOR DE WILMS FAMILIAR[47]

1. Patrón de herencia autosómico dominante.
2. Inicio precoz del tumor de Wilms.
3. Afectación bilateral.
4. Ausencia de alteraciones congénitas.
5. Los síndromes WAGR (asociación de tumor de Wilms, aniridia, gonadoblastoma y retraso mental) o el síndrome de Denys-Drash, deben estar descartados.
   - *Deben cumplirse todos.*

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH[48]

EUROPEAN SOCIETY OF IMMUNODEFICIENCIES

Criterio Mayor

1. Trombocitopenia severa (<70.000/mm^2), con signos hemorrágicos y plaquetas pequeñas.

Criterios Menores

1. Inmunodeficiencia con infecciones bacterianas o virales recurrentes u oportunistas en la infancia.

2. Historia familiar de la enfermedad en la rama materna.
3. Aumento de la incidencia de neoplasias, especialmente linfomas.
4. Eczema.
5. En ocasiones, signos de trastornos de la autoinmunidad.
6. Ausencia o disminución de la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) determinada por citometría de flujo o western blot

   – *Debe cumplirse el criterio mayor y dos menores.*

XERODERMA PIGMENTOSO [49]

Manifestaciones clínicas

1. Cutáneas: extremada fotosensibilidad, con aparición de ampollas y pecas a la mínima exposición solar. Envejecimiento prematuro de la piel expuesta al sol, labios, ojos, boca y lengua, con altísima incidencia de cánceres de piel en esas áreas.
2. Oftalmológicas: lesiones por exposición UV en párpados, conjuntiva y córnea.
3. Complicaciones neurológicas progresivas:
   – Retraso psicomotor con microcefalia.
   – Neuropatía axonal o mixta.
   – Sordera progresiva.

   – *Deben identificarse lesiones compatibles en los tres sistemas.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 1981; 66:1191-308
2. Alter BP LJ. Fanconi Anemia. Vol. 2006, 2005
3. Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment. Semin Pediatr Neurol 2003; 10:173-82
4. Weksberg R, Shuman C, Smith AC. Beckwith-Wiedemann syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2005; 137:12-23
5. Zbar B, Alvord WG, Glenn G, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dube syndrome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11:393-400
6. Rodriguez-Criado G, Magano L, Segovia M, et al. Clinical and molecular studies on two further families with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. Am J Med Genet A 2005; 138:272-7
7. Amor-Guéret M. Bloom's syndrome: http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Bloomsyndrome.pdf, 2004
8. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 1991; 34:424-5

9. Evans DG, Huson SM, Donnai D, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. Q J Med 1992; 84:603-18
10. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. Gastroenterology 1999; 116:1453-6
11. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004; 96:261-8
12. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. J Med Genet 2000; 37:828-30
13. Zhou XP, Marsh DJ, Morrison CD, et al. Germline inactivation of PTEN and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway cause human Lhermitte-Duclos disease in adults. Am J Hum Genet 2003; 73:1191-8
14. Hyman MH, Whittemore VH. National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. Arch Neurol 2000; 57:662-5
15. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 2004; 19:643-9
16. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 2002; 346:1459-66
17. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. Science 2000; 287:848-51
18. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. J Med Genet 1999; 36:873-80
19. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. J Med Genet 2004; 41:508-17
20. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Am J Med Genet 1997; 69:299-308
21. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. Genet Med 2004; 6:530-9
22. Kiuru M, Launonen V. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC). Curr Mol Med 2004; 4:869-75
23. Chuang GS, Martinez-Mir A, Engler DE, Gmyrek RF, Zlotogorski A, Christiano AM. Multiple cutaneous and uterine leiomyomata resulting from missense mutations in the fumarate hydratase gene. Clin Exp Dermatol 2006; 31:118-21
24. Li FP, Fraumeni JF, Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Intern Med 1969; 71:747-52
25. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. Cancer Res 1994; 54:1298-304
26. Hoya MDl. Documento de consenso sobre cáncer de mama hereditario. Documentos de Consenso en Cáncer Hereditario. Madrid: Dispublic, 2004:13-5
27. Baser ME, Friedman JM, Aeschliman D, et al. Predictors of the risk of mortality in neurofibromatosis 2. Am J Hum Genet 2002; 71:715-23
28. Eccles DM, Evans DG, Mackay J. Guidelines for a genetic risk based approach to advising women with a family history of breast cancer. UK Cancer Family Study Group (UKCFSG). J Med Genet 2000; 37:203-9
29. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5658-71
30. Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, Tucker MA. Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: A consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium. J Clin Oncol 1999; 17:3245-51

31. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. Jama 1997; 278:51-7
32. Chrzanowska KH JC. Nijmegen breakage syndrome: http://www.emedicine.com/DERM/topic725.htm, 2006
33. Hruban RH, Petersen GM, Goggins M, et al. Familial pancreatic cancer. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 4:69-73
34. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. N Engl J Med 1987; 316:1511-4
35. Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. J Med Genet 1997; 34:1007-11
36. Bussey H. Familial Polyposis Coli. Family studies, histopathology, differential diagnosis and results of treatment. Baltimore: The John Hopkins University Press, 1975
37. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. Fam Cancer 2003; 2:43-55
38. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. J Urol 2002; 168:906-13
39. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med 2004; 4:855-68
40. Schmidt L, Lubensky I, Linehan WM, Zbar B. Hereditary papillary renal carcinoma: pathology and pathogenesis. Contrib Nephrol 1999; 128:11-27
41. DeBaun MR, Ess J, Saunders S. Simpson Golabi Behmel syndrome: progress toward understanding the molecular basis for overgrowth, malformation, and cancer predisposition. Mol Genet Metab 2001; 72:279-86
42. Cole TR, Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. J Med Genet 1994; 31:20-32
43. Tatton-Brown K, Rahman N. Clinical features of NSD1-positive Sotos syndrome. Clin Dysmorphol 2004; 13:199-204
44. Maher ER, Kaelin WG, Jr. von Hippel-Lindau disease. Medicine (Baltimore) 1997; 76:381-91
45. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet 2003; 361:2059-67
46. Carol C. Diagnostic criteria of Werner syndrome: http://www.wernersyndrome.org/registry/diagnostic.html, 2005
47. Dome JS, Coppes MJ. Recent advances in Wilms tumor genetics. Curr Opin Pediatr 2002; 14:5-11
48. Immunodeficiencies ESf. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies: www.esid.org, 2005
49. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. Arch Dermatol 1987; 123:241-50



Módulo II

PRINCIPIOS DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO

EL CONSEJO GENÉTICO COMO PROCESO

Judith Balmaña i Gelpí e Irene Mensa Rodríguez
Unidad de alto riesgo y prevención del cáncer
Hospital General Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La identificación de mutaciones en ciertos genes asociados a síndromes de predisposición hereditaria al cáncer junto al conocimiento de sus implicaciones clínicas han convertido la realización de ciertos estudios genéticos en una práctica médica habitual. Se trata de un avance hacia la medicina predictiva y preventiva cuya aplicación clínica es compleja y requiere un enfoque multidisciplinar al abarcar distintos aspectos médicos, psicosociales, tecnológicos y éticolegales. El proceso del asesoramiento genético tiene como finalidad reconocer las necesidades médicas, psicológicas y etnoculturales del individuo y la familia que se realizan un estudio genético.

La American Society of Human Genetics [1] define el asesoramiento genético como un proceso de comunicación que trata con los problemas asociados con la aparición, o con el riesgo de aparición, de una enfermedad genética en una familia. El proceso del asesoramiento genético requiere la participación de uno o varios profesionales formados en este campo para ayudar al individuo o familia a:

1. entender los aspectos médicos de la enfermedad o síndrome, incluyendo el diagnóstico, posibles causas y el manejo médico actual;

2. diferenciar cómo la herencia puede contribuir a la enfermedad o síndrome y el riesgo de transmisión a familiares;
3. entender las opciones para enfrentarse al riesgo de transmisión;
4. escoger la actuación que parece más apropiada en función del riesgo, la dinámica familiar, sus principios éticos y/o religiosos y actuar de acuerdo a estos principios;
5. adaptarse de la mejor manera posible a la enfermedad y al riesgo de transmitirla.

De forma tradicional, el asesoramiento genético se ha definido como un proceso "no directivo", es decir, destinado a proporcionar suficiente información a los pacientes y sus familiares para la toma de decisiones respecto a la realización de un estudio genético. Este proceso se desarrolló en el contexto de estudios genéticos para decisiones reproductivas o condiciones no tratables, como la enfermedad de Huntington. En estos escenarios, los individuos candidatos a un estudio genético reciben previamente asesoramiento genético para facilitar la toma de decisiones, ofreciéndoles tiempo para considerar las distintas incertidumbres médicas y los beneficios o limitaciones asociados al estudio genético. Sin embargo, cuando el estudio genético se ofrece con la finalidad de mejorar el manejo médico del individuo, las necesidades del asesoramiento genético pueden ser distintas. Así, por ejemplo, en el caso del síndrome MEN2, la tiroidectomía profiláctica es una oportunidad preventiva para los portadores de mutación, y parece apropiado recomendar de forma "directiva" la realización del estudio genético. Habrá que tener en cuenta, por lo tanto, que existen diferentes indicaciones y estilos de asesoramiento genético en síndromes de predisposición hereditaria al cáncer, dependiendo de las implicaciones clínicas subyacentes al síndrome.

Para la mayoría de los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer, los componentes comunes del proceso del asesoramiento genético incluyen construir y evaluar el árbol genealógico, obtener la historia médica personal y familiar y proporcionar información sobre el riesgo genético. Si se va a realizar un estudio genético, el proceso incorpora el asesoramiento previo, el estudio, el asesoramiento posterior y el seguimiento. Este proceso incluye la discusión, la solicitud, y la interpretación clínica de análisis genéticos y requiere una dedicación de tiempo considerable a parte de las visitas para obtener y revisar los informes médicos, hacer diagnósticos diferenciales, búsqueda de grupos de apoyo para los individuos afectos, comunicación con otros especialistas y documentación de los diagnósticos.

El asesoramiento genético lo pueden ofrecer distintos profesionales de la salud con experiencia en este campo ("genetic counselors" (formación de postgrado inexistente en nuestro país), enfermeras especializadas, o genetistas) dentro de un equipo liderado por un especialista

médico. Estos profesionales deben estar formados en la comunicación de información médica y de riesgo genético y en asesorar a los individuos y familias sobre prevención y reducción de riesgo.

Distintas sociedades científicas y profesionales han publicado guías clínicas sobre los elementos básicos del asesoramiento genético en cáncer basadas en la opinión de expertos. De forma consensuada, coinciden en considerar como individuos candidatos a recibir asesoramiento genético en cáncer a aquellas personas que:

1. Han sido diagnosticadas de cáncer a una edad atípicamente joven.
2. Diagnóstico muy inusual (carcinoma adrenocortical en la infancia).
3. Neoplasias múltiples.
4. Neoplasias asociadas a defectos congénitos.
5. Múltiples miembros de la familia afectos de la misma neoplasia, o asociadas.

En algunos casos, el beneficio del asesoramiento no estará vinculado directamente con la realización de un estudio genético, si no con informar sobre la estimación de riesgo de cáncer a partir de la historia familiar y posibles medidas de detección precoz y seguimiento para los familiares. En este capítulo, se presentan las distintas fases del proceso del asesoramiento genético en síndromes de predisposición hereditaria al cáncer y se dedica un apartado al asesoramiento en niños y adolescentes.

FASES DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO

ANTES DEL TEST

Historia personal y familiar

Uno de los primeros pasos para la valoración del riesgo de cáncer y asesoramiento consiste en la recogida de la historia médica personal y familiar. En la Tabla 1 se describe la información que debería recogerse sobre la historia médica de los individuos. De forma adicional habría que incluir la frecuencia de las pruebas de detección precoz del cáncer y detalles sobre la exposición ambiental ocupacional, alcohol, tabaco y dieta.

Obtener y analizar un árbol genealógico es una de las piedras angulares en el asesoramiento genético. Se recomienda recoger información médica de hasta 3 generaciones utilizando la

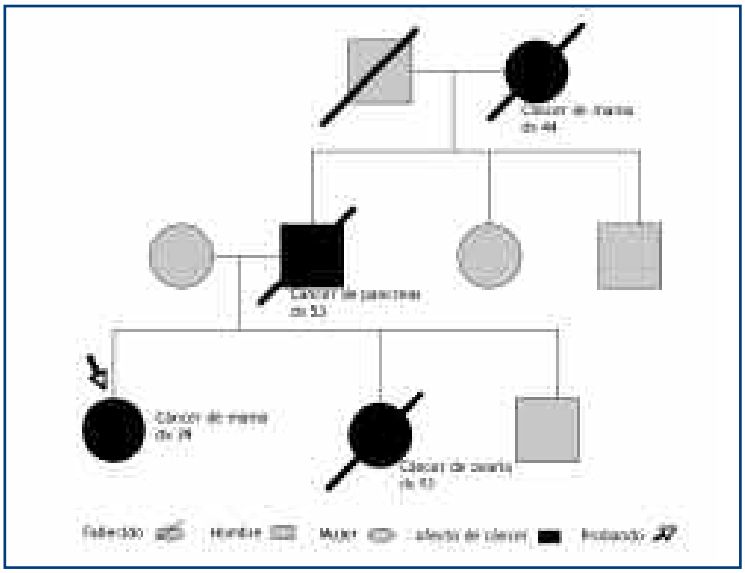
Tabla 1. Recogida de la historia médica personal de individuos con y sin cáncer

Preguntas para todos los individuos	Preguntas para los pacientes o familiares con cáncer
Edad	Órgano donde se diagnosticó el tumor
Historia personal de tumores benignos o malignos	Edad al diagnóstico
Enfermedades mayores	Número de tumores*
Hospitalizaciones	Histología y grado tumoral
Cirugías previas	Patología de tumores benignos
Biopsias previas	Tratamiento
Historia reproductiva#	
Pruebas de detección precoz del cáncer	
Exposiciones ambientales	

** Distinguir entre segundos tumores primarios o recidivas. # Especialmente importante en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama y/u ovario. Preguntar sobre edad a la menarquia, edad en el momento del primer embarazo, anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva, edad de inicio de la menopausia.*

nomenclatura estandarizada e información sobre consanguinidad, adopciones y razas o procedencia de los antecesores[2]. En la Figura 1 se muestra la nomenclatura básica para la construcción de los árboles genealógicos.

Figura 1. Principales símbolos de los árboles genealógicos



La información más relevante se obtendrá de los familiares de primer y segundo grado, aunque es recomendable extender el árbol hasta familiares de tercer grado (primos/as, tíos/as abuelos/as...). Los principales puntos son:

1. Extender el árbol alrededor de cada diagnóstico de cáncer. El objetivo es observar si existe un patrón de transmisión hereditaria de los distintos diagnósticos de cáncer entre los familiares.

2. Confirmación de los diagnósticos. Puede ser especialmente necesario para tumores de la cavidad abdominal, mientras que tumores de mama, próstata y melanoma suelen ser correctos[3,4].

3. Incluir hallazgos no malignos. Algunos de ellos pueden estar asociados a ciertos síndromes, como los osteomas y quistes epidermoides en la poliposis familiar colónica, o la macrocefalia, triquilemomas y pápulas papilomatosas en el síndrome de Cowden.

4. Considerar los familiares no afectos. La sospecha de un patrón de herencia vendrá determinado por la proporción de familiares afectos/no afectos y evidentemente esta valoración será más difícil en familias pequeñas.

5. Utilizar la construcción del árbol genealógico como una herramienta psicológica. A la vez que se pregunta sobre los antecedentes familiares, se puede ir percibiendo cómo han sido las vivencias de cáncer en la familia, cuál es la percepción del riesgo de desarrollar cáncer, cómo es la dinámica intrafamiliar y actitudes ante medidas de detección precoz o prevención.

La interpretación del árbol genealógico resultará clave para clasificar a las familias en bajo, moderado y alto riesgo de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer:

1. **Bajo riesgo.** Puede ser que haya varios casos de cáncer en la familia, pero siguen un patrón de presentación equivalente al de la población general y, por lo tanto, poco probable de deberse a una predisposición genética. Las recomendaciones de detección precoz del cáncer serán las mismas que las de la población general.

2. **Moderado riesgo.** Son familias con una agregación moderada de cáncer, sugestiva de un síndrome, pero con algunas características inconsistentes. Puede valorarse un estudio genético del síndrome que se sospecha, a pesar de que la probabilidad de identificar una mutación sea muy baja.

3. **Riesgo alto.** Se clasifican en este grupo aquellas familias con una alta sospecha de una predisposición genética. El estudio genético puede ser una opción para confirmar la sospecha clínica y distinguir aquellos individuos portadores de los que no.

Percepción y comunicación de riesgo

Por parte del clínico, es importante valorar los aspectos psicosociales de la persona que busca información genética con el fin de poder apreciar cuáles son los factores que influyen sobre la percepción del riesgo de cáncer y, finalmente, en cómo se va utilizar la información genética[5]. La percepción de riesgo de cáncer que un individuo pueda tener puede ser el factor más importante que determine sus decisiones sobre la adherencia a las recomendaciones de prevención o reducción del riesgo de cáncer. Por este motivo, será importante averiguar esta percepción individual. Entre la información que se puede recoger para evaluar la percepción de riesgo de cáncer del individuo y los mecanismos para la toma de decisiones se puede destacar:

1. **Motivaciones para solicitar asesoramiento genético.** Preguntar sobre los objetivos esperados, las motivaciones y las preocupaciones relacionadas con este proceso permite guiar el asesoramiento con el fin de cumplir las necesidades del individuo. En un estudio en el que se compararon las motivaciones y preocupaciones previas al estudio genético de una población a riesgo de cáncer de colon hereditario con las de una población a riesgo de cáncer de mama hereditario se observó que los primeros esperaban más que los segundos que el test genético influyera en su manejo médico y prevención del cáncer. Por otro lado, las personas sanas a riesgo mostraban una mayor preocupación acerca de una potencial discriminación genética que las personas afectas[6].

2. **Creencias sobre la etiología del cáncer.** Cada individuo y familia puede diferir en sus creencias acerca de por qué se desarrolla el cáncer, alegando motivos ambientales, religiosos u otros factores, de los cuales dependerá entender una posible predisposición genética.

3. **Factores psicosociales.** Identificar las reacciones emocionales ante el riesgo de cáncer, como el miedo, el enfado o la culpabilidad, ayudarán a prever cómo el individuo o la familia afrontarán la información genética. Niveles elevados de malestar emocional pueden dificultar el proceso de información. Si se sospecha una dificultad en la toma de decisiones o para afrontar este tipo de información puede indicarse una valoración psicológica por un especialista antes de proseguir con el test genético.

Ya que la percepción subjetiva de riesgo de cáncer puede diferir de la estimación estadística que se sospecha, es aconsejable comunicar dicha estimación de diferentes maneras. Además, la

comunicación y ayuda en la comprensión de dicha estimación de riesgo son una parte muy importante del proceso de asesoramiento, puesto que influirán directamente en la toma de decisiones médicas del individuo.

Existen distintos métodos para comunicar el riesgo, y se aconseja utilizar más de uno para facilitar la comprensión:

1. **Riesgo absoluto.** Indica la probabilidad de que ocurra un evento en un periodo de tiempo y generalmente se presenta como el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar un determinado tipo de cáncer: "40% de riesgo de desarrollar cáncer de mama a los 80 años".

2. **Riesgo relativo.** Indica el riesgo del individuo en comparación con un individuo sin los mismos factores de riesgo: "4 veces más de riesgo de cáncer de mama respecto la población general".

Además, el riesgo puede comunicarse de forma numérica, gráfica, proporcional, en comparación con otros riesgos o de forma cualitativa ("mayor, igual, o menor riesgo que la población general"). Así mismo, una opción es presentar la probabilidad de que el individuo no desarrolle el evento.

Finalmente, cabe resaltar que habrá que comunicar dos tipos de riesgo distintos; por un lado, el riesgo de desarrollar cáncer y por otro lado el riesgo de ser portador de una alteración en un gen de predisposición hereditaria al cáncer. En ambos casos, la valoración del árbol genealógico será crucial para determinar estas estimaciones.

El test genético como una opción

Con la excepción de aquellos síndromes en los que la realización del estudio genético puede influir claramente en el manejo médico del individuo mediante una maniobra efectiva en la prevención de un determinado cáncer, el test genético debería ofrecerse como una opción más a considerar en el manejo médico de los individuos. El último consenso publicado de la sociedad americana de oncología clínica (ASCO)[7] recomienda ofrecer un test genético cuando:

1. El individuo tiene una historia personal o familiar sugestiva de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer.

2. Se pueden interpretar los resultados del estudio genético.

3. Los resultados del estudio genético ayudarán en el diagnóstico o influirán en el manejo médico o quirúrgico del individuo o de sus familiares a riesgo.

Dada la baja prevalencia de mutaciones en la población general actualmente no se considera apropiado utilizar estos tests genéticos en individuos asintomáticos sin ningún factor de riesgo de una predisposición hereditaria al cáncer.

Incluso en los casos que un individuo o familia tiene características de una predisposición hereditaria al cáncer, el individuo puede optar por no realizarse el test genético. Por el contrario, algunos individuos con poca información familiar por ausencia de contacto o familias pequeñas podrían optar al test genético para obtener una información más precisa de su riesgo. Para ello es importante que la primera persona de la familia que se realice el test genético sea la que pueda ofrecer el máximo de información, es decir, una persona afecta de cáncer y a ser posible con las características clínicas más propias del síndrome que se sospecha (edad joven al diagnóstico, algún signo patognomónico del síndrome, etc.). Si no existe ninguna persona afecta viva puede plantearse realizar el estudio a partir de material conservado de algún familiar afecto fallecido, aunque las limitaciones técnicas de estos estudios son mucho mayores. Así mismo, puede plantearse la opción de testar a un individuo a riesgo sano, a pesar de que un estudio negativo no será informativo, ya que no podrá descartar la existencia de una mutación en el resto de la familia.

Las alternativas a la realización de un estudio genético son no realizar el test y adoptar un seguimiento intensivo equivalente al de los portadores de una mutación; retrasar la decisión del test; o extraer y conservar una muestra de ADN del paciente o familiar a riesgo para un estudio posterior en interés de otros familiares o descendientes.

TEST GENÉTICO

Potenciales beneficios y limitaciones del test

En general, hay una mayor tendencia a dar más peso a los beneficios potenciales del test genético y no considerar sus posibles limitaciones. El asesoramiento previo al estudio genético es un buen momento para presentar una visión balanceada y puede ser recomendable que el profesional pregunte al individuo sobre los pros y contras que percibe sobre el test genético.

Entre las posibles limitaciones y beneficios hay que destacar:

1. **Resultado no concluyente o de significado incierto.** Es un resultado negativo en ausencia de una mutación conocida en la familia o un resultado del cual se desconoce su significado patológico. El riesgo de cáncer es el mismo que el valorado previo al estudio genético porque éste no ha resultado informativo. Investigaciones posteriores, sin embargo, pueden ayudar a confirmar el significado patológico o no de las variantes de

significado incierto (mutaciones missense, generalmente). En estos casos, puede ser necesario estudiar a otros miembros de la familia con fines de investigación, además de continuar con las recomendaciones de detección precoz de un grupo de alto riesgo y persistir la incertidumbre sobre el riesgo, hecho que puede asociarse a malestar psicológico.

2. **Resultado positivo en la primera persona estudiada en la familia.** Puede ocasionar preocupación de cómo y cuándo transmitir la información a otros miembros de la familia y cómo afrontar las propias reacciones y las de los demás. Por otro lado, este resultado proporciona una información precisa sobre el riesgo, permite explicar la agregación familiar de cáncer y es una oportunidad para que esta persona pueda informar a otros familiares interesados en clarificar su riesgo.

3. **Resultado positivo en una persona sana a riesgo.** Puede ocasionar ansiedad e interferir en las recomendaciones de detección precoz del cáncer, así como un exceso de preocupación, sensación de culpabilidad ante el riesgo de transmisión a la descendencia o alterar las relaciones familiares. Sin embargo, también permite que la persona se adhiera a unas medidas de seguimiento más intensivas que permitan una detección precoz o prevención del cáncer, protocolos de quimioprevención o cirugías reductoras de riesgo.

4. **Resultado verdadero negativo.** En algunos casos, podría ocasionar una negligencia absoluta a cualquier recomendación de detección precoz del cáncer, incluso las recomendadas a la población general y de cuyo riesgo no está exento. También podría ocasionar la llamada culpabilidad de superviviente, prefiriendo ser él/ella la persona portadora en vez de otro familiar cercano. Por el contrario, la persona que sabe que no es portadora puede evitar adherirse a medidas de seguimiento intensivas y sentirse aliviada de que su descendencia no tiene un riesgo incrementado.

Consentimiento informado

Firmar un consentimiento informado por sí solo no constituye el proceso de una elección informada, pero confirma que se ha producido el proceso de asesoramiento apropiado. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) aconseja que el consentimiento informado forme parte del proceso de asesoramiento previo al estudio genético y que éste incluya los elementos básicos descritos en la Tabla 2. Si se van a realizar estudios con fines de investigación clínica o básica es necesario que los proyectos estén aprobados por el comité de ética correspondiente y se incluya un consentimiento informado específico aparte.

Tabla 2. Elementos básicos del consentimiento informado en estudios de predisposición genética al cáncer (Adaptación ASCO)

1.	Información específica del análisis que se va realizar (especificar cuál es el objetivo de realizar el test).
2.	Implicaciones de un resultado positivo y negativo, dejando claro que no identificar una mutación puede ser un falso negativo.
3.	Posibilidad de que el resultado del test no sea informativo (mutación no identificada o variante de significado incierto que requiere más investigación).
4.	Opciones de estimación de riesgo sin la información del test genético (basadas en tablas empíricas, factores de riesgo personal o modelos estadísticos).
5.	Riesgo de transmitir la información a la descendencia.
6.	Precisión técnica del análisis que se va a realizar (sensibilidad, etc.).
7.	Implicaciones psicológicas relacionadas con los resultados (malestar emocional, posibilidad de impacto sobre las relaciones familiares, etc.).
8.	Aspectos de confidencialidad de la información.
9.	Posibles opciones y limitaciones actuales del seguimiento médico y estrategias de prevención después del test genético, incluyendo las recomendaciones después de un resultado negativo.
10.	Importancia de compartir los resultados del estudio genético con otros familiares a riesgo que pueden beneficiarse de dicha información.

POSTERIOR AL TEST GENÉTICO

Información de resultados, educación y seguimiento

En la medida de lo posible los resultados deberían comunicarse en persona y dedicar una visita para ello. De esta forma, se pueden ofrecer explicaciones sobre el resultado obtenido, evaluar el impacto emocional y proporcionar las recomendaciones médicas ajustadas al resultado obtenido.

Debido a que las estimaciones de riesgo de cáncer pueden variar a partir de resultados de estudios realizados a largo plazo, y debido a que la interpretación de los resultados genéticos puede también modificarse con el tiempo (por ejemplo, reclasificación de una mutación de significado incierto en una mutación patológica) es recomendable establecer un sistema de registro que permita recontactar a los individuos o familias visitadas recientemente. Así mismo, el seguimiento post estudio genético permite asegurar que ha habido una correcta comprensión e interpretación del resultado del estudio genético, especialmente en el caso de un resultado negativo en una

familia sin mutación identificada. Por otro lado, en el caso de identificarse una mutación, el seguimiento posterior puede facilitar el proceso de comunicación de los resultados a otros familiares a riesgo que puedan beneficiarse de un estudio.

A pesar de que empieza a disponerse de resultados a medio plazo de la eficacia del asesoramiento y estudio genéticos, sería útil desarrollar estudios que evaluaran las barreras al cumplimiento de las recomendaciones y la transmisión de la información a otros familiares a riesgo respetando la confidencialidad y autonomía de cada individuo.

ASESORAMIENTO GENÉTICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

El asesoramiento genético para síndromes de predisposición hereditaria al cáncer en esta población merece una atención especial por tratarse de un grupo con unas peculariedades muy específicas. En primer lugar, se encuentran en una edad de pleno desarrollo cognitivo y emocional y, por lo tanto, más vulnerables a un riesgo de morbilidad psicosocial. En segundo lugar, sus padres o tutores legales son los que en la mayoría de los casos tienen la autoridad de decidir a favor o en contra de la realización de un test genético [7,8]. Por lo tanto, deben sopesarse y comunicarse muy cuidadosamente los riesgos y beneficios de realizar un test genético a individuos de esta edad.

En la Tabla 3 se resumen los potenciales beneficios y riesgos de la realización de tests genéticos en niños.

Debe realizarse de forma muy cuidadosa un análisis de los riesgos y beneficios del test genético en niños y adolescentes. Las principales instituciones y sociedades médicas en este campo desaconsejan la realización de tests genéticos en niños y adolescentes si éstos no van a obtener un beneficio inmediato de la realización de este análisis (por ejemplo, inicio de protocolo de prevención o terapéutico específico a esa edad). En cambio, son partidarios de que pueda realizarse un test genético cuando éste influya de forma efectiva en el manejo médico del individuo. Así mismo, se recomienda que el niño/adolescente participe en la medida de lo posible en la toma de decisiones, como mínimo a través de un entendimiento básico y aceptación de la realización de dicho test (generalmente a partir de los 10 años). Así, por ejemplo, mientras que actualmente no se recomienda la realización de tests genéticos predictivos para el síndrome de Lynch o el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario en niños o adolescentes, sí que está recomendado para la poliposis adenomatosa familiar, cuyo protocolo de cribado del cáncer se inicia generalmente a los 10-12 años mediante sigmoidoscopias. De todas formas, puede ser controvertida la edad recomendada para realizar el test genético en este síndrome, dado que en algunas familias la primera manifestación del

Tabla 3. Potenciales beneficios y riesgos de los tests genéticos en niños

Beneficios	Riesgos
– Posibilidad de intervención preventiva o terapéutica efectiva de forma precoz – Prevención de procedimientos médicos innecesarios – Reducción de la incertidumbre y ansiedad – Oportunidad para adaptarse al diagnóstico y realizar planes realistas sobre estilo de vida, educación, etc. – Puede alertar a otros familiares de un riesgo genético – Influencia en los padres sobre decisiones reproductivas	– Ausencia de intervención preventiva o terapéutica efectiva antes de la edad adulta – Alteración de la autoimagen o autoestima – Distorsión de la percepción de los padres hacia el hijo – Aumento de la ansiedad, o sensación de culpabilidad – Coerción de decisiones – Ausencia de comunicación al hijo del resultado del test

síndrome cursa con el diagnóstico de hepatoblastomas en la primera infancia. En estos casos, debe sopesarse el beneficio de iniciar o no un programa de cribado de hepatoblastoma con el riesgo de realizar un test a una edad tan joven donde el individuo no tiene ninguna capacidad de participar voluntariamente en el proceso. En resumen, el asesoramiento genético en niños y adolescentes para síndromes de predisposición hereditaria al cáncer debe evaluar los potenciales riesgos y beneficios del test genético. La mejor relación riesgo/beneficio se obtendrá cuando el resultado del test afectará el manejo médico del niño a la edad en la que se realiza el test [9].

Un modelo de asesoramiento genético en estos casos es empezar con una sesión únicamente con los padres para determinar su conocimiento del síndrome, las implicaciones del test y la capacidad de afrontar los resultados. Así mismo, es importante obtener de los padres una valoración del desarrollo cognitivo y emocional del niño, detectar si existe discordancia en los puntos de vista de la pareja y desarrollar y plantear un plan de seguimiento en función de los resultados. Además, si los resultados del estudio genético no se van a compartir de forma inmediata con el niño, debería desarrollarse un plan para comunicar dichos resultados cuando el niño tenga una madurez suficiente para entenderlos. En ese momento habrá que poner al alcance del individuo los recursos médicos y psicológicos necesarios para afrontar el resultado del test genético. La visita pre-test con el niño deberá ajustarse a su nivel educacional y de desarrollo, obtener su aceptación del test en lo posible y dirigir de manera individualizada las posibles preocupaciones del niño (por ejemplo, la extracción de sangre en niños pequeños, mientras que los adolescentes pueden estar más preocupados en las implicaciones a nivel de autoestima, riesgos sobre la salud o reacción de otros hermanos o compañeros).

Consideración aún más especial e individualizada se merece la solicitud de un test genético para diagnóstico prenatal en síndromes de predisposición hereditaria al cáncer. Algunos padres pueden solicitar este tipo de análisis ante síndromes de predisposición hereditaria al cáncer de inicio en la edad infantil, con una alta penetrancia, con baja eficacia de las medidas de prevención o detección precoz del cáncer, o asociado a una alta morbilidad. Así por ejemplo, existen casos descritos en la literatura de diagnóstico prenatal para descartar mutaciones en el gen *TP53*, asociado al síndrome de Li Fraumeni [10]. En estos casos, es aconsejable la participación de un equipo multidisciplinar, incluyendo la participación del comité de ética, que pueda ofrecer toda la información necesaria sobre el síndrome y sus consecuencias futuras.

En conclusión, a pesar de que el riesgo familiar de cáncer se ha considerado como una curiosidad en el mundo de la oncología hasta hace relativamente poco, la identificación de los genes de susceptibilidad al cáncer y el conocimiento de su papel en la etiopatogenia de los tumores ha causado un gran impacto en el conocimiento de la biología del cáncer. La aplicación clínica de estos análisis genéticos predictivos conlleva unas implicaciones médicas, psicosociales y éticas que hay que afrontar de manera multidisciplinar y especializada antes y después de la realización del test.

RESUMEN

Los puntos claves del asesoramiento genético en cáncer familiar engloban la obtención de la historia médica personal y familiar, la evaluación del árbol genealógico, ofrecer información sobre el riesgo de desarrollar cáncer y el riesgo de ser portador de una mutación y ofrecer las recomendaciones médicas adecuadas a dicho riesgo.

La evaluación del árbol genealógico permite clasificar a las familias como bajo, moderado o alto riesgo de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer.

En la mayoría de síndromes el estudio genético es una opción.

El consentimiento informado previo al estudio genético es un reflejo de que se ha realizado el proceso de asesoramiento genético.

Debe valorarse el impacto emocional del estudio genético.

El individuo que se realiza un estudio genético debe conocer las limitaciones y beneficios del mismo, así como de las medidas de detección precoz y prevención del cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Genetic counseling. Am J Hum Genet 1975;27(2):240-2
2. Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, O'Sullivan CK, Resta RG, Lochner-Doyle D, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. Am J Hum Genet 1995;56(3):745-52
3. Schneider KA, DiGianni LM, Patenaude AF, Klar N, Stopfer JE, Calzone KA, et al. Accuracy of cancer family histories: comparison of two breast cancer syndromes. Genet Test 2004;8(3):222-8
4. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. Jama 2004;292(12):1480-9
5. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, Peters J, Stopfer J, Grumet SC, et al. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. J Genet Couns 2004;13(2):83-114
6. Balmana J, Stoffel EM, Emmons KM, Garber JE, Syngal S. Comparison of motivations and concerns for genetic testing in hereditary colorectal and breast cancer syndromes. J Med Genet 2004;41(4):e44
7. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol 2003;21(12):2397-406
8. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. American Society of Human Genetics Board of Directors, American College of Medical Genetics Board of Directors. Am J Hum Genet 1995;57(5):1233-41
9. Genetic testing for colon cancer: joint statement of the American College of Medical Genetics and American Society of Human Genetics. Joint Test and Technology Transfer Committee Working Group. Genet Med 2000;2(6):362-6
10. Avigad S, Peleg D, Barel D, Benyaminy H, Ben-Baruch N, Taub E, et al. Prenatal diagnosis in Li-Fraumeni syndrome. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26(9):541-5

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Joan Brunet i Vidal
Hospital Josep Trueta (ICO). Barcelona

LAS CARACTERÍSTICAS DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

La información genética tiene una serie de características que la hacen objeto de una especial protección. En sentido estricto los datos genéticos no difieren de otros tipos de información médica y forman parte del espectro completo de la información sanitaria. Para algunos, el denominado "excepcionalismo" genético es incorrecto y todos los datos médicos, incluidos los genéticos, merecen los mismos niveles de confidencialidad [1,2,3]. Es evidente que la percepción social no es ésta, quizás esto sea debido a razones históricas y al hecho que todavía existe incerteza sobre las consecuencias de dicha información (especialmente en la predicción de enfermedades como el cáncer y la demencia) sobre el individuo y sus familiares. Por este motivo se están elaborando directivas, recomendaciones, textos normativos y leyes específicamente aplicables a los test genéticos y al tratamientos de estos datos. Estos esfuerzos responden a preocupaciones públicas concretas [3-7]. Por el poco tiempo que hace que tenemos la posibilidad de hacer estudios genéticos en predicción de enfermedades comunes, se deben entender como un paso hacia marcos normativos y jurídicos más reflexionados y completos que abarquen todo tipo de datos y pruebas médicas. De todas maneras y sin caer en un "excepcionalismo" genético, las siguientes características básicas de la información genética justifican actualmente un trato normativo y un debate ético específico asumiendo que se trata de una transición hacia un marco mucho más amplio de protección de datos de los individuos.

La información genética tiene un carácter único o singular, todo individuo es genéticamente irrepetible (excepto los gemelos monocigotos), es un reflejo de la individualidad de la persona y aporta la información sanitaria más personal dado que está vinculada inherentemente a la misma. Es permanente e inalterable, acompaña al individuo toda su vida y es, en cierta manera, indestructible. Por otro lado es una información no voluntaria dado que no la hemos escogido nosotros. Sin embargo, las dos características más importantes y que son las que conllevan un debate ético y legal más intenso son: la capacidad predictiva y que establece un vínculo del individuo con su familia de la que también aporta información [8].

Estas dos características generan más debate y preocupación porque se tiende a percibir la información genética en un sentido reduccionista y determinista. Científicamente está claro que la vida humana es mucho más compleja y que se entiende desde las múltiples dimensiones: la genética, los factores ambientales, culturales, sociales,... También se tiende, tanto a nivel de algunos profesionales sanitarios como a nivel de la sociedad, a dar como cierto lo que es simplemente un conocimiento parcial o probabilístico. Como consecuencia de estas percepciones se genera incertidumbre o miedo a la estigmatización, discriminación y de un condicionamiento de la vida de uno mismo.

MARCO NORMATIVO

(Los documentos, normativas, leyes, etc. que se citan pueden ser consultados a través de enlaces en la dirección del Observatorio de Bioética y Derecho, Universidad de Barcelona: http://www.ub.edu/fildt/bioetica.htm)

Como consecuencia de estas características e intentando recoger las preocupaciones de los diferentes sectores sociales [3-5], se han ido desarrollando diferentes normativas. En el ámbito internacional, el año 1998 la UNESCO promulgó la Declaración Universal sobre el Genoma y Derechos Humanos donde se prohibía la discriminación por razones genéticas y se establecía la obligación de proteger la confidencialidad de los datos genéticos asociados a un individuo identificable. La misma UNESCO recientemente ha promulgado la Declaración Internacional sobre Datos Genéticos Humanos [9] donde se trata la recogida, tratamiento, utilización y conservación de los datos genéticos y proteómicos humanos y que será revisada más adelante. Se puede consultar el texto íntegro en el Apéndice.

En el marco europeo también se prohíbe la discriminación por razones genéticas y se establece que el acceso a esta información y su uso (médico o de investigación) precisa siempre del

consentimiento del individuo. Se contemplan estas premisas en la Carta de Derechos Fundamentales de la Unión Europea y sobre todo en el Convenio de Oviedo sobre Derechos Humanos y Biomedicina integrado en el ordenamiento jurídico español en el año 2000 (se puede consultar el texto íntegro en el Apéndice). A nivel europeo también encontramos regulación de la protección de datos personales en la Directiva Europea 95/46/CEE y en la Recomendación del Consejo de Europa de 1997. En relación a la información genética también encontramos referencias en la Directiva Europea relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas (98/44/CE) incorporada al ordenamiento jurídico español dentro de la Ley 10/2002 de modificación de la Ley de Patentes, donde se regula qué es patentable en relación a la información genética.

Como reflejo de la repercusión social que está teniendo la realización de estudios genéticos de predicción de enfermedades de alta incidencia, recientemente la Comisión Europea ha presentado las 25 Recomendaciones sobre las Repercusiones Éticas, Jurídicas y Sociales de los Test Genéticos [10]. En estas recomendaciones tienen un papel fundamental la autonomía, la educación, el respeto a las opciones personales, la información y el consentimiento, la protección de los grupos vulnerables, la protección de la confidencialidad, el derecho a saber y a no saber, el deber de revelar y de advertir sobre la responsabilidad, la igualdad de acceso a la asistencia sanitaria, el control de las muestras biológicas de origen humano y el control del uso de los datos en investigación, entre otros. Las recomendaciones aportan elementos nuevos en relación al Convenio de Oviedo, pero sobre todo lo que hacen es remarcar algunos de los aspectos más importantes del Convenio. Éste regula qué tipo de pruebas predictivas se autorizan y limita su realización imponiendo dos condiciones: que las pruebas se hagan con finalidades médicas o de investigación y que se lleven a cabo en el marco de un asesoramiento genético adecuado. De aquí podemos interpretar, como hemos comentado en el apartado de asesoramiento genético, que los estudios genéticos no pueden hacerse a la voluntad o capricho del profesional o del individuo, si no que deben realizarse en un ámbito profesional de asesoramiento genético. Entre otras cosas lo que se intenta es garantizar que el acceso a los datos que se obtengan esté vetado a terceros (compañías de seguros,...) ya que el ámbito médico funciona en el marco jurídico de protección de datos. El asesoramiento genético pretende también ser la mejor forma de transmitir una información comprensible y de poder obtener un consentimiento informado libre y no dirigido.

El consentimiento informado es también uno de los puntos centrales de la Declaración Internacional sobre Datos Genéticos Humanos de la UNESCO. Esta Declaración define qué se entiende por datos genéticos, proteómicos y muestras biológicas y con qué finalidades pueden ser tratadas y conservadas. Establece el principio del consentimiento informado tanto para la obtención de los datos, como para la utilización y conservación. Recuerda que los datos genéticos

no pueden utilizarse para una finalidad diferente que sea incompatible con el consentimiento original, a no ser que el derecho interno disponga que la utilización propuesta responde a motivos de interés público. Todo ello nos llevará en los siguientes apartados a la discusión relacionada con los sistemas de identificación de las muestras y el derecho de acceso. La Declaración también trata sobre las características que debe tener el derecho a ser informado y reconoce igualmente (de la misma manera que insiste la Comisión Europea) el derecho a no ser informado. Por este motivo, y como veremos más adelante, uno de los elementos que debe incluir el consentimiento es el derecho del individuo e incluso de todos los familiares a decidir o no ser informados.

En el ámbito jurídico estatal, aparte de las Declaraciones, Convenios y Recomendaciones antes comentadas, la propia Constitución incluye elementos, explícitos o implícitos, en los cuales el asesoramiento y la información genética pueden ser enmarcados[8]. El tratamiento de la información genética pone en juego varios de los diferentes derechos fundamentales de la Constitución. Entre ellos, el derecho a la intimidad, el derecho a la libertad y al libre desarrollo de la personalidad, el derecho a la dignidad y a la integridad de las personas (dignidad entendida a nivel individual y también colectivo), y el principio de igualdad de oportunidades. La discusión sobre la relación con estos derechos irá saliendo a lo largo de este trabajo. El asesoramiento genético, especialmente cuando se trata de estudios predictivos, actúa como herramienta de prevención y en este sentido la Constitución encomienda de forma explícita a los poderes públicos a vertebrar la salud pública a través de las medidas preventivas. El asesoramiento genético se contempla dentro del catálogo de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud. Referencias indirectas al mismo aparecen también en la Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida y en la de Utilización de Embriones, Fetos y Tejidos. En relación a la manipulación genética se describen los delitos en el Código Penal, aunque este tema se aleja de la presente discusión. La Ley de Protección de Datos da amplia cobertura jurídica a la protección de los datos genéticos identificables. Los derechos a la información y la regulación del proceso de consentimiento informado tienen referencia en la Ley General de Sanidad, en parte también en el RD 223/2004 donde se regulan los ensayos clínicos, y en la Ley catalana 21/2000 sobre los derechos de información concernientes a la salud y a la autonomía del paciente y la documentación clínica (versión estatal 41/2002). Las leyes establecen el deber de informar de forma adecuada y comprensible a los ciudadanos sobre los aspectos de su salud y sobre la necesidad de obtener el consentimiento.

En el marco jurídico estatal hay todavía lagunas en relación, sobre todo, al uso de muestras biológicas humanas aunque acaba remitiendo a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos de la biomedicina. En cualquier caso, al no existir una regulación específica en el derecho español en este campo, resultan de aplicación las normas obtenidas en las Leyes 21/2000 y 41/2002 donde se establecen los principios básicos del consentimiento libre y voluntario y el respeto a la

intimidad del paciente y el carácter confidencial de los datos referentes a su salud. Para las muestras identificables la normativa actual es bastante explícita. Tanto la Declaración de la UNESCO como el Comité de Ministros del Consejo de Europa en la recomendación 5/1997 tratan las definiciones del concepto de individuo identificable. Pero no existe una normativa explícita sobre la gestión de las muestras biológicas humanas no identificables o anonimizadas. En este sentido se debe remarcar que diferentes recomendaciones internacionales, donde se incluye The Future Directions of Human Genome Research in Europe [11] y también la Human Genome Organization indican que con independencia de la titularidad de los bancos de muestras y de si reciben las muestras disociadas (no identificables) éstas deben ser sometidas a una evaluación externa por parte de los Comités de Ética y que un organismo público debería poder efectuar inspecciones especialmente relacionadas con el mantenimiento de la confidencialidad, la existencia de consentimientos informados y sobre el cumplimiento de los principios éticos, legales y sociales sobre la utilización de muestras biológicas humanas. El Comité de Bioética de Catalunya ha solicitado un informe a un grupo de trabajo de expertos sobre los Problemas Éticos en el Almacenamiento y Utilización de Muestras Biológicas donde se recogen la mayoría de estas cuestiones y aporta propuestas para ser introducidas en la práctica asistencial y de la investigación [12].

LOS PRINCIPIOS DE BIOÉTICA EN EL ASESORAMIENTO GENÉTICO EN CÁNCER

En el curso del asesoramiento genético a un individuo o familia con predisposición hereditaria a cáncer nos podemos encontrar en diferentes situaciones en las cuales se planteen dilemas éticos relacionados con los principios de la bioética [13,14]. En el Apéndice se puede consultar el Informe Belmont [13] sobre los principios de bioética. A continuación se repasan cada uno de los principios y situaciones en las cuales son aplicados o en los que entran en conflicto. En apartados posteriores se reflexiona y discute sobre conflictos éticos y legales más concretos.

El **principio de autonomía** se hace patente en todo el proceso de asesoramiento genético. El acceso a este servicio debe ser libre y no impuesto, las decisiones que tome el paciente deben ser lo más autónomas posibles. Esto implica que el asesoramiento no sea directivo y que el proceso de información sea comprensible y adecuado. La predicción del cáncer se basa en cálculos probabilísticas, no es posible saber el "cuándo" y no siempre se dispone de medidas efectivas de prevención. Además, en muchos casos la percepción del riesgo dentro de una familia ya es alta y suele haber motivación para realizar medidas de prevención. Se debe respetar el derecho a saber o no saber si se es portador de mutación, y lo más importante es promover actitudes positivas hacia la prevención. Debemos recordar que la decisión de realizarse o no un estudio genético puede

cambiarse en el tiempo en función de circunstancias personales, laborales, familiares (dinámica de relación familiar, deseo reproductivo,...), avances en la eficacia de las medidas de prevención, etc. El principio de autonomía debe ser aplicado tanto al individuo como al resto de miembros de la familia, evitando actitudes de coacción por parte de los profesionales del consejo genético y por parte de los propios miembros de la familia. Para facilitar el respeto al derecho a decidir realizarse o no un estudio genético dentro de una familia es importante fomentar la participación de los diferentes miembros en la toma de decisiones. Tal como hemos visto en los apartados de asesoramiento genético y marco normativo, el principio de autonomía está en el eje de las recomendaciones de las sociedades científicas y en el de todas las declaraciones internacionales, directivas,... donde se da importancia central al principio del consentimiento informado [15-18]. Es evidente que el principio de autonomía debe ser aplicado en las relaciones profesional sanitario-paciente, pero es en el campo de la predicción genética de enfermedades como el cáncer donde es más importante que sea el centro del proceso asistencial, desde el inicio (acceso) hasta el final (asesoramiento post-test). El principio de autonomía entra a veces en conflicto con los otros principios de la bioética.

El **principio de no maleficiencia** también debe de estar presente en el asesoramiento genético en cáncer. Si el asesoramiento se hace de forma correcta se minimiza la posibilidad de que generemos daños como los psicológicos o desequilibrios en las relaciones familiares. Aunque como hemos visto antes sea el paciente quien pondere los riesgos y beneficios (respeto a la autonomía), en el asesoramiento es importante recomendar siempre una evaluación psicológica antes de realizarse la prueba. Forma parte de la capacidad profesional identificar aquellas situaciones en las cuales el estudio genético puede provocar daños como los antes mencionados. Nos podemos encontrar con individuos que por razones diversas les recomendemos no realizar el estudio genético a pesar que su ponderación se decante más hacia los beneficios que hacia los riesgos. Una buena recomendación en estos casos es retrasar la decisión hasta que las circunstancias que han llevado a desaconsejar el test hayan cambiado o mejorado. Podríamos decir que en estas situaciones se da prioridad al principio de no maleficiencia por sobre del de autonomía. Un ejemplo de esta situación es la realización de pruebas en menores de edad. En los cánceres de aparición en la edad adulta (p.e. mama) se recomienda no realizar el estudio hasta que se alcance la edad en la cual el estudio puede orientar en iniciar o no determinadas medidas preventivas. Es frecuente que los padres, movidos por la incertidumbre de haber transmitido la mutación a los hijos quieran conocer esta información [19-21]. El proceso de asesoramiento debe contemplar discutir este aspecto desde su inicio. Una evaluación psicológica correcta o simplemente una dedicación suficiente a las visitas pre-test pueden permitir identificar circunstancias desfavorables a la realización del estudio.

El principio de beneficiencia implica actuar para hacer el bien. En las relaciones sanitarias, y el asesoramiento genético en cáncer lo es, la idea de qué es lo mejor o hacer el bien para el individuo

no debe de estar tanto en manos del profesional como del individuo una vez haya recibido una información comprensible y adecuada. En el asesoramiento genético en cáncer, el profesional no se debe dejar llevar por el principio de beneficiencia, el cual debe quedar supeditado al de autonomía y al de no maleficiencia. Dadas las características de la información que se predice en los estudios genéticos de cáncer, esta actitud del profesional es tanto o más importante que en otros tipos de relaciones sanitarias. Sin embargo, al igual que en anteriores apartados, se pueden dar situaciones donde este principio entre en conflicto con el de autonomía. Este tipo de conflicto y su marco legal se discutirá extensamente más adelante. Veamos ahora algunos ejemplos que se dan en la práctica asistencial. En algunos síndromes hereditarios de cáncer y en determinadas situaciones médicas el estudio genético puede ayudar claramente a tomar decisiones sobre el manejo (tipo de seguimiento, tipo de tratamiento) del individuo, con beneficios muy claros tanto para los portadores como para los no portadores de mutación. Por ejemplo, en la Poliposis Colónica Familiar los no portadores pueden prescindir de seguir medidas intensas de seguimiento clínico que deben iniciarse a edades muy precoces. Es decir, en casos muy individualizados y situaciones clínicas muy concretas la actitud hacia priorizar el principio de beneficiencia puede ser necesario siempre, pero en el marco de un asesoramiento genético adecuado. Se puede dar también el caso de una persona que después de haberse realizado el estudio genético no quiera conocer el resultado pero que el médico considere importante dar a conocer esta información a los familiares de primer grado, este conflicto ente beneficiencia y autonomía se analizará con detalle más adelante.

El **principio de justicia.** Dada la elevada incidencia del cáncer, la previsión de personas que pueden ser tributarias de realizarse un estudio genético o de solicitar asesoramiento implica destinar importantes recursos sanitarios a este campo. Los estudios genéticos tienen hoy por hoy unos costes elevados. Una vez se ha aceptado el asesoramiento genético en cáncer como una prestación sanitaria más (tanto a nivel del estado español como también en las recomendaciones de la Comisión Europea) se debe intentar que no se produzcan desigualdades sociales y territoriales en el acceso a estos servicios. Dado que en nuestro país la sanidad es pública, gratuita y universal, no se tendrían que producir discriminaciones de tipo social en el acceso[22]. En términos de justicia distributiva los profesionales que trabajen en este campo deben tener presente los elevados costes de estos estudios y ajustar las indicaciones, y ser capaces de diferenciar lo que significa un estudio genético para diagnóstico (utilidad clínica aceptada por las sociedades científicas y que cumple los criterios de estudios predictivos que se contemplan en el Convenio de Oviedo y otros marcos normativos) los costes del cual irán a cargo del sistema nacional de salud, de los estudios que sólo tienen una finalidad de investigación bien sea en el sentido estricto o bien por que no han demostrado utilidad clínica. Dentro del concepto de justicia se pueden englobar también aquellas consecuencias que podría acarrear el tener acceso a la información genética de

un individuo por parte de terceros. Tanto las dos Declaraciones de la UNESCO como el Convenio de Oviedo prohíben la discriminación por razones genéticas, tanto en los aspectos sociales, como en los laborales, seguros, etc.[23]. En los estudios genéticos de cáncer hereditario pueden detectarse mutaciones relacionadas con determinados grupos étnicos; la discriminación por este motivo también está prohibida. La mayoría de estos aspectos también serán tratados en el apartado donde se discutirá y reflexionará sobre el derecho a la intimidad, privacidad y protección de la confidencialidad. Se generaría una injusticia al individuo al que se le ha realizado un estudio genético que demuestra ser portador de una mutación si en su entorno social, familiar o desde el propio sistema sanitario se genera una estigmatización. En la práctica no suelen producirse reacciones de este tipo, entre otras razones porque la mayoría de estas personas y su entorno más inmediato son ya conscientes y perciben un riesgo más alto de contraer la enfermedad ya, sólo por los antecedentes familiares, independientemente del estudio genético.

CONFLICTOS ÉTICOS Y LEGALES RELACIONADOS CON LA CONFIDENCIALIDAD Y EL DERECHO A LA INTIMIDAD

EL DERECHO A LA INTIMIDAD GENÉTICA

El derecho a la intimidad se enmarca dentro de los derechos fundamentales relacionados con la privacidad[8,24,25]. La propia Constitución Española en su Art. 18 garantiza el derecho a la intimidad personal, de donde surge la Ley Orgánica 1/1982 de protección civil del derecho al honor, a la intimidad personal y a la propia imagen y donde específicamente se considera intromisión ilegítima la revelación de datos privados de una persona o familia. En apartados anteriores ya se ha discutido el resto de marco legal. Lo que entendemos por espacio íntimo se ha ido perfilando a través de los criterios que han ido marcando las leyes y el propio Tribunal Constitucional. El derecho a la intimidad como derecho a mantener reservado el espacio más próximo de la vida privada y familiar se ha ido reformulando en reacción a los avances de la tecnología de la información. El Tribunal Constitucional lo ha definido como un "ámbito de vida privada personal y familiar que debe quedar excluido del conocimiento ajeno y de las intromisiones de los demás, excepto que exista una autorización expresa del interesado". Este ámbito es pues muy amplio e incluye aspectos que se alejan de la discusión de este trabajo. Entre ellos se encuentra el derecho a que no se revelen o difundan datos o hechos de la vida privada y el derecho a la autodeterminación informativa, ambos de mucha importancia en el campo de los estudios genéticos. Este último derecho pretende garantizar la capacidad de control de los datos relativos a la propia persona. Esto implica el derecho del individuo a controlar dónde están y de qué manera son utilizados sus datos personales. Tanto el convenio del Consejo de Europa como la Directiva 46/95/CE han establecido los criterios para la protección de los derechos de los ciudadanos en relación a sus datos personales. También

establecen condiciones especiales de protección de los llamados datos sensibles. Se entiende por datos sensibles aquellos que están relacionados con derechos individuales como el derecho a la libertad ideológica, a no ser discriminado y a la intimidad, y donde obviamente se incluyen los datos relativos a la salud.

Como ya hemos discutido, existe consenso internacional en la necesidad de una protección especial de la información genética, admitiendo que existen corrientes críticas hacia este "excepcionalismo" genético [1,2,10]. Dado que estamos intentando dar respuesta a una tecnología y a una capacidad de predecir aspectos relacionados con nuestra propia salud y vida, debemos aceptar este trato especial de la información genética diferenciándola del conjunto de los datos sensibles. Es por este motivo que actualmente se habla del derecho a la intimidad genética (o derecho de protección de la intimidad de la información genética). La protección de estos datos está reconocida, como hemos visto, en las dos Declaraciones de la UNESCO y en el Convenio de Oviedo. Las características de esta información, entre ellas la capacidad de predicción y el hecho que se comparte con otros familiares, hace que entren en colisión diferentes derechos: a ser informado, a la intimidad, a no saber, deber médico de informar,... La capacidad de la tecnología actual a través de la informática de recoger, almacenar y analizar gran cantidad de datos que pueden además cruzarse y asociarse hace que debamos hablar del concepto de privacidad y no restringirlo tan sólo a lo que entendemos por intimidad. Este ámbito más amplio intenta ser protegido con las normativas comentadas, a nivel estatal con la Ley Orgánica 15/1999 y con la creación de la Agencia de Protección de Datos como órgano de control de aplicación de la Ley. Aceptando pues la necesidad de protección especial de la información genética y habiendo revisado el marco normativo, analizaremos cómo en la práctica clínica pueden generarse conflictos éticos y legales. En la reciente Declaración de la UNESCO se incluyen también los datos proteómicos a parte de las muestras de ADN y las muestras biológicas humanas. De los datos proteómicos pueden inferirse datos genéticos y es por este motivo que se han incluido dentro del ámbito de protección.

En el proceso del asesoramiento genético y especialmente cuando se cursa un estudio genético aparecen situaciones en las cuales la protección de la intimidad genética supone dificultades o cambios en la rutina de funcionamiento de los centros asistenciales. La primera de estas situaciones es la propia ubicación y organización de la consulta. La identificación del área específica de consulta supone una revelación del motivo de consulta de las personas que acuden a ella; este aspecto es difícil de resolver y en la práctica lo que se intenta es que estos espacios estén en áreas y horarios de tranquilidad asistencial con el fin de poder preservar la intimidad del individuo y de la familia que suele acudir con él, medidas de otro tipo podrían suponer voluntaria y paradójicamente una cierta estigmatización. Los principales conflictos éticos y legales relacionados con la protección de

datos genéticos a los que se enfrentan estas unidades son: archivo de la información clínica, información a terceros y gestión de muestras. Iremos revisando cada uno de ellos.

ARCHIVO DE LA INFORMACIÓN CLÍNICA

En el proceso de asesoramiento genético en cáncer se recogen un conjunto de datos clínicos del individuo y también de otros miembros de la familia, así como un árbol genealógico familiar completo de al menos tres generaciones. Toda la información médica (tipo de cáncer, edad de aparición,...) de todos los individuos afectados por la enfermedad es imprescindible para un correcto asesoramiento tanto en las medidas de prevención como en la posible indicación de un estudio genético. En la mayoría de las ocasiones las visitas no son sólo a individuos sino que durante el proceso asistencial acuden varios familiares. El esquema tradicional de almacenamiento de información de la historia clínica no se adapta a estas necesidades. Además, la historia clínica es por paciente, tanto la manual como las recientemente introducidas historias informatizadas. La utilización del sistema historia clínica/paciente obligaría a hacer constar datos de otros miembros de la familia, algunos de ellos obviamente sanos, y además dificultaría el acceso y la trascripción de la información dado que habitualmente son varios los miembros de la familia que se visitan. La propia información de un árbol genealógico completo y extenso con información médica revela mucha información de miembros de la familia que no son evidentemente el caso historia clínica paciente. Si además se cursa un estudio genético, cuando éste se hace en un paciente que ya ha desarrollado cáncer, esta información no aporta datos nuevos que no consten ya en la historia clínica, pero a su vez revela una condición hereditaria de otros miembros de la familia. La información obtenida no debería ser accesible desde la historia clínica normal, se entiende también que no se debe hacer constar el resultado de un individuo en la historia clínica de otro miembro de la familia. Si consta en la historia clínica normal el resultado de un estudio genético –centrándonos sobre todo en un individuo sano que se hace un test predictivo– al ser la historia clínica única esta información podría ser visualizada por cualquier otro facultativo que visite al paciente por motivos no relacionados con la enfermedad, en este caso cáncer, de la que tiene riesgo de desarrollar. Es obvio que la mayoría de individuos sanos que han consentido realizarse un estudio genético de portadores es porque tienen una actitud positiva hacia las medidas de prevención y que algunas de estas medidas forman parte de la tecnología médica (colonoscopias, mamografías,...) y por lo tanto una vez tengan el resultado deberán acudir a algún médico para que controle estas medidas y en este momento se tendrá que entregar la información.

Si revisamos el marco legal de la historia clínica y lo que entendemos como tal, tanto la Ley catalana 21/2000 como la Ley 41/2002, así como el CODIG Deontológico del Consell de Col.legis de Metges de Catalunya, se insiste en que contiene la información de un paciente. Esta información es la precisa para su proceso asistencial y se promueve la integración de la misma (historia clínica

única). Dentro de esta información se recoge habitualmente, y así lo contempla el Art. 15 de la Ley 41/2002, aspectos relacionados con la "biografía" del paciente. Se puede entender que entre otros hace referencia a los antecedentes familiares, pero éstos se tienen que recoger de manera genérica sin incluir nombres y apellidos. Para dar respuesta a estos problemas relacionados con la protección de la información genética, y también por una cuestión operativa, se trabaja con la historia clínica por familia. Esta historia, a la cual sólo tienen acceso los profesionales que intervienen en el proceso de asesoramiento, contiene toda la información necesaria para un correcto asesoramiento (incluyendo los resultados de los estudios genéticos) de toda la familia. Una vez evaluada la familia y también cuando se obtienen resultados del estudio genético se emiten informes que se entregan individualmente a los miembros de las familias y son ellos quienes deciden a quién llevan esta información. Todo ello obliga a tener un archivo paralelo de historias clínicas (familiares) al ya existente por paciente en cada centro médico. La mayoría de Unidades de nuestro entorno han optado por este sistema de funcionamiento. El conflicto que se plantea es más de tipo legal que ético dado que en la mayoría de los centros los responsables/comisiones de documentación clínica están de acuerdo en aceptar el "excepcionalismo" genético y facilitar la protección de los datos que se obtienen en el asesoramiento genético. Desde este ámbito se insiste en que la historia clínica tiene ya un carácter confidencial tal como establece el marco normativo, y por otro lado este marco establece que la historia clínica debe contener e integrar los datos relativos a la salud del paciente/individuo. Por lo tanto, nos encontramos ante un conflicto de un aparente vacío legal (siempre se puede hacer referencia a las Declaraciones de la UNESCO y al Convenio de Oviedo), en la práctica clínica se da una situación de moratoria a esta situación.

REVELACIÓN DE INFORMACIÓN GENÉTICA A FAMILIARES

La información que se obtiene de un estudio genético de predisposición a cáncer tiene, al igual que otros estudios genéticos, implicación para el resto de los familiares. Sólo en el caso de mutaciones de nueva aparición esta información sólo tendrá trascendencia para la descendencia del individuo. En el resto de casos la identificación de una mutación en un miembro afectado indica que la mitad de sus familiares de primer grado pueden haberla heredado. Para centrar el tema de la información a familiares debemos distinguir dos situaciones bien diferenciadas y que se suelen olvidar cuando se hace un debate ético-legal sobre este tipo de conflictos. Cuando se hace un estudio genético se debe diferenciar el estudio inicial que se hace siempre en el paciente que ya ha tenido la enfermedad (donde la motivación en prácticamente todos los casos suele ser la utilización de la información para orientar las medidas de prevención a los familiares directos, y por lo tanto la revelación de la información vulnera en menor grado el ámbito de intimidad del individuo) de la realización de un estudio de portador sano. En este segundo caso es donde se deben extremar las medidas de protección al derecho a la intimidad y de la confidencialidad.

Hecho este matiz, en ambos casos se debe priorizar desde el punto de vista ético la voluntad del individuo en relación a quien se le puede dar esta información. Además, desde el punto de vista legal, el marco normativo en el que nos movemos es muy claro al indicar que es el individuo quien de forma expresa o tácita escoge si quiere dar esta información y a quién.

Hasta aquí ha habido poco espacio para la discusión. El dilema se plantea cuando el médico considera, desde el punto de vista médico, necesario o importante utilizar la información para poder estudiar al resto de miembros de la familia y el paciente se niega a ello. Desde el punto de vista legal parece claro que la responsabilidad directa de la comunicación de esta información incumbe al propio paciente[8]. En la predisposición hereditaria al cáncer se están demostrando cada vez más efectivas las medidas de prevención en los portadores de mutación, por lo tanto ante la negativa de un paciente a dar esta información, aunque tenemos respuesta legal a la cuestión, se nos plantea un dilema ético donde entran en conflicto el derecho a la privacidad del paciente con el derecho a la salud de otros miembros de la familia (conflicto entre principio de autonomía versus principio de beneficiencia a terceros). Se debe plantear pues que, una vez afirmado y convencidos que los datos genéticos de predicción de enfermedades como el cáncer deben ser protegidos de terceros incluyendo a los familiares que puedan tener interés en ellos, y asumiendo la importancia del derecho de la persona sobre la utilización de su propia información genética, es posible encontrar restricciones a este derecho en determinadas circunstancias en las que exista una justificación[8,26]. De hecho, el propio Convenio de Oviedo prevé explícitamente la posibilidad de estas restricciones, y aunque no hubiera un marco legal adecuado se puede acudir al planteamiento de la colisión de deberes o al estado de necesidad si se piensa que la salud de terceros puede verse afectada si no se da esta información. Esta discusión tiene poca relevancia cuando se habla de predecir enfermedades hereditarias sobre las cuales no existen posibilidades preventivas, pues en este caso el no dar información a terceros podría tan sólo lesionar intereses del cónyuge en materia de deseo reproductivo y descendencia. Pero, como se ha dicho antes, en predisposición hereditaria al cáncer la utilidad de las medidas de prevención obliga a plantearse estas cuestiones.

En la práctica pueden evitarse situaciones de conflicto serias si se toman algunas medidas. La primera es insistir en ofrecer un asesoramiento de calidad, este proceso contempla dentro de sus protocolos discutir antes de hacerse un estudio genético los posibles dilemas éticos y legales que pueden surgir. Otra, y muy importante, es fomentar la participación de la familia en el proceso de asesoramiento y en la toma de decisiones. Es importante también plantear dar la opción en la hoja de consentimiento a incluir el nombre o nombres de personas a las que se autoriza a dar esta información, si el paciente no la puede recoger o si se quiere evitar volver a solicitar de nuevo el consentimiento. Este aspecto cobra más importancia en el caso de paciente con cáncer a los que

se hace el estudio inicial en una familia, ya que se debe prever la posibilidad de defunción del paciente en espera del resultado del estudio y se debe aclarar la voluntad del mismo, si puede ser de forma explícita, en relación a la comunicación de los resultados de su estudio. Si se tienen presentes estas medidas no suelen producirse conflictos en el sentido amplio del término. La revelación o acceso a la información genética a terceros no familiares, como empresas, compañías aseguradoras, etc., está claramente prohibida en el marco legislativo y no ofrece lugar para la discusión.

GESTIÓN DE LAS MUESTRAS PARA ESTUDIOS GENÉTICOS

Ya se ha discutido la conveniencia e importancia de las cuestiones relacionadas con la intimidad, privacidad y confidencialidad. Una vez obtenido el consentimiento y se da curso al estudio genético la muestra pasará por varias "manos" y en muchos casos por más de un centro. La mayoría de los centros de referencia suelen estar especializados en determinados estudios y para el resto las muestras son derivadas a otros centros. Parte de la muestra suele quedar almacenada en uno o más Bancos de muestras. Por las características químicas del ADN las muestras pueden quedar durante mucho tiempo en estos Bancos y pueden ser reutilizadas en cualquier momento. Las muestras entran en estos circuitos con finalidades diagnósticas y de investigación. En la práctica habitual el estudio genético se realiza sobre ADN obtenido de sangre periférica, pero en algunos casos, especialmente cuando el caso índice de la familia ha fallecido, pueden utilizarse muestras de tejidos que se guardan en los laboratorios de Anatomía Patológica con consentimiento del cónyuge o hijos. Todo ello nos da una idea de las dificultades que pueden surgir en estos procesos a la hora de proteger los derechos antes comentados. Por este motivo se están haciendo esfuerzos normativos y recomendaciones con el fin de regular lo que se ha dado en llamar *habeas genoma* [8,12,27]. La UNESCO ha aprobado recientemente la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos como reflejo de la importancia que se le da a este tema actualmente.

Para la gestión de las muestras biológicas humanas podemos encontrar diferentes tipos de cobertura legal ya descritas en el apartado de marco normativo, pero también hemos comentado que en la práctica clínica continuamos teniendo dilemas ético-legales. Por este motivo la Comisión Europea ha tratado estos aspectos en sus últimas 25 Recomendaciones [10]. En el ámbito catalán, el Comité de Bioética de Catalunya ha encargado a un grupo de trabajo de expertos un informe sobre los problemas éticos en el almacenamiento y utilización de las muestras [12]. En todos estos textos se encuentra amplia información al respeto, las definiciones de los diferentes conceptos y las recomendaciones de actuación.

Uno de los aspectos que tratan es el sistema de codificación de las muestras y datos con el objetivo de que no puedan ser asociados con personas inidentificables. Nos volvemos a encontrar ante un

trato de "excepcionalismo" de los datos genéticos. Este hecho se hace más evidente cuando se señalizan estudios genéticos para diagnóstico en los centros sanitarios. En la mayoría de unidades que atienden personas o familias con predisposición hereditaria se utilizan sistemas de codificación de las muestras. Sin embargo estas precauciones no se toman cuando se cursan otros tipos de estudios ya que se entiende que el sistema sanitario ya tiene los mecanismos para proteger la confidencialidad. El sistema que se utiliza en algunas ocasiones es el de las muestras con datos disociados de una persona identificable, y otras veces se utiliza el sistema de doble código (el que genera la unidad asistencial que es la depositaria del vínculo con la identificación, y el que genera el laboratorio donde se deposita la muestra). Este sistema permite que en el complejo proceso de las muestras biológicas para estudios genéticos no sea posible la asociación con una persona identificable.

Ahora bien, si con estos protocolos intentamos proteger la privacidad de los individuos que se hacen el estudio, no debemos olvidar los derechos que mantienen en relación a las muestras[8, 27]. En el apartado de elementos que se deben incluir en el consentimiento informado se detallan estos derechos y se pueden consultar los textos que ya se han citado en el marco normativo. Cabe remarcar varios aspectos. La persona que acepta hacerse un estudio genético de predicción de enfermedades debe conocer bien cuál es la finalidad con la cual se hace el estudio y debe poder tener acceso a la información y derecho sobre la muestra (a ser retirada por ejemplo) en todo momento. Cualquier nuevo estudio que se pueda hacer en el futuro sobre la muestra debe ser compatible con la finalidad por la cual se otorgó el consentimiento, en caso contrario se ha de solicitar de nuevo el consentimiento, y si esto no es posible se necesitará previamente la aprobación del Comité de Ética de la institución. En caso que el estudio genético sea por motivos de investigación, el paciente, y probablemente también sus familiares, deben poder expresar si desean o no conocer los resultados. Cuando se llevan a cabo estudios sólo para investigación pueden realizarse disociaciones irreversibles o anonimizaciones, es decir son muestras y/o datos que no pueden asociarse con una persona identificable por haberse destruido los nexos con toda información que identifique a quien suministró la muestra. Una vez se ha realizado la anonimización se entiende que el individuo pierde sus derechos sobre la muestra. Se recomienda que los estudios sobre muestras anonimizadas tengan también un control por los Comités de Ética. La cuestión que se plantea es si la persona que da o dio la muestra debe ser informado o debe dar el consentimiento para la anonimización de su muestra.

CONFLICTO ÉTICO Y LEGAL EN RELACIÓN AL DERECHO A NO SABER

El derecho a no saber y las cuestiones que plantea giran alrededor del principio de autonomía y del derecho a la intimidad y protección de la esfera privada, todos ellos aspectos que se han ido

discutiendo. Merece una discusión más profunda por la importancia que reviste este derecho cuando se aplica a estudios de predicción de enfermedades como el cáncer[6,15,16,17]. La aplicación del derecho a no saber se puede dar en tres situaciones a lo largo del asesoramiento genético.

La primera es al comienzo del proceso cuando un individuo que no percibe que haya una condición hereditaria en la familia, o bien la percibe pero no la quiere afrontar, se nos plantea la necesidad de informarle del riesgo de contraer la enfermedad (antes de hacerse el estudio genético). En esta fase el médico tiene el deber de informar de la posibilidad de que pueda recibir asesoramiento y si no, como mínimo, de las medidas de prevención, especialmente en aquellos síndromes donde se han demostrado efectivas. Lo que no se puede hacer es imponer o coaccionar para que inicie el proceso de asesoramiento, por este motivo el funcionamiento de las unidades asistenciales y los flujos entre niveles del sistema sanitario deben facilitar esta voluntariedad. Cuando los antecedentes familiares son claros y hay percepción del riesgo, el individuo que invoca el derecho a no saber parte del presupuesto que consiste en que ya sabe. Si por la condición hereditaria que hay en la familia se dispone de tratamiento o manera de paliarla o prevenirla es más importante informar al individuo, ya que si no se hiciera se podría cometer una injusticia en los individuos que desconocen que haya posibilidades terapéuticas o preventivas para la condición familiar que de facto ya conocen. La discusión ético-filosófica está más abierta cuando la condición hereditaria es una enfermedad grave, irreversible y sin tratamiento. Obligar a recibir información en estas condiciones sería incompatible con el derecho de protección de la esfera privada de las personas. Pero por otro lado, no hacerlo puede también lesionar el principio de autonomía del individuo al no poder planificar su vida adecuadamente en función de las expectativas personales. En el campo del cáncer hereditario, en los síndromes donde se dispone de posibilidades terapéuticas o preventivas, hacer llegar una información preliminar desde la atención primaria y ofrecer la posibilidad de un asesoramiento genético adecuado y no directivo, parece una actitud adecuada. Una postura del sistema sanitario en el extremo de tratar como un valor absoluto el derecho a no saber podría crear situaciones injustas vulnerando el derecho a ser informado. Ambos derechos deben ser tratados como no absolutos ni ilimitados.

Una vez iniciado el proceso de asesoramiento genético, especialmente a los miembros de las familias a los que se les ha planteado un estudio de portadores, el derecho a no saber debe estar presente en todo el proceso y debe ser una prioridad. Precisamente el asesoramiento incluye aquella información necesaria para que el individuo pueda tomar la decisión de hacerse o no el estudio genético. En esta situación no se debería generar ningún conflicto y así queda reflejado en el marco jurídico que ya se comentó. ¿Cuándo se da pues el conflicto? El conflicto ético-legal aparece cuando desde la perspectiva del profesional sanitario que conoce y conduce la familia se produce una colisión de deberes. Esta colisión de deberes es más fácil que aparezca cuando la

enfermedad tiene tratamiento o posibilidades preventivas reales. Un ejemplo puede ser cuando un individuo que es el caso índice de la familia y a quien ha sido el primero al que se le ha realizado el estudio genético, después de haber dado el consentimiento para su realización rechaza conocer el resultado. El médico conoce el resultado y sabe la importancia que puede tener para la salud de sus familiares. En este caso de colisión de deberes (proteger la confidencialidad frente al deber de proteger la salud de terceros) el médico deberá ponderar la relevancia de las dos opciones de decisión. En estos casos ayudará a decidir el grado de afectación sobre la salud de terceros que pueda acarrear el no conocer la información. De alguna manera esta discusión ya se ha tratado en el conflicto de información a familiares. Si se informa a los familiares se producirá una revelación involuntaria o indirecta del resultado del paciente que no lo quiere saber. El Convenio de Oviedo recoge de forma explícita la obligación de respetar el derecho a no ser informado, pero como ya hemos visto en otros conflictos relacionados, se admite la posibilidad de establecer límites a este derecho (se entiende tanto en interés del propio paciente como de la necesidad a terceros), de hecho se admiten como restricciones la protección de la salud pública o la protección de los derechos y libertades de las demás personas. La propia Ley de Autonomía del paciente contempla este tipo de límites como restricción al derecho de no ser informado. En resumen, el derecho a no saber debe estar presente y ser parte central del proceso de asesoramiento, pero no se debe entender como un derecho absoluto si entra en colisión con otros derechos o deberes[8].

CUESTIONES DE BIOÉTICA EN MENORES DE EDAD

En la mayor parte de los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer, y sobre todo en los más frecuentes, las medidas terapéuticas o de prevención no se inician hasta la edad adulta, y por lo tanto se desaconsejan los estudios en menores de edad dado que la información obtenida en aquel momento no aporta ningún beneficio y puede crear daños en la persona y cambios en la dinámica familiar. Tal como se ha comentado al revisar los principios de bioética, en estas situaciones se debe hacer prevaler el principio de no maleficiencia por sobre del de autonomía del padre o tutor responsable [19,20,21]. En el proceso de asesoramiento genético no se limita el acceso en las visitas informativas a los menores si los padres lo desean. En algunos síndromes como la Poliposis Colónica Familiar sí que se plantea la realización del estudio genético a partir de los 10-12 años. En este síndrome la utilidad del diagnóstico genético es clara y prácticamente indiscutible dado que en los portadores la enfermedad se desarrolla en el 100% de los casos, y las medidas preventivas son eficaces aplicadas en edades precoces. Por este motivo el asesoramiento genético a estas familias debe implicar a los menores con riesgo y se suele solicitar el soporte de psicólogos especializados. Las recomendaciones internacionales son de escuchar y dialogar con los menores intentando no coaccionar ni por parte de los profesionales

sanitarios ni por parte de los padres. El conflicto se produce en caso de negativa del menor y consentimiento de los padres. En estos casos es recomendable repetir más adelante el asesoramiento con soporte psicológico y no presionar al menor. De hecho, en estos casos de negativa es más importante trabajar la adherencia a las medidas preventivas que la cuestión de hacerse o no el estudio genético.

CUESTIONES DE BIOÉTICA EN RELACIÓN A LA LIBERTAD REPRODUCTIVA Y UTILIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

El uso de la información genética para la reproducción se está haciendo desde hace años. Las primeras enfermedades que se incluyeron fueron patologías de baja incidencia poblacional, irreversibles, sin posibilidades de tratamiento y con características clínicas graves o invalidantes. Recientemente se han introducido los diagnósticos prenatales de otras enfermedades genéticas o hereditarias más comunes y no tan graves, como pueden ser el síndrome de Down y enfermedades de la coagulación. Paralelamente las técnicas de reproducción asistida han mejorado y el uso de la información genética para la reproducción ya no se limita al diagnóstico prenatal del primer trimestre, sino que existe la posibilidad técnica de selección embrionaria preimplantacional.

Si empezamos por el análisis jurídico de esta cuestión nos encontramos con que la libertad de reproducción se puede entender como un derecho integrado dentro de otros derechos que ampara la Constitución Española, entre otros: libertad, dignidad, libre desarrollo de la personalidad, intimidad, derecho a fundar una familia,...[8]. El Convenio de Oviedo admite las posibilidades de diagnóstico genético, siempre en el marco de un asesoramiento genético adecuado, en las fases preconceptiva, preimplantatoria, prenatal y postnatal. La propia Ley de Reproducción Asistida admite que las técnicas puedan ser utilizadas para la prevención de enfermedades de origen genético o hereditario.

El cáncer hereditario tiene unas características que lo diferencian de otras condiciones hereditarias. Las más importantes son la variabilidad en la probabilidad de desarrollar la enfermedad, la incertidumbre en la edad de aparición que puede ser muy tardía en la vida, y la existencia de tratamientos efectivos. En la práctica clínica, y después ya de unos años de haber empezado a realizar estudios genéticos en este campo, empieza a haber parejas donde uno de los dos es portador de una mutación que predispone a cáncer y que se plantean la realización de diagnóstico prenatal. Por este motivo es muy importante prever y discutir sobre estos aspectos durante el asesoramiento genético a individuos en edad reproductiva.

De alguna manera nos encontramos en una transición hacia aceptar evitar enfermedades o alteraciones del concepto de salud que hasta hace pocos años eran atribuidas al azar o "lotería de la vida", como puede ser el caso en la enfermedad de Alzheimer y en parte el cáncer. Desde el punto de vista de justicia social se podría interpretar como una injusticia que un individuo futuro que padeciera alguna de estas condiciones no se hubiera prevenido por ausencia de información o acceso a un asesoramiento genético por parte de sus progenitores [8]. Lo que hay detrás de esta idea es que según aumentamos nuestras capacidades de actuación en materia genética para prevenir o tratar enfermedades, el territorio de lo que es natural se irá desplazando al ámbito de lo que es social y este nuevo territorio que irá surgiendo será colonizado por las ideas de justicia [28].

Como dice P. Singer [29,30], aunque mucha gente ahora aceptaría el uso de información genética para evitar enfermedades serias, pero no la mejora de lo que se entiende por normal, no hay una línea clara que separe una selección de la otra. Con el ejemplo del cáncer hereditario se está empezando a producir un borramiento de esta línea que se ha querido dibujar. No existe una gran distancia entre la selección para la Corea de Hungtington y la selección contra genes que aumentan el riesgo de padecer un cáncer de mama, y desde aquí será más fácil pasar a querer dar a un futuro hijo un perfil genético que le ofrezca una salud mejor que la mediana. Al fin y al cabo todo son formas de selección positiva. Podría tratarse esta cuestión con el argumento de la "pendiente resbaladiza", pero no es aplicable dado que este proceso no parece que nos lleve a ningún abismo si no a una mejoría de aspectos relacionados con la salud y, por qué no, sociales. Argumentos como el peligro a la reducción de la diversidad humana son difíciles de aceptar dado que la propia evolución de la especie humana se hace de forma natural en un sentido de selección positiva. Otras amenazas del desplazamiento o borramiento de la línea podrían estar relacionadas con el ideal de igualdad de oportunidades, creación de nuevas clases sociales, etc. En una sociedad como la nuestra, donde el acceso a técnicas de reproducción asistida para prevención de condiciones hereditarias es gratuito y universal, y con el marco jurídico actual, no es previsible que pase nada de esto. Además debemos creer en la capacidad de autorregulación de los individuos y de la sociedad en general en estas cuestiones [31]. Muchas de las formas de reproducción asistida era impensable que fuesen aceptadas hace unos años y actualmente se está haciendo un uso elevado y no se ha producido ningún desequilibrio social, al contrario, probablemente debemos aceptar mejoras en la calidad de vida.

El debate bioético en el campo de la libertad reproductiva y el uso de la información genética es importante que continúe y se adecue a las nuevas posibilidades técnicas y nuevas necesidades y concepciones de la calidad de vida por parte de la sociedad [31].

RESUMEN

La información genética tiene como características principales su capacidad predictiva y el vínculo que establece entre el individuo y su familia. Existe acuerdo en proteger y regular esta información de manera diferenciada del resto de datos personales.

Se dispone de un amplio marco normativo que cubre todo el proceso de asesoramiento genético. Aparte de las normativas propias de cada estado o comunidad, es importante conocer la Declaración de la UNESCO del 2003 sobre los Datos Genéticos Humanos, y sobre todo el Convenio de Oviedo sobre Derechos Humanos y Biomedicina vigente en muchos países europeos.

Deben tenerse presentes los principios de bioética en todo el asesoramiento genético, priorizando el de autonomía a través de un adecuado proceso de consentimiento informado, y el de no maleficiencia.

En la práctica asistencial se produce colisión entre los principios éticos en determinadas situaciones (información a terceros, derecho a no saber, estudios en menores de edad...) que pueden ser prevenidas, y de las que se debe conocer el marco legal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Green MJ, Botkin JR. "Genetic exceptionalism" in medicine: clarifying the differences between genetic and nongenetic tests. Ann Intern Med 138: 571-575, 2003
2. Suster SM. The allure and peril of genetics exceptionalism: do we need special genetics legislation? Wash Univ Law Q 79:669-748, 2001
3. Annas GJ. The limits of state laws to protect genetic information. N Engl J Med 345:385-388, 2001
4. Marteau T, Richards M. The troubled helix: social and psychological implications of the new human genetics. Ed. Cambridge University Press, Cambridge, 1996
5. Clayton EW. Ethical, Legal and Social Implications of Genetic Medicine. N Engl J Med 349:562-569, 2003
6. Kataki A, Konstadoulakis MM. Reflections of the European Conference "Molecular Screening of individuals at High Risk for Developing Cancer: Medical, Ethical, Legal and Social Issues". Genet Test 4:79-84, 2000
7. Parker M, Lucassen A. Working towards ethical management of genetic testing. Lancet 360:1685-8, 2002
8. Sánchez-Caro J, Abellán F. Datos de salud y datos genéticos. Su protección en la Unión Europea y en España. Ed. Derecho Sanitario Asesores, Madrid, 2003
9. Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos. Octubre 2003. http://www.unesco.org
10. McNally E, Cambon-Thomsen A. Comisión Europea. 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos. Bruselas, 2004. http://europa.eu.int/comm/research/science-society/index_es.html

11. The Future Directions of Human Genome Research in Europe, The European Comission, DG XII, University of Florence. The Association fort he Identification of Genetic Syndromes, The Netherlands Council for Medical and Health Research, Florencia, 1999
12. Comitè de Bioètica de Catalunya. http://www.gencat.net. Problemes Ètics en l'Emmagatzematge i Utilització de mostres biològiques. Maig, 2004
13. Yesley MS, Alexander D, Beauchamp T, et al. Principios Éticos y Orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación. National Comission fort he Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. DHEW Publication n. (OS) 78-0012, 1978
14. Beauchamp T, Childress J. Principios de Bioética Médica. Ed . Masson, Barcelona, 1999
15. American Society of Clinical Oncology Statement. Genetic testing fo cancer susceptibility. J Clin Oncol 21: 2397-2406, 2003
16. American Society of Human Genetics Report. Statement on informed consent for genetic research. Am J Hum Genet 59:471-474, 1996
17. Hallowell N, Foster C, Eeles R. Balancing autonomy and responsability: the ethics of generating and disclosing genetic information. J Med Ethics 29:74-9, 2003
18. Geller G, Botkin JR, Green MJ, et al. Genetic testing for susceptibility to adult- onset cancer: the process and content of informed consent. JAMA 277:1467-74, 1997
19. Elger BS, Harding TW. Testing adolescents for a hereditary breast cancer gene (BRCA1): respecting their autonomy is in their best interest. Arch Pediatr Adolesc Med 154:113-9, 2000
20. Geller G, Tambor ES, Bernhardt BA, et al. Informed consent for enrolling minors in genetic susceptibility research: a qualitative study of at-risk children's and parent's views about children's role in decision-making. J Adolesc Health 32:260-271, 2003
21. American Society of Human Genetics Board of Directors. Points to consider: ethical, legal and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. Am J Hum Genet 57:1233-41, 1995
22. Mehlman M, Botkin J. Acces to genome: the challenge to equality. Ed. Georgetown University Press, Washington, 1998
23. Rothstein MA, Anderlik MR. What is genetic discrimination, and when and how can it be prevented? Genet Med 3:354-8, 2001
24. Rodríguez-Seoane JA. De la intimidad genética al derecho a la protección de datos genéticos. La protección iusfundamental de los datos genéticos en el Derecho español. Parte II. Revista Derecho y Genoma Humano 17:135-75, 2002
25. Ruiz C. La nueva frontera del derecho a la intimidad. Revista Derecho y Genoma Humano 14:147-67, 2001.
26. Abbing R. La información genética y los derechos de terceros. ¿Cómo encontrar un adecuado equilibrio? Revista Derecho y Genoma Humano 2:38, 1995
27. Nicolás P. Los derechos del paciente sobre sus muestras biológicas: distintas opiniones jurisprudenciales. Revista Derecho y Genoma Humano 19:207-28, 2003
28. Buchanan A, Brock D, Daniels N, et al. Genética y justicia. Ed. Cambridge University Press, Cambridge, 2002.
29. Singer P. Ética pràctica. Ed. Cambridge University Press, Madrid, 2003
30. Singer P. De compras en el supermercado genético. http://www.petersingerlinks.com/supermercado.htm
31. Camps V. Una vida de calidad. Reflexiones sobre bioética. Ed. Crítica (col. Ares y Mares), Barcelona, 2003

IMPACTO PSICOLÓGICO DEL CONSEJO GENÉTICO

Juan A. Cruzado Rodríguez [1], Pedro Pérez Segura [2] y Helena Olivera Pérez-Frade [1]
[1] Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid
[2] Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

El Consejo Genético Oncológico (CGO) es el proceso de comunicación por el cual se informa a los participantes de su riesgo de padecer cáncer, de las posibilidades de transmitirlo a sus hijos, se les ayuda a comprender e interpretar el riesgo, y se les asesora para tomar importantes decisiones sobre el cuidado de su salud, los métodos de prevención disponibles, así como la mejor forma de adaptarse a su situación. Se trata de un proceso psico-educativo que capacita a los usuarios para tomar decisiones acerca del test genético, el screening y los tratamientos profilácticos disponibles y el seguimiento posterior a través de la adecuada comprensión e integración de la información genética, médica, psicológica y social [1]. La meta es capacitar al participante para usar la información genética de una forma útil que minimice el malestar psicológico e incremente el control personal[2]. Son centrales en la filosofía y práctica del CGO los principios de utilización voluntaria de los servicios, la toma de decisión asesorada, la atención a los aspectos psicológicos, la protección de la confidencialidad y la privacidad del paciente. La efectividad de las unidades de CGO dependerá de la medida en que se cumplan dichos objetivos. En la Tabla 1 se exponen las metas, las variables de proceso y resultados en Consejo Genético, siguiendo el esquema propuesto por Wang et al [3].

Tabla 1. Metas y variables en Consejo Genético

Metas de unidades de consejo genético	Variables de proceso	Variables de resultado
Educar e informar	Competencias del médico (capacidad para escuchar/aclarar valores o intereses del participante) Comunicación entre el consultor y el participante Estilo/formato del Consejo (individual, pareja, familia; información escrita, medios audiovisuales)	Conocimiento Compresión del riesgo (incluyendo el recuerdo) Satisfacción con la información aportada Tiempo empleado en el Consejo
Aportar apoyo y ayudar a los otros	Solución de problemas (incremento del afrontamiento) Consejo/guía anticipatoria Apoyo social Sentimientos de conexión/ confianza con el consultor	Malestar psicológico Satisfacción con el Consejo Control personal percibido Cumplimiento de expectativas del paciente Reducción de la incertidumbre
Facilitar la toma de decisiones informadas	Estrategias de toma de decisión Clarificación de valores Conocimiento de pros/contras Consejos/guías anticipatoria Decisión	Calidad de vida Conflicto decisional Satisfacción con la decisión Elección informada Arrepentimiento Persistencia en la decisión vs cambio en la decisión Adherencia al tratamiento escogido
Decisiones subsecuentes	Intenciones	Tratamiento Cirugía profiláctica Decisiones sobre gestación
Conductas de salud	Consejo cambio conductual (directivo) Motivación Autoeficacia Intención Habilidades	Frecuencia/adherencia al screening Conducta estilo de vida (dieta, ejercicio, fumar)
Estatus de salud		Morbilidad/mortalidad

El objetivo del presente trabajo es exponer el impacto psicológico del CGO en los participantes, por lo que en primer lugar conviene aclarar los motivos y metas de las personas que inician este proceso.

DETERMINANTES DEL INICIO DE CGO

¿Cuáles son las razones por las cuales las personas inician el CGO? Las investigaciones sobre los motivos para iniciar el CGO (véase la revisión de Meiser[4]), están determinadas por las siguientes variables:

- Estado de la enfermedad. El inicio del CGO entre las personas con diagnóstico previo es alta, lo cual refleja su fuerte motivación para ayudar a las personas no afectadas de su familia, así como recibir información para aclarar el riesgo de sus hijos o hermanos, y obtener información sobre las causas del cáncer y las medidas preventivas en su propio caso.
- Historia familiar de cáncer. A mayor número de familiares con cáncer, mayor probabilidad de iniciar el proceso.
- Factores psicológicos: ansiedad, preocupación, temor o *distress* ante posibilidad de desarrollar cáncer, ya sea personal o familiar.
- Alta percepción de riesgo.
- Aspectos sociodemográficos. Se ha constatado que tener hijos, sobre todo si son pequeños, contribuye a participar en el CGO, así como ser más joven[5,6].

En definitiva, lo que las personas buscan en el CGO es obtener alivio de su ansiedad relacionada con el cáncer y sentirse seguros, o más seguros, tanto en lo que respecta a sí mismos, como para sus hijos, hermanos y otros familiares.

Dado que una variable fundamental por la cual se inicia el CGO es la percepción de riesgo de cáncer y las preocupaciones de desarrollar la enfermedad, conviene aclarar el impacto del CGO en dicha percepción de riesgo.

IMPACTO DEL CGO EN EL RIESGO PERCIBIDO DE CÁNCER

El CGO tiene como beneficio principal para los participantes obtener certidumbre, ser capaces de estimar su riesgo de desarrollar cáncer y adoptar medidas preventivas, así como ayudar a otros familiares (hijos, hermanos)[7]. El riesgo percibido juega un importante papel para decidir participar en el CGO y en la toma de decisiones posteriores de cara al screening o a la adopción de otras estrategias de reducción del riesgo. Gil et al[8] muestran cómo en mujeres procedentes

de familias con amplia historia de cáncer de mama se presenta una elevada percepción de riesgo de cáncer, mayor del 50% de su riesgo real, según las tablas de Claus. En distintos estudios se informa que la percepción de riesgo de cáncer en mujeres con historia familiar es muy variable, ya que oscila entre el 9 y el 57% (Van Dooren et al[9]), pero en general la sobrestimación del riesgo es el dato más frecuente, tal como señalan Croyle y Lerman[10] o Leventhal et al[11].

La percepción del riesgo está influida, en primer lugar, por la manera en la que se presenta la información, y la dificultad del participante para comprender la probabilidad y la heredabilidad. La forma en que se comunica el riesgo es diversa, con números, palabras o gráficos; se puede informar sólo o en relación a otros riesgos, en términos relativos o absolutos, o una combinación de estos métodos. En general, las estimaciones de riesgo relativas (ej. "Usted tiene un riesgo de desarrollar cáncer colorrectal 3 veces mayor que la población media") son percibidas como menos informativas que el riesgo absoluto (ej. "Tiene un 25% de riesgo de desarrollar cáncer colorrectal"). Los participantes en CGO prefieren estimaciones de riesgo en términos numéricos, mientras que las expresiones en términos cualitativos, con palabras tales como "raro" o "común", se interpretan de forma más ambigua[12]. Lo más apropiado será informar en ambos términos absolutos y relativos, de forma numérica, para terminar con una valoración cualitativa, escogiendo lo que mejor se ajuste a las necesidades y comprensión del paciente.

Así mismo, la percepción de riesgo está muy determinada por: a) las características personales y de historia familiar del cáncer más que por los juicios estadísticos o la información médica, especialmente en el caso de familias en las que ha habido muchos diagnósticos oncológicos; b) la presencia de acontecimientos estresores familiares (ej. "mi hermana fue diagnosticada de cáncer de mama, justo en el aniversario en que comencé el CGO"); c) niveles elevados de ansiedad, que perturban la atención y amplifican los hechos amenazantes; d) creencias previas; e) información en los medios públicos; y f) variables de personalidad como el optimismo, autoestima o estilos de afrontamiento.

Las estimaciones del riesgo de padecer cáncer pueden mejorar tras el CGO, pero con mucha frecuencia continúan siendo imprecisas y con frecuencia suceden sobrestimaciones o infraestimaciones, aunque presenten mejorías [10], Meiser y Halladay[13] llevaron a cabo un meta-análisis para obtener el tamaño del efecto del CGO en la precisión de la percepción de riesgo. Encontraron un tamaño del efecto medio significativo ($r=0,56$, $p<0,01$). Estos datos revelan que aunque el CGO produce mejorías, todavía quedan muchas personas que realizan estimaciones erróneas. Se ha observado que el riesgo percibido cambia muy poco tras el CGO cuando se compara la evaluación en prestest, 2 semanas y 12 meses tras el consejo[14].

Los datos de Kelly et al[15] muestran una clara imprecisión en la percepción de riesgo de los participantes (112 sujetos) tras recibir la información en relación a las mutaciones en BCRA1/2. En concreto, aquellos con resultados no informativos creían tener menos riesgo comparativo, y los que tenían historia personal de cáncer con resultados no informativos disminuían su percepción de riesgo absoluto. Los pacientes sin historia personal de cáncer con resultados negativos no disminuían su percepción de riesgo de volver a tener cáncer con respecto al pretest, ni diferían de aquellos con historia personal de cáncer, lo que refleja un pesimismo no realista.

En la misma línea Van Dooren et al[9], en un estudio con 351 mujeres con riesgo de cáncer de mama/ovario, comprobaron que las mujeres con resultados no informativos tendían a infraestimar su riesgo. Además, aquellas personas que sobrestimaban su riesgo de cáncer manifiestaban más ansiedad ante el cáncer y mayor *distress* en general. Este estudio demostró que el nivel de *distress* estaba determinado por la percepción de riesgo afectiva o emocional, es decir el sentimiento emocional del riesgo ("¿En qué medida te sientes en riesgo de desarrollar cáncer"?) más que la valoración cognitiva objetiva de dicho riesgo ("¿Cuál es tu probabilidad de desarrollar cáncer?").

Gurmankin et al [16] llevaron a cabo un estudio longitudinal de 108 mujeres que participaron en CGO. Las percepciones de riesgo de las mujeres fueron menores tras el CGO (cáncer de mama: 17%, P<0,001; mutación: 13%, P<0,001) pero significativamente más altas que la información realmente comunicada (cáncer de mama: 19%, P<0,001; mutación: 24%, P<0,001). La precisión del riesgo de cáncer de mama, pero no el de mutación, se asociaba a las preocupaciones que presentaban antes del CGO. Los autores señalan cómo la percepción inadecuada de riesgo puede conducir a aumentar los niveles de *distress* o a tomar decisiones equivocadas.

En resumen, el CGO es eficaz para mejorar la percepción de riesgo, aunque para algunas personas persisten errores de estimación, bien por fallos en la comprensión de la información, o bien por factores cognitivos o emocionales. Así mismo, la interpretación de los resultados no informativos en un cierto número de pacientes como un riesgo disminuido de cáncer es preocupante. La discordancia entre riesgo empírico, riesgo percibido y conductas de salud preventivas es muy importante en Oncología y se detecta con bastante frecuencia. Por esto, es importante evaluar la percepción del riesgo del participante al comenzar el proceso de CGO, sus preocupaciones acerca de ello y cómo afecta a su vida diaria. Si las respuestas emocionales están interfiriendo de forma negativa, será necesario recibir la atención psicológica adecuada para facilitar su adaptación emocional. A lo largo del proceso, el médico debe evaluar la comprensión de lo que está siendo discutido, y cómo el individuo conceptualiza la información acerca del riesgo, cuantitativa y cualitativamente.

CONSECUENCIAS PSICOLÓGICAS DE LOS RESULTADOS DEL TEST GENÉTICO

Para dilucidar el impacto en el estado emocional y en el bienestar del CGO, conviene esclarecer cuáles son las reacciones de los participantes a los diferentes tipos de resultado del test genético, que se pueden ordenar de la forma siguiente[17-19]:

CONSECUENCIAS DEL TEST NO INFORMATIVO

Las personas que reciben resultados no informativos o no conclusivos pueden presentar problemas. En primer lugar, en cuanto a la interpretación del test, ya que en muchos casos pueden sentirse falsamente reasegurados, interpretando que tienen un menor riesgo de padecer cáncer que en la evaluación inicial previa al test. En segundo lugar, pueden reaccionar con frustración e incertidumbre acerca de su riesgo y posibles tratamientos, sobre todo si habían iniciado el CGO para tomar decisiones sobre posibles cirugías profilácticas. Por ello, se ha de informar claramente de la posibilidad de resultados no informativos previamente. No se ha estudiado claramente a este grupo de personas con resultados inciertos, puede ser que las personas que adoptan estrategias de afrontamiento basadas en obtener la máxima información y control, así como que no toleren la incertidumbre presenten alteraciones emocionales[20].

CONSECUENCIAS DEL TEST POSITIVO EN PERSONAS NO DIAGNOSTICADAS PREVIAMENTE DE CÁNCER

Efectos potenciales positivos

- Reducción de la incertidumbre.
- La reducción en la mortalidad/morbilidad por la aplicación de estrategias preventivas.
- Oportunidad de informar a sus familiares de la probabilidad de mutación familiar y de la disponibilidad del CGO para disminuir el riesgo.

Efectos potenciales negativos

- *Distress* psicológico, incluyendo ansiedad, depresión y disminución de autoestima.
- Aumento de la preocupación sobre el cáncer.
- Riesgos y costos del screening y la cirugía profiláctica.
- Posibles problemas de pareja y familia.
- Preocupación por los hijos y culpa por transmitir los genes.
- Posibles problemas de discriminación social, laboral o problemas con seguros.

En la mayor parte de los casos se observa que los participantes que son portadores de mutaciones que no han sido diagnosticados previamente de cáncer suelen presentar aumentos de ansiedad y

distress en los momentos inmediatos a la recepción de los resultados del test genético de forma temporal. Lo habitual es que este nivel de malestar decline con el transcurso del tiempo de forma que al año se normalice. En una minoría de casos este malestar continúa, por lo que será preciso prestar atención psicológica y médica apropiada. Cullen et al[21] han constatado en una revisión de 210 publicaciones estos efectos adversos transitorios del CGO, y en la misma línea se encuentran los datos aportados por Meiser et al[22] o Gritz et al[23].

CONSECUENCIAS DEL TEST NEGATIVO EN PERSONAS CON FAMILIARES CON TEST POSITIVO

Beneficios potenciales

- Reaseguración y reducción de la ansiedad acerca del riesgo de cáncer hereditario.
- Evitación de medidas de screening y preventivos innecesarios.
- Alivio por la disminución de riesgo en los hijos.

Efectos potenciales negativos

- Disminución de prácticas de screening o preventivas necesarias.
- Dificultades para adaptarse a una vida sin riesgo.
- Culpa del superviviente.
- Relaciones alteradas con otros familiares.
- Culpa por decisiones anteriores (haber hecho pruebas o tratamiento no necesarios).

Aquellas personas con resultados negativos en el test sin diagnóstico de cáncer previo tienden a disminuir su nivel de ansiedad y depresión tras recibir los resultados, mejoran su bienestar y no presentan resultados adversos[22]. En el estudio de Van Oostrom et al[24], además de constatarse una sobrestimación del riesgo en no portadores, se encontró que presentaban dificultades para adaptarse a una situación sin riesgo de cáncer.

CONSECUENCIAS DEL RESULTADO POSITIVO EN PERSONAS PREVIAMENTE DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER

Beneficios potenciales

- Eliminación de incertidumbre.
- Alternativas profilácticas.
- Oportunidad de informar a otros familiares de la probabilidad de tener una mutación en la familia y la disponibilidad del CGO.

Efectos potenciales negativos

- Riesgos y costos de someterse a pruebas de screening o medida profilácticas.
- *Distress* psicológico: ansiedad, depresión, disminución de autoestima.

– Preocupación acerca del cáncer.
– Sentimientos de culpa.
– Riesgo por discriminación laboral o social.

Las mujeres diagnosticadas previamente de cáncer presentan puntuaciones más altas en ansiedad, depresión y *distress* que las no afectadas, tanto en línea base como en periodos posteriores. Sobre todo las mujeres diagnosticadas menos de un año antes de iniciar el CGO muestran mayores niveles de malestar que las que han sido diagnosticados hace mayor tiempo. Además, se ha de tener en cuenta que las personas afectadas de cáncer son las primeras de la familia en llevar a cabo el test, y sus resultados contienen consecuencias para la determinación del riesgo de los otros familiares. Las personas afectadas de cáncer deben beneficiarse de evaluación y tratamiento psicológico.

CONSECUENCIAS PARA LOS PRIMEROS PROBANDOS DE LA FAMILIA QUE OBTIENEN UN RESULTADO POSITIVO

Beneficios potenciales

– No tener que confiar en otros miembros de la familia para conseguir resultados.
– Conducta altruista, satisfacción por poder ayudar a los otros.

Efectos potenciales negativos

– Encontrarse ante el problema de a quién decírselo y si debe decirse o no.
– Malestar personal al comunicar los resultados
– Malestar familiar
– Sentirse sin preparación
– Pérdida de privacidad

El primer miembro de la familia es el que más estresado puede encontrarse y esto puede tener un efecto importante en el proceso. Halbert et al[25] demostraron cómo con puntuaciones elevadas en ansiedad de rasgo que son los primeros en la familia en someterse al test manifestan mayor percepción de estrés y falta de confianza en el CGO.

IMPACTO EN LA SALUD MENTAL Y EN LA CALIDAD DE VIDA DEL CGO

¿Cuál es el impacto del CGO en la salud mental y calidad de vida de los participantes? En general, tal como concluyen en sus revisiones Bleiker et al[7], Braithwaite et al[26], McIntosh et al[18] y Meiser[4], el

CGO globalmente tiene efectos positivos en la reducción de las preocupaciones y ansiedad ante el cáncer, así como el nivel de *distress* y ansiedad general, y no produce efectos negativos en la calidad de vida de los participantes. Ver en la Tabla 2 una exposición resumida de los principales trabajos empíricos que constatan estas conclusiones.

Tabla 2. Impacto del CGO para cáncer de mama/ovario y cáncer de colon

Estudio	Número Portadores	Número No portadores	Momentos temporales	Hallazgos (cambios a través del tiempo)
Mama y ovario				
Croyle et al[10]	25	35	1-2 semanas	Los portadores no cambiaron en ansiedad general. No portadores disminuyeron ansiedad general.
Lerman et al[27]	46	50	1 mes	Portadores no cambios en depresión. No portadores disminuyeron frente a los no portadores o declinadores
Lodder et al[28] Lodder et al[29]	25	53	1-3 semanas, 6 meses	1-3 semanas: portadores no cambios en resultados psicológicos. No portadores disminuyeron la ansiedad al cáncer de mama, ansiedad general y depresión.
Van Oostrom et al[24]	23	42	1 año, 5 años	5 años: portadores y no portadores aumentaron la ansiedad general y depresión de 1 a 5 años. A los 5 años niveles similares a los de línea base
Meisser et al[22]	30	60	7-10 días, 4 y 12 meses	Portadores aumentaron la ansiedad al cáncer de mama. No portadores disminuyeron ansiedad y depresión
Reichelt et al[30]	95	142	6 semanas	Los portadores no cambiaron los resultados independientemente de la enfermedad. Los no portadores no cambiaron en resultados psicológicos
Schwartz et al[31]	78	58	1 y 6 meses	Los portadores no cambiaron en resultados psicológicos. Independientemente del estatus de la enfermedad. No portadores inafectados disminuyeron la ansiedad al cáncer de mama y al malestar general
Von Roosmalen et al[32]	89	-	2 semanas	Portadores disminuyeron el bienestar (más pronunciado entre mujeres afectadas) y disminuyeron en incertidumbre en la decisión (independientemente del estatus de la enfermedad)

Estudio	Número Portadores	Número No portadores	Momentos temporales	Hallazgos (cambios a través del tiempo)
Watson et al[33]	91	170	1, 4 y 12 meses	Las mujeres portadoras aumentaron la preocupación por el cáncer y frecuencia de trastornos psiquiátricos. Las mujeres no portadoras disminuyeron preocupaciones por el cáncer y frecuencia de trastornos psiquiátricos.
No Poliposis hereditaria				
Aktan-Collan et al[34]	84	187	Tras la información, 1 y 12 meses	Portadores no cambiaron en ansiedad al cáncer, aumentaron ansiedad general inmediatamente tras la información, la ansiedad volvió a los niveles de línea base 1 y 12 meses. Los portadores no cambiaron en ansiedad general pero bajaron en ansiedad de cáncer en todos los puntos
Claes et al[35]	19	21	1 mes	Portadores no cambios en resultados psicológicos. No portadores disminuyeron en ansiedad general y ansiedad al cáncer de colon. No portadores disminuyeron frente a no portadores o declinadores
Meiser et al[36]	32	82	7-10 días, 4 y 12 meses	Portadores aumentan ansiedad cáncer de colon a 7-10 días y disminuyen depresión a 7-10 días y 4 meses. No portadores disminuyen ansiedad cáncer de colon y depresión en todos los puntos del tiempo
Gritz et al[23]	52/ 56 no informativos	47 no portadores	Previo, 2 semanas, 6 y 12 meses	Los portadores no afectados: ansiedad, depresión y preocupación por cáncer se elevaron de prestest a las 2 semanas y bajaron a los 6 meses. En no afectados no hubo cambios en depresión y ansiedad, bajó la preocupación por el cáncer. Todos los portadores afectados no tuvieron elevaciones en *distress* a las 2 semanas superiores a los no portadores. A 12 meses los niveles *distress* eran bajos. Los que tenían peores niveles previos de ansiedad, depresión y calidad de vida tenían puntuaciones más altas en *distress*.
Poliposis Adenomatosa Familiar				
Codori et al[37]	22	26	1 año, 5 años	Los portadores no cambios clínicos significativos en resultados psicológicos
Michie et al[38]	16	15	2 y 7 meses	Portadores no cambios en resultados psicológicos. No portadores bajaron la ansiedad general

En la experiencia de la Unidad de CGO del Hospital Clínico San Carlos, se ha encontrado un gran nivel de satisfacción por parte de los participantes. En una muestra de 80 participantes (55 con riesgo cáncer de mama y 25 con riesgo de cáncer de colon), tras más de un año de haber finalizado el proceso de CGO, se encontró que el 100% volvería a repetir del proceso, y un 98% estaba totalmente o muy satisfecho con el proceso y se lo recomendarían a otras personas[39,40].

El hecho de que se constaten resultados positivos del CGO, no excluye el que durante el proceso y posteriormente los participantes se encuentren ante importantes fuentes de estrés. En concreto, se ha constatado que el nivel de *distress* aumenta inmediatamente después de la información de resultados positivos para la mutación y después se va normalizando paulatinamente. En relación a variables de proceso del CGO se ha constatado que los niveles de *distress* son mayores en el tiempo de espera cuando los resultados son para tomar una decisión personal acerca del screening o tratamientos profilácticos; así mismo, las mujeres no afectadas de cáncer que están esperando los resultados de las personas afectadas presentan elevaciones en la ansiedad.

Si bien la mayoría de las personas que llevan a cabo el CGO se adaptan satisfactoriamente, existe un cierto número de personas con reacciones de *distress*. Se ha de determinar cuáles son sus características. En este sentido, se ha encontrado que las mujeres afectadas de cáncer que afirman previamente a los resultados del test que el informe de la mutación no sería nunca tan malo como el diagnóstico de cáncer que ya habían recibido en el pasado, y que por lo tanto se sentirían tranquilas en caso de malas noticias, corren riesgos de desadaptación, ya que en el momento que reciben el informe con mutación positiva reaccionan con sentimientos de frustración, disgusto y preocupaciones mayores de las que habían anticipado. La infraestimación previa de la amenaza que supone la notificación de resultado positivo está asociada a mayor *distress*. Los pacientes que en pretest muestran mayor ansiedad, depresión y menor calidad de vida son los que presentan mayor *distress* tras la revelación de los resultados[23]. Michie et al[29] han encontrado en su trabajo sobre poliposis adenomatosa familiar que los padres que presentan menor autoestima y optimismo en pretest mostraban mayor ansiedad tras recibir los resultados de los test genéticos. Murakami et al [41] señalan cómo los resultados del test genético en carcinoma colorrectal no polipósico se asocia a problemas psicológicos para una minoría de los participantes con antecedentes familiares de depresión.

Codori et al [37] estudiaron a 48 niños y sus padres, a los 2, 12 y 23-55 meses. De ellos, 22 obtuvieron un resultado positivo de mutación y 26 un resultado negativo. Después de la revelación de los resultados no hubo cambios clínicamente significativos en niveles de *distress* en niños o padres. Los niños con hermanos afectados puntuaron más en depresión y los niños negativos con hermanos positivos tuvieron más problemas de ansiedad, siempre en niveles subclínicos. Cuando las madres estaban afectadas tuvieron más *distress*.

En conclusión, los factores determinantes del impacto del CGO en la salud mental y calidad de vida son los siguientes:

Factores personales

- Altos niveles de *distress* previos al CGO.
- Historia pasada de depresión o distimia.
- Portadores que no esperan serlo, es decir, que se ven sorprendidos por el resultado.
- Personas que prefieren obtener información máxima sobre aspectos amenazantes. El tiempo de espera puede ser estresante para personas que tienen el propósito de utilizar la información del test genético para tomar decisiones sobre cirugía.

Factores familiares

- Los primeros en llevar a cabo el test, sobre todo si sus resultados difieren de aquellos de hermanos más vulnerables, cuando un no portador tiene hermanos portadores o portadores con hermanos/as no portadoras.
- Tener un fallecimiento de un pariente con cáncer hereditario.
- Las mujeres con hijos pequeños.
- La menor disposición a hablar del cáncer con otras personas se asocia a mayor *distress*.

FACTORES PSICOLÓGICOS EN CGO Y ADHERENCIA A MEDIDAS PREVENTIVAS

Los participantes en CGO parten de una preocupación por el cáncer muy duradera y suelen cumplir de forma apropiada las recomendaciones de screening y profilácticas. Braithwaite et al [26] informan que la adherencia al screening suele ser muy elevada en las personas que acuden a CGO, y los resultados del test genético no las modifican. En concreto, Lerman et al [44] señalan que un 30% de las mujeres con menos de 40 años con resultados negativos llevaban a cabo mamografías que no estaban clínicamente recomendadas.

Michie et al [43], en un estudio de 127 personas con riesgo de poliposis adenomatosa familiar, encontraron que 54 personas (42%) con resultados negativos continuaban llevando a cabo pruebas de screening, que eran innecesarias, además de ser aversivas, lo cual se debía a que estas personas consideraban que su riesgo de cáncer era más alto del estimado a través del test genético, no consideraban seguro el resultado del test, creían que podrían producirse nuevas mutaciones, o podrían actuar otras causas, independientes de los genes [44]. Parece ser que los participantes consideran que el test genético, que consiste simplemente en tomar una muestra de sangre, no

puede ser tan seguro como la prueba de screening. En la prueba de screening ellos ven una relación directa, como la que se observa entre un síntoma y la enfermedad, mientras que la prueba sanguínea y el test genético tienen una relación indirecta con el cáncer según su punto de vista. Así mismo, en el screening observan una relación de simetría entre la intensidad del síntoma y el tratamiento, un test genético es muy leve y el screening una prueba invasiva más seria, como corresponde a su posible gravedad, es decir observan una relación de dependencia de la dosis. Los participantes no eran de bajo nivel cultural, ni desconocían los principios elementales de la genética, si no que partían de creencias equivocadas y de una percepción de riesgo muy alta.

En muchas ocasiones la ansiedad, la preocupación y la percepción de riesgo exagerada de padecer cáncer puede llevar a los participantes a llevar a cabo procedimientos de screening o intervenciones innecesarias, por ello es necesario asegurar la comprensión de la información y disminuir el estrés de los participantes y sus familiares

COMUNICACIÓN Y APOYO FAMILIAR

Los participantes que llevan a cabo el CGO están muy influenciados por sus familiares, que pueden apoyarles o disuadirles en su realización y en la toma de decisiones. A su vez el participante puede ser determinante de que los otros familiares lleven a cabo el CGO. Se han realizado diversos estudios sobre la comunicación en la familia durante y después del CGO. Las personas que acuden a CGO informan sobre todo a parientes cercanos, fundamentalmente a hijos y hermanos, además de sus cónyuges, en más del 80% de los casos, en menor medida a los padres y menos de un 10% a parientes lejanos (tíos, primos, sobrinos). En el caso del cáncer de mama/ovario se informa más a las mujeres que a los hombres, y las mujeres más jóvenes informan más que las mayores[45]. Segal et al[46] encontraron que 31 mujeres de 40 portadoras de mutaciones, 16 se lo comunicaron a hijos (con edades entre 19 y 24 años) y 13 no lo contaron, la decisión sobre la comunicación dependía de la edad de los hijos y lo hacían las mujeres a solas. La revelación mejoraba la relación entre madres e hijos. Las que optaban por la no comunicación estaban más interesadas en recibir consejo psicológico, vídeos e información con el objeto de aprender a hacer esta revelación de forma adecuada.

Con respecto a la comunicación con los hermanos, Hughes et al[47] encontraron que en promedio las mujeres que llevan a cabo el CGO comunicaban sus resultados en un 85% a sus hermanas, sobre todo en el caso de resultado positivo (95%), más que en el no informativo (76%). La principal razón era aportar información de riesgo, recibir apoyo emocional y consejo para la decisión médica. El motivo principal para la falta de comunicación era el distanciamiento personal.

Con respecto a las parejas, se ha encontrado que las mujeres suelen comunicar y recibir apoyo por parte de sus maridos, quienes presentan claro desconocimiento del CGO y exageración del riesgo[48]. Estos datos muestran que es muy importante informar adecuadamente a los cónyuges y corregir creencias erróneas.

Las hijas de las pacientes con cáncer de mama son una población vulnerable, que pueden estar afectadas: a) por respuestas emocionales ante el diagnóstico de la madre; b) cambios percibidos en la relación madre-hija y c) el incremento de la percepción de riesgo personal de cáncer. Este sentimiento de vulnerabilidad hace que con cierta frecuencia se originen problemas sobre la idoneidad de llevar a cabo test genéticos con menores debido a la presencia de mutaciones BRCA1/2 en la madre. En este caso, lo sensato es persuadir tanto a la madre como a la hija de esperar a su mayoría de edad para llevar a cabo esas pruebas y poder tomar decisiones adecuadamente fundamentadas. Raveis y Pretter[49] han mostrado cómo en las mujeres con historia familiar de cáncer aquellas que han cuidado de sus madres con cáncer de mama informan de mayor *distress* que las que no lo hicieron.

Aproximadamente la mitad de los padres que llevan a cabo consejo genético comentan esta experiencia con sus hijos, normalmente con edades comprendidas entre 11 y 17 años[50]. Estos hijos tienen un ambiente familiar en que el cáncer está presente, no obstante estos niños no se diferencian de los niños sin riesgo familiar de cáncer. Es importante a la hora de informarles tener en cuenta la edad, el nivel de comprensión y la estrategia de comunicación, en la que debe predominar el proporcionar una perspectiva de controlabilidad del problema y de tranquilidad, de forma que los niños puedan mantener un sentido de seguridad, que les impida que adopten estrategias evitativas, pesimistas o que impliquen pérdida de autoestima. En niños con síntomas claros de *distress* psicológico se experimentan más pensamientos de estar enfermo y mayor preocupación por el cáncer tras ser informados, que se debe a su vulnerabilidad psicológica previa[50]. Es importante que los padres reciban asesoramiento y consejo psicológico sobre cómo orientar esta comunicación con sus hijos.

Kenen, Arden-Jones, y Eeles[51] en un estudio sobre la comunicación entre los miembros de la familia en torno al CGO, identificaron los siguientes patrones de comunicación familiar:

Abierto:

- Apoyativo (hablar con libertad y sentirse escuchado)

Bloqueo (Directo)

- Colgar el teléfono
- Rechazar responder
- Acordar no hablar acerca del cáncer

Bloqueo (indirecto)
- No responsivo
- Mostrar malestar cuando se aborda el tema

Coloquio auto-censurado
- Pro-activo: cuando el que quiere hablar tiene miedo de causar ansiedad a los hijos, madres u hombres de la familia
- Reactivo: sentir que alguien no quiere hablar y retraerse

Usar terceros
- Intermediarios
- Buscar información de otros miembros familiares para aproximarse a otros familiares implicados.

Kenen et al[51] encontraron que la mayoría de la familias estaban abiertas a la discusión del cáncer, pero incluso las predominantemente abiertas incluían a miembros que querían evitar el tema.

La comunicación abierta de forma adecuada entre los miembros de la familia es muy importante para asegurar el bienestar y la adaptación psicológica de los participantes. El apoyo familiar es necesario para estimular la continuación del CGO, la toma de decisión y la adherencia a las medidas profilácticas. Así mismo, la comunicación entre los miembros de la familia es imprescindible para que otros miembros familiares con posible riesgo acudan a realizar al CGO y no queden al margen de esta oportunidad, dado que la mayoría informa sólo a los parientes más cercanos y que la comunicación de esta materia es problemática para muchas personas. La atención psicológica beneficiaría a muchas de estas personas para lograr una comunicación idónea.

IMPACTO DE LA MASTECTOMIA U OOFORECTOMÍA PROFILÁCTICA

Es muy importante determinar el impacto a medio y largo plazo de la cirugía profiláctica, tanto de la mastectomía como de la ooforectomía. En general la preocupación y la percepción de riesgo de cáncer, así como la falta de confianza en las medidas de screening predicen una actitud más favorable hacia la cirugía profiláctica, tanto mastectomía como ooforectomía profiláctica.

MASTECTOMIA PROFILÁCTICA

La investigación con respeto al impacto psicológico de la mastectomía profiláctica (MP) ofrece resultados positivos. Hoopwood et al [52] encontraron que la mayor parte de las mujeres transcurridos 3 años de la MP no presentaba problemas graves de salud mental o imagen corporal. No obstante, un 55% manifestó cambios en cuanto al atractivo sexual o físico (53%), sentían vergüenza de su aspecto físico (53%) o insatisfacción corporal (47%) y un tercio se sentía menos

femenina. Los problemas eran más ostensibles en aquellas mujeres que presentaron problemas derivados de la cirugía.

Frost et al[53] estudiaron el efecto a largo plazo de la MP (14,5 años atrás en promedio) en 572 mujeres con historia familiar de cáncer, el 70% estaban satisfechas con el procedimiento, el 11% eran neutrales y el 19% estaban insatisfechas. El 74% se encontraban más tranquilas por la reducción del riesgo de cáncer. Se encontraron cambios favorables o no hubo cambios en estabilidad emocional (91%), estrés (86%), autoestima (82%), relaciones sexuales (77%), sentimientos de feminidad (75%) y satisfacción con la apariencia corporal (64%). El 67% volvería a repetir el procedimiento en la actualidad, el 15% no estaban seguras y el 18% probablemente lo repetirían. Las que estaban más satisfechas citaban sobre todo la paz de espíritu, su buena salud desde la operación, la satisfacción con la imagen corporal y la reducción del riesgo. Las mujeres descontentas hacían referencia a complicaciones quirúrgicas, problemas de imagen corporal o insuficiente apoyo o información.

Brandberg, et al[54] examinaron a 56 mujeres, 16 diagnosticadas de cáncer previamente y 40 no afectadas, antes de realizar la MP. Las mediciones de ansiedad y depresión realizadas mediante el HAD se encontraban en rangos normales y la estimación del riesgo era correcta. La decisión acerca de la cirugía profiláctica no se debía a factores emocionales o estimaciones exageradas del cáncer, si no que era una decisión fundamentada racionalmente.

Metcalfe, Esplen, Goel y Narod[55] estudiaron a las mujeres de Ontario, en Canadá, que llevaron a cabo la MP entre 1991 y 2000, encontrando que el 97% volvería a repetir el procedimiento. Las mujeres más jóvenes, de menos de 50 años, estaban más insatisfechas que las mayores; aquellas que procedían de familias con mayor historia familiar mostraban mayor *distress*. En general no presentaban niveles altos en distress, o afectación de la actividad sexual o imagen corporal.

Hatcher y Fallowfield[56] llevaron a cabo un estudio con 60 mujeres que realizaron una mastectomía profiláctica y 20 que optaron por no realizarla. Los resultados más relevantes que encontraron fueron los siguientes:

- Las mujeres que optaron por la cirugía mostraban mayor ansiedad preoperativa acerca de desarrollar cáncer, más pensamientos intrusivos y examen obsesivo de las mamas, sobre todo si se acercaban a la edad de riesgo según su experiencia familiar.
- Las que declinaban la cirugía se sentían nerviosas con respecto al cáncer, pero pensaban que sobrevivirían al cáncer al igual que lo habían hecho otros familiares.
- Deseaban llevar a cabo la MP por sus hijos, para poder atenderlos y que no sufrieran la pérdida de su madre. Muchas de ellas informaban de problemas físicos y molestias posteriores a la

cirugía, incluso 18 meses después. No obstante, la mayor parte de quienes la habían realizado consideraban que habían hecho lo mejor.

- En cuanto a la reconstrucción, se encontraban dificultades con respecto a decidir el mejor modo de reconstrucción, deseaban haber podido ver fotografías de los resultados cosméticos. La mayor parte estaba satisfecha de los resultados de la reconstrucción 6 meses después, pero muchas se quejaban de falta de sensación, entumecimiento, frialdad, sensaciones de picor y de "no sentir el pecho como suyo".
- En relación al impacto sexual, a los 6 meses la mayor parte informa que las relaciones sexuales eran normales, aunque muchas no deseaban que su pareja le tocase las mamas; a los 18 meses prácticamente no se manifestaban problemas, y sus parejas también se habían adaptado satisfactoriamente, salvo para 2 mujeres que manifestaban un claro deterioro en las relaciones sexuales.
- En cuanto al apoyo social recibido, se encontró que en general se sentían apoyadas emocionalmente. En el post-operatorio manifestaron que no estaban preparadas para afrontar todos los problemas con respecto a las tareas domésticas, actividades de la vida diaria, ya que se veían superadas por las dificultades de movilidad, cansancio o tendencia a dormirse. Claramente percibían la necesidad de apoyo instrumental.

Los autores concluyen que es necesario dar información completa y escrita, hay que prestar ayuda psicológica tanto pre como post-operatoria, así como dar información completa tanto oral como escrita a lo largo de todo el proceso.

Van Oostrom et al[24] llevaron a cabo un estudio de 65 participantes con riesgo de cáncer de mama/ovario (23 portadores, 43 no portadores) con 5 años de seguimiento. Los datos mostraron que el CGO no producía problemas psicológicos, pero sí pusieron de manifiesto que la cirugía profiláctica tuvo un impacto en imagen corporal y sexualidad, y que algunas mujeres con alto distress necesitaban atención psicológica.

OOFORECTOMÍA PROFILÁCTICA

En cuanto a la ooforectomía profiláctica (OP), en el momento presente no se puede determinar todavía sus consecuencias psicológicas y el efecto en la calidad de vida, pues sólo se dispone de estudios transversales, y no prospectivos o de seguimiento. Además, las muestras de los estudios son muy pequeñas, oscilan entre 14 pacientes y 57, por lo que apenas se pueden extraer conclusiones provisionales.

El comienzo de la menopausia y la pérdida de la fertilidad pueden provocar síntomas psicológicos, a los que se acompaña el riesgo de osteoporosis y de enfermedades cardiacas. La histerectomía

puede provocar trastornos psicopatológicos. Richards[55] describe un "síndrome post-histerectomía" que se caracteriza por depresión, fatiga, sofocos y síntomas urinarios. La mayor parte de los estudios demuestran que los síndromes de depresión tras histerectomía se deben a psicopatología previa.

Fry et al[57] informan que las mujeres que optan por la OP presentan síntomas físicos propios de la menopausia, cefaleas, dolores en general, ganancia de peso e interferencia en actividades laborales y sociales. Las mujeres premenopáusicas presentaban mayores niveles de *distress* emocional y tuvieron mayor tiempo de recuperación post-operatoria que las mujeres post-menopáusicas. Según concluyen Bleikerm, Hahn y Aaronson[7] las mujeres que llevan a cabo la OP están satisfechas y consideran que los beneficios de la intervención superan los costos, si bien presentan síntomas físicos y problemas importantes en su calidad de vida. Sería necesario ampliar la información previa acerca de problemas físicos, sexuales y emocionales consecuentes a la OP.

EL PROCESO DE DECISIÓN DE LA CIRUGÍA PROFILÁCTICA

Lobb y Meiser[59] subrayan que es muy importante la información y la discusión de todas las dudas de la paciente sobre la MP y/u OP. Las participantes se sienten muy satisfechas si se abordan y se discuten estos temas en profundidad y ello no contribuye a aumentar la ansiedad, si no que al contrario sirve para tranquilizarlas. Tiller et al[60] en una amplia muestra de mujeres con riesgo de cáncer de ovario (129) encontraron que el 82% deseaban una información completa, ya fuera positiva o negativa, así como asesoramiento y participación en la decisión final.

Para tomar una decisión adecuada con respecto a la OP es necesario aportar a la paciente información completa acerca de la función ovárica y la menopausia, la terapia hormonal sustitutiva, el procedimiento quirúrgico, la convalecencia, el riesgo de desarrollar cáncer ovárico y de cáncer peritoneal u otros tras la cirugía. Hay que informar no sólo del riesgo de cáncer, sino también de los procedimientos quirúrgicos y las secuelas físicas y emocionales. La información escrita acerca de la cirugía profiláctica y sus efectos aumenta la satisfacción y el recuerdo[61].

Los datos en al Unidad de CGO del Hospital Clínico San Carlos revelan que las mujeres que llevan a cabo la MP o la OP más de 6 meses después se encuentran satisfechas con su decisión, y la totalidad volvería a adoptarla de nuevo. Los niveles de afectación recaen sobre todo en el área de sexualidad, imagen corporal, dolores y molestias físicas[39].

La mujer que ha de decidir una cirugía profiláctica debe valorar que si bien obtendrá una reducción en el riesgo de cáncer habrá de afrontar posibles problemas[24,61], los más importantes son los siguientes:

Imagen corporal

- Limitación del movimiento
- Sensación de dolor con cierta frecuencia
- Evitación de mostrar los pechos a su pareja
- Vestirse de forma diferente después de la cirugía
- Sentir vergüenza de su cuerpo
- Sentirse menos femenina
- Sentir que la mastectomía profiláctica es una mutilación

Relaciones íntimas

- Carencia o pérdida de sensibilidad
- Sentirse innatural o con molestias cuando se tocan los pechos
- Se ignoran los pechos durante las relaciones sexuales
- Llevar camiseta durante las relaciones sexuales
- Pérdida de libido
- Pérdida de lubricación
- Dificultad para tener un orgasmo
- Menor placer durante el coito
- Cambios a largo plazo en las relaciones sexuales
- Sentirse con reservas para mantener relaciones íntimas con una nueva pareja

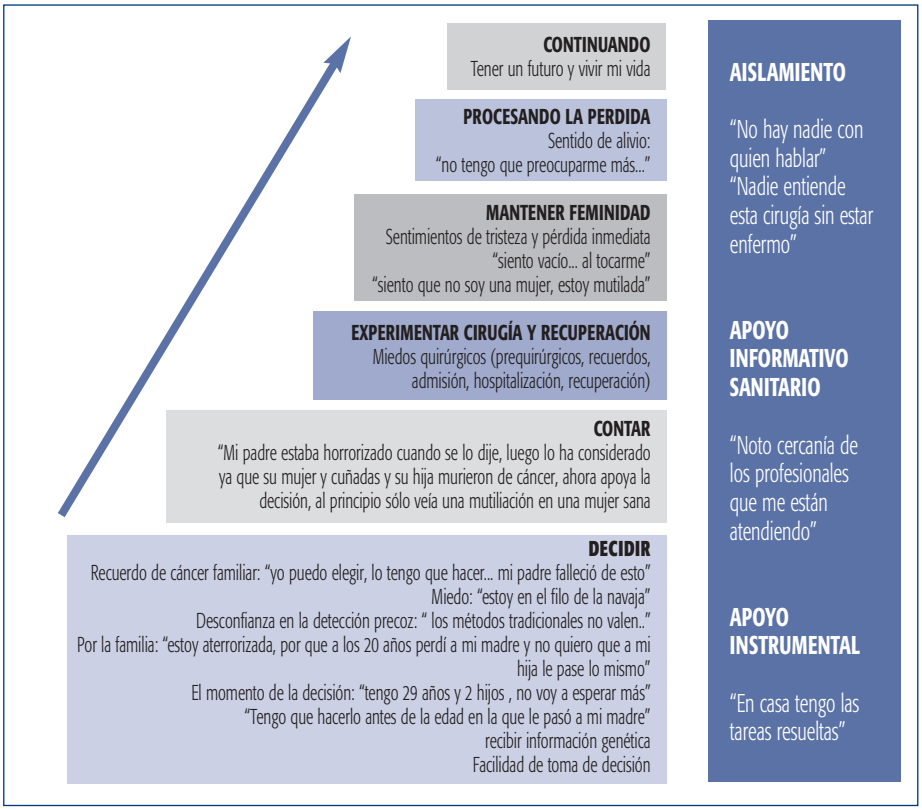
Lloyd et al [62] en un estudio cualitativo estudiaron el proceso de toma de decisión quirúrgica en CGO, que según estos autores sigue las siguientes fases (ver la Figura 1).

a) Decidir plantearse el problema de si la cirugía es la decisión correcta:
   - Recuerdos de experiencias pasadas, personales y familiares, relativas al cáncer.
   - Recibir información genética
   - Miedo estar "en el filo de la navaja"
   - Poca confianza en las pruebas de screening
   - Interés familiar: dejar a los hijos o familiares en mala situación o ante hechos traumáticos
   - Facilidad toma de decisión

b) Decir: comunicárselo a los otros miembros de la familia para recibir apoyo y asesoramiento.

c) Experimentar la cirugía y la recuperación. Es decir, afrontar el proceso quirúrgico y el post-operatorio.

Figura 1. Fases del proceso psicológico en la toma de decisión de cirugía profiláctica



d) Mantener la feminidad: hacer frente a los cambios físicos para mantener el sentido de ser mujer; sostener creencias y actitudes adecuadas acerca de los pechos y del resultado cosmético. Mostrarse a la pareja y a los otros. Normalizar la sexualidad.

e) Procesar la pérdida: adquirir un sentido de alivio, sentir que se han reducido las preocupaciones. Ir hacia delante. Sentir que tiene un futuro y vivir su vida.

A lo largo de este proceso la persona puede estar en una condición de *Aislamiento*, que consiste en distanciarse del especialista y de las redes de apoyo no formales; inmovilidad, dificultad para contactar con otras personas similares; no expresar sentimientos, para proteger a los otros; o culpabilizarse al considerar que no se atendió bien a otros parientes que murieron. En este caso, el proceso el afrontamiento adecuado y la toma de decisión se verán obstaculizados y repercutirá en manifestaciones de *distress*.

De forma alternativa la persona puede estar en una condición de *Apoyo*: recibir apoyo a la decisión, sentirse acompañada. Sentir que puede hablar con los demás sobre el tema sin perturbación. Disponer de apoyo instrumental, sentirse con apoyo informativo (bien asesorada en sus decisiones por los demás).

La decisión sobre cirugía profiláctica requiere un equipo interdisciplinar en el que se lleve a cabo una discusión realista, en las que se valoren las consecuencias, y se prepare a la persona para tomar la decisión más idónea y con la que esté más satisfecha. En ningún modo es forzoso realizar la cirugía, ya que las mujeres que no llevan a cabo la cirugía también se encuentran satisfechas de su decisión en la mayor parte de los casos, y por ello la decisión acerca de la MP u OP se puede retrasar hasta que se den las condiciones idóneas.

El asesoramiento adecuado para recomendar MP u OP requiere la evaluación de las siguientes variables:

- Estado de salud mental
- Historia familiar, pérdidas familiares y duelo
- Comunicación familiar
- Ansiedad , miedo y preocupación sobre el cáncer
- Precisión del riesgo de cáncer percibido y del riesgo residual de cáncer post-quirúrgico
- Apoyo social
- Imagen corporal: valoración de las mamas para su sentido de feminidad e implicación de las mamas en la respuesta sexual
- Actitud de pareja ante la cirugía y el riesgo de cáncer. Evaluar necesidades de atención psicológica para la pareja o cuidador principal
- Sexualidad y conciencia del posible impacto en el funcionamiento sexual
- Calidad de la relación de pareja
- Acontecimientos o situaciones estresantes actuales

La toma de decisión sobre la MP u OF requiere:

– Preparación e información sobre el procedimiento quirúrgico y sus consecuencias
– Tiempo de recuperación (físico y emocional)
– Dificultades post-operatorias (ej, dolor, procedimiento médico, complicaciones)
– Carencia de sensaciones en las mamas en post-cirugía e impacto en la relación sexual
– Consecuencias psicológicas de la cirugía
– Resultado cosmético (a ser posible incluir fotografías de efectos inmediatos quirúrgicos para preparar mujeres y sus parejas para la primera visualización)

(Ver en la Tabla 3 el listado de temas implicados en la decisión de la cirugía profiláctica.)

Tabla 3. Temas básicos que se requieren en la decisión de cirugía profiláctica (modificado a partir de Lobb y Meiser, 2004)

MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA BILATERAL

- Eficacia para reducir el riesgo de cáncer de mama incluyendo el riesgo residual
- El momento de la mastectomía profiláctica (ej. cuando el riesgo aumenta)
- Consideraciones quirúrgicas
  - Total vs. parcial vs. subcutánea
  - Planes y tipo de la reconstrucción (expansor, implante, pezón, areola)
  - Complicaciones quirúrgicas y dificultades post-operatorias
  - Factores temporales de recuperación física
- Consideraciones psicológicas
  - Discusión de los factores que motivan la cirugía (riesgo percibido, experiencias personales, preocupación por el cáncer...)
  - Impacto psicológico. Factores temporales de recuperación emocional.
  - Imagen corporal. Cambios en sensaciones en mamas
  - Impacto en las relaciones sexuales. Planes de lactancia
  - Obligaciones familiares

SALPINGO-OOFORECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA

- Efectividad de reducción de riesgo de mama y ovario
- Momento de la ooforectomía (cuando el riesgo aumenta o después de gestaciones)
- Consideraciones quirúrgicas
  - Laparotomía vs. Laparoscopia
  - Consideración de histerectomía
  - Complicaciones quirúrgicas y dificultades post-operativas
- Consideraciones hormonales premenopáusicas
  - Pérdida de fertilidad
  - Menopausia
  - Riesgo incrementado de osteoporosis y enfermedades coronarias
  - Rol de la terapia hormonal sustitutiva y su efecto en riesgo de cáncer de mama
- Consideraciones psicosociales
  - Planes de fecundidad
  - Impacto psicosexual (deseo sexual)
  - Experiencias familiares de cáncer de ovario
  - Obligaciones familiares

EVALUACIÓN PSICOLÓGICA

La atención a las variables psicológicas es crítica para que el CGO sea efectivo y se optimice la calidad de vida del participante y su familia. La evaluación psicológica es un componente clave que debe realizarse a lo largo de todo el proceso de CGO para determinar las posibles dificultades de adaptación de los participantes o propias del proceso, con el fin de detectarlas y de llevar a cabo una intervención en caso de ser necesario. Los objetivos de esta evaluación[63] consisten en conocer: a) la idoneidad del inicio o continuación del GGO en cada caso individualmente; b) la adaptación de los participantes y sus familiares al proceso: realización del test, afrontamiento de resultados, toma de decisión; c) interacción médico-paciente (estrategias de comunicación, manejo de situaciones difíciles, tiempos espera), y d) la adherencia al screening, adaptación a las intervenciones profilácticas y a sus consecuencias a medio y largo plazo.

En concreto las variables que habrán de ser evaluadas son las siguientes:

- Sociodemográficas: edad, educación y estado laboral.
- Vulnerabilidad previa de los participantes: capacidad cognitiva, antecedentes psicopatológicos, reacciones al diagnóstico personal o familiar de cáncer y su tratamiento, presencia de duelo o diagnóstico de cáncer reciente, cancerofobia e hipocondría.
- Vulnerabilidad familiar: relaciones y clima familiar, reacciones de los familiares al diagnóstico previo y psicopatología familiar.
- Motivaciones para iniciar el CGO: metas del participante, actitud y expectativas ante CGO. Es muy importante explorar creencias, cogniciones y expectativas acerca del CGO antes de iniciar el proceso, ya que si el paciente parte de conceptualizaciones erróneas puede sesgar todo él mismo.
- Percepción de riesgo, creencias y mitos acerca del cáncer. Una vez que la información se ha presentado hay que asegurarse de que sea comprendida y aceptada por el paciente, prestando atención a las señales verbales y no verbales que emita.
- Reacciones emocionales ante el riesgo de cáncer: ira, miedo, culpa. Los niveles elevados de ansiedad y estrés pueden dañar el proceso de comprensión de la información. También existirán preocupaciones si el paciente presenta duelo complicado, expectativas poco realistas, obsesiones y preocupaciones. Conviene sugerir que la persona acuda acompañada para contar con un apoyo en las sesiones.
- Comprensión y asimilación de la información médica. Percepción de empatía y confianza hacia el consultor.
- Conductas saludables, preventivas y de screening que lleva a cabo.
- Estrategias de afrontamiento y reacciones anticipadas y actuales a los resultados sean positivos, negativos, no informativos o ambiguos. El fracaso en la observación del impacto emocional y

las reacciones al dar los resultados o discutir las medidas profilácticas puede impedir una adecuada asistencia que repercutirá en producir *distress* en el participante y su familia.
- Evaluar las razones en caso de que el participante rechace conocer los resultados del test genético o abandono del proceso de CGO, ya puede ser por *distress* psicológico, falta de comprensión del test genético o sus implicaciones o influencias familiares.
- Apoyo y comunicación familiar. Explorar si el paciente comunica a su pareja y a los familiares cercanos lo relativo al CGO, el apoyo percibido por parte del participante y las reacciones de sus familiares.

La evaluación psicológica debe ser una parte integral del proceso de CGO.

La familia como sistema social también debe ser evaluada como parte del CGO. La susceptibilidad hereditaria al cáncer puede afectar las interacciones familiares. En la evaluación de las familias se han de incluir aspectos relevantes a la organización de la familia, que incluyen el reconocimiento de los individuos que se proponen hablar o motivar a los otros miembros de la familia, patrones de comunicación, cohesión o cercanía entre los miembros de la familia (o lo contrario) y las creencias y valores que afectan a las conductas saludables. De forma concreta se debe explorar las relaciones del individuo con: a) los miembros afectados de la familia, b) otros que están considerando hacer o no el CGO. Evaluar cómo los miembros de la familia comparten o no información acerca de la salud, enfermedad y su susceptibilidad genética y hereditaria. Todo ello puede servir para conocer si la persona viene bajo presión de otros miembros o anticipa dificultades en compartir información. Preguntas sobre el estado de salud presente en la familia (nuevos diagnósticos o muertes por cáncer) o el estado de las relaciones (divorcio, matrimonio, duelo) son necesarias para conocer el momento óptimo para llevar a cabo el CGO.

NECESIDADES DE ATENCIÓN PSICOLÓGICA

¿Quiénes necesitan atención psicológica? Todos los participantes en CGO deben disponer de atención psicológica a lo largo de todo el proceso. Matthews et al[64], en un estudio de 102 personas que acudieron a un servicio de CGO, encontraron que el 41% manifestaban *distress* y ansiedad, el 29% depresión, e ideación suicida el 2%. Los pacientes con historia familiar de cáncer es probable que experimentasen dificultades emocionales, el 41% tenían interés en recibir atención psicológica y el 69% informaban que les sería de ayuda. Estos datos demuestran la aceptabilidad y el rol potencial de la intervención psicológica para aumentar la adaptación de las personas con alto riesgo de cáncer en las unidades de CGO.

Sin embargo, los datos de la investigación actual han permitido determinar las personas para las cuales es especialmente necesaria intervención psicológica[7], que en concreto serían las siguientes:

a) Los participantes que tienen problemas para comunicarse con los otros miembros de la familia. La información hereditaria no siempre es bien recibida o procesado adecuadamente por los otros miembros de la familia. El ser el primer mensajero o el primer usuario es algo muy importante y podría ser beneficioso si se interpreta en términos de ser un buen ejemplo y un benefactor para los otros miembros de la familia, pero también implica competencias comunicativas, responsabilidades y riesgos personales.

b) Los participantes que muestran un alto nivel de estrés previo al consejo genético, ansiedad, pesimismo, y pérdida de autoestima en el pretest, ya que el estado psicológico previo se ha demostrado que es el principal predictor de la adaptación al CGO a corto, medio y largo plazo.

c) Los participantes que provienen de familias en las que existen alteraciones psicopatológicas.

d) Los participantes que han tenido experiencias negativas de cáncer en la familia durante la adolescencia (11- 20 años). El haber observado la enfermedad de la madre, o haber sido su cuidadora o de otros parientes puede aumentar el nivel de *distress* psicológico, sobre todo si ha tenido lugar el fallecimiento de la madre por cáncer durante sus cuidados

e) La muerte reciente por cáncer de un miembro de la familia y la presencia de duelo no resuelto.

f) Diagnóstico reciente de cáncer o recurrencia durante el último año.

g) El consultante declina recibir el resultado del test. Estas personas pueden estar en riesgo de depresión o con profundo *distress*, y ello puede incidir negativamente no sólo en su bienestar personal y familiar, si no en la adecuada adherencia a las medidas de screening o preventivas.

h) Los participantes cuyos resultados del test no concuerdan con los anticipados. En muchos casos, sobre todo en quienes tienen expectativas claras de que no van a ser portadores, esto puede tener claros consecuencias adversas. El juicio personal sobre su susceptibilidad a ser portador del cáncer depende de criterios de parecido físico o personal, o características físicas que hacen que los pacientes lleven a cabo una preselección de quienes están en riesgo.

i) Cuando se considera la cirugía profiláctica. A estas personas debe serle ofrecido apoyo o atención psicológica durante todo el proceso y post-quirúrgicamente.

RESUMEN

El CGO tiene efectos positivos en las preocupaciones y ansiedad ante el cáncer, el *distress* y ansiedad general, y tiene efectos negativos en la calidad de vida de los participantes.

El CGO mejora la percepción de riesgo, pero la discordancia entre riesgo empírico, riesgo percibido y conductas de salud preventivas se detecta con bastante frecuencia. Es necesario evaluar la percepción del riesgo del participante al comenzar el proceso de CGO. A lo largo del proceso, el médico debe evaluar la comprensión de lo que está siendo discutido, y cómo el individuo conceptualiza la información acerca del riesgo, cuantitativa y cualitativamente.

La preocupación y la percepción de riesgo de cáncer, y la falta de confianza en las medidas de screening predicen una actitud más favorable a la cirugía profiláctica.

La mastectomía profiláctica: tiene efectos psicológicos positivos, pero tiene un impacto en la imagen corporal y sexualidad, y algunas mujeres necesitan atención psicológica.

La ooforectomía profiláctica: no se puede determinar todavía sus consecuencias psicológicas y en la calidad de vida, pues no hay investigación suficiente. Las mujeres que la llevan a cabo están satisfechas, si bien presentan problemas físicos y de calidad de vida.

La decisión sobre cirugía profiláctica requiere un equipo interdisciplinar en el que se lleve a cabo una discusión realista, se valoren las consecuencias, y se prepare a la persona para tomar la decisión con la que esté más satisfecha. Las mujeres que deciden no llevar a cabo la cirugía también se encuentran satisfechas de su decisión.

La evaluación psicológica debe ser una parte integral del proceso de consejo genético oncológico y la intervención psicológica debe estar disponible en la Unidad de CGO.

Las personas que con mayor probabilidad necesitan atención psicológica son las siguientes:

a) Los participantes que presentan problemas de comunicación con los otros familiares.
b) Los participantes con elevados niveles previos de ansiedad, pesimismo, baja autoestima en el pretest.
c) Los participantes que provienen de familias con alteraciones psicopatológicas.
d) Los participantes que han tenido experiencias negativas de cáncer en la familia durante la adolescencia (11- 20 años).
e) La muerte reciente por cáncer de familiares y la presencia de duelo no resuelto.
f) Diagnóstico reciente de cáncer o recurrencia durante el último año.
g) El consultante declina recibir el resultado del test.
h) Los participantes cuyos resultados del test no concuerdan con los anticipados.
i) Cuando se considera la cirugía profiláctica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Segura P. Modelos y organización de una unidad de Consejo Genético. Psicooncología 2005; 2(2-3):261-3
2. Biesecker BB, Peters KF. Process studies in genetic counseling: Peering into the box. Am J Med Genet 2001; 106:191-8
3. Wang C, Gonzalez R, Merajver SD. Assessment of genetic testing and related counseling services: current research and future directions. Soc Sci Med 2004; 58:1427-42
4. Meiser B. Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: an update of the literature. Psychooncology (en prensa)
5. Lodder L, Frest PG, Trijsburg RW, Klinjn JG, Seuynaeve C, Tilanus MM, et al. Attitudes and distress levels in women at risk to carry a BRCA /BRCA2 gene mutation who decline genetic testing. Am J Med Genet 2003; 119:266-72
6. Riedjk SR, De Snoo FA, Van Dijk S, Bergman W, Van Haeringen A, Silberg, et al Hereditary melanoma and predictive genetic testing: Why Not? Psychooncology (en prensa)
7. Bleiker EMA, Hahn EE, Aaronson NK. Psychosocial issues in cancer genetics. Acta Oncol 2003; 42: 276-86
8. Gil F, Méndez I, Sirgo A, Llort G, Blanco I, Corte-Funes H. Perception of breast cancer risk and surrveillance behaviors of women with family history of breast cancer: a brief report in a Spanish cohort. Psychooncology 2003; 12: 821-5
9. Van Dooren S, Rijnsburger AJ, Seynaeve C, Duivenvoorden HJ, Essink-Bot MLA, Tilanus-Linthorst MA et al Psychological distress in women at increased risk for breast cancer: the role of risk perception Eur J Cancer 2004; 40: 2056–63
10. Croyle RT, Lerman C. Risk communication in genetic testing for cancer. J Ntl Cancer Inst Monogra 1999; 25: 59-66
11. Leventhal H, Kelly K, Leventhal EA. Population risk, actual risk, perceived risk, and cancer control: a discussion. J Natl Cancer Inst Monogr 1999; 25:81-5
12. Marteau TM. Communicating genetic risk information. Br Med Bull 1999; 55:414-28
13. Meiser B, Halladay JL What is the impact of genetic counseling in women al increased risk of developing hereditary breast cancer?. Soc Sci Med 2002; 54: 1463-70
14. Bish A, Sutton S, Jacobs C, Levene S, Ramirez A, Hodgons S. Changes in psychological distress after cancer genetic counselling: A comparison of affected and unaffected women. Br J Cancer 2002; 86:43-50
15. Kelly K, Lenventhal H, Andrykowski M, Toppmeyer D, Much J, Dermody J et al. Using the common sense model to understand perceived cancer risk in individual testing for BCRA1/2 mutations. Psychooncology 2004; 14: 34-48
16. Gurmankin AD, Domchek S, Stopfer J, Fels C, Armstrong K Patients' resistance to risk information in genetic counseling for BRCA1/2 Arch Inter Med 2005; 165:523-9
17. Lim J, Macluran M, Price M, Bennett B, Butow P. Psychosocial Group Short- and long-term impact of receiving genetic mutation results in women at increased risk for hereditary breast cancer. J Genet Couns 2004; 13(2): 115-33
18. McIntosh A, Shaw C, Evans G.; Turnbull N, Bahar N, Barclay M, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for The Classification and Care of Women at Risk of Familial Breast Cancer, London: National Collaborating Centre for Primary Care/University of Sheffield, 2004 http://www.rcgp.org.uk/nccpc/docs/full_guide.pdf
19. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, Peters J, Stopfer J, Grumet SC, National Society of Genetic Counselors. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. J Genet Couns 2004, 13(2):83-114

20. Miller SM, Fang CY, Meanne SL, Engsrom PF, Daly MB. Decision making about prophylactic Oophorectomy among at-risk women: psychological influences and implications. Ginecol Oncol 1999; 75: 406-12
21. Cullen J, Schwartz MD, Lawrence WF, Selby JV, Manddelbatt JS. Short-term impact of cancer prevention and screening activities on quality of life. J Clin Oncol 2004; 22: 943-52
22. Meiser B, Butow P, Friedlander M, Barrat A, Schnieden V, Watson M, et al. Psychological impact of genetics testing in women for high-risk breast cancer families. Euro J Cancer 2002, 38: 2025-31
23. Gritz ER, Peterson SK, Vernon SW, Marani SK, Baile WF, Wats BG. Psychological impact f genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Clin Oncol 2005, 23: 1902-10
24. Van Oostrom I, Meijeres-Heijboer H, Lodder LN, Duivenvoorden HJ. Gool, AR, Seynaeve C, et al. Long-term psychological impact of carrying a BCCA1/2 mutation and prophylactic surgery: A 5-year follow-up study. J Clin Oncol 2003; 21(20): 3867-74
25. Halbert CH, Schwartz MD, Wenzel L, Narod S, Peshkin BN, Cella D, et al. Predictors of cognitive appraisals following genetic testing for BRCA1 and BRCA2 mutations J Behav Med 2004, 27(4):373-92
26. Braithawaite D, Emery J, Walter F, Toby A, Sutton S. Psychological impact of genetic counselling for familial cancer: A systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2004; 96, 122-33
27. Lerman C, Narod S, Schulman K, Hughes C, Gomez-Caminero A, Bonney G, et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. J Am Med Ass 1996; 275: 1885-92
28. Lodder L, Frets PG, Trijsburg RW, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Duivenvoorden HJ et al. Psychological impact of receiving a BRCA1/BRCA2 test result. Am J Med Genet 2001 98: 15-24
29. Lodder L, Frets PG, Trijsburg RW, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Seynaeve C, et al. 2002. One year follow-up of women opting for presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2: Emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery). Breast Cancer Res Treat 2002; 73: 97-112
30. Reichelt JG, Heimdal K, Moller P, Dahl AA. BRCA1 testing with definitive results: A prospective study of psychological distress in a large clinic-based sample. Fam Cancer 2004; 3: 21-28
31. Schwartz M, Peshkin B, Hughs C, Main D, Isaacs C, Lerman C. Impact of BRCA1/BRCA2 mutation testing on psychological distress in a clinic-based sample. J Clin Oncol 2002; 20: 514-20
32. van Roosmalen PFM, Stalmeier LCG, Verhoef JEHM, Hoekstra-Weebers JC, Oosterwijk N, Hoogerbrugge U et al. Impact of BRCA1/2 testing and disclosure of a positive result on women affected and unaffected with breast or ovarian cancer. Am J Med Genet 2004; 124A: 346-55
33. Watson M, Foster C, Eeles R, Eccles D, Ashley S, Davidson R et al. Psychosocial Study Collaborators. Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre cohort. Br J Cancer 2004; 91: 1787-94
34. Aktan-Collan K, Mecklin JP, Jarvinen H, Nystrom-Lahti M, Peltomaki P, Soderling I et al. (2000). Predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: Uptake and long-term satisfaction. Int J Cancer 89: 44-50
35. Claes E, Denayer L, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Legius E. Predictive testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: Motivation, illness representation and short-term psychological impact. Patient Educ Couns 2004; 55: 265-74
36. Meiser B, Collins V, Warren R, Gaff C, St John DJ, Young MA, et al. Psychological impact of genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer. Clin Genet 2004; 66: 502–11
37. Codori A-M, Zawacki KL, Petersen GM, Miglioretti DL, Bacon JA, Trimbath JD et al. Genetic testing form hereditary colorectal cancer in children: Long –term psychological effects. Am J Med Genet 2003, 116A:117-28
38. Michie S, Bobrow M, Marteau TM. Predictive genetic testing in children and adults: a study of emotional impact. J Med Genet 2001, 38: 519-26
39. Olivera H. Efectos de la adherencia a la recomendación de cirugía profiláctica para la prevención del cáncer de mama y ovario en mujeres participantes en consejo genético oncológico. Informe Investigación Diploma de Estudios Avanzados. Programa de Doctorado Psicología Clínica Experimental. Universidad Complutense de Madrid 2004

40. Sanz R. Valoración de las consecuencias psicológicas del Consejo genético Oncológico a medio y largo plazo. Informe Investigación Diploma de Estudios Avanzados. Programa de Doctorado Psicología Clínica Experimental. Universidad Complutense de Madrid 2005
41. Murakami YE, Okamura H, Sugano K, Yoshida T, Kazuma K, Akechi T et al. Psychological distress after disclosure of genetic test results regarding hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. Cancer, 2004; 101(2):395-403
42. Lerman C, Hughes C, Croyle RT, Main D, Durham C, Snyder C, et al Prophylactic surgery decisions and surveillance practices one year following BRCA1/2 testing. Prev Med 2000; 31(1):75-80
43. Michie S, Weinman J, Millar J, Collins V, Halliday J, Marteau TM. Predictive genetic testing: High risk expectations in the face of low risk information J Behav Med 2002; 25: 33-50
44. Michie S, Smith JA, Señor V, Marteau TM. Understanding why negative genetic test results sometimes fail to reassure. Am J Med Genet 2003; 119A: 340-7
45. Claes E, Evers-Kiebooms G, Boogaers A, Decruyenaere M, Denayer L, Legius E. Communication with close and distant relatives in the context of genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer in cancer patients. Am J Med Genet 2003; 116A:11-9
46. Segal J, Esplen MJ, Toner B, Baedorf S, Narod S, Butler K. An investigation of the disclosure process and support needs of BRCA1 and BRCA2 carriers. Am J Med Genet 2004; 125: 267-72
47. Hughes C, Lerman C, Schwartz M, Peshkin BN, Wenzel L, Narod S, et al. All in the family: evaluation of the process and content of sisters' communication about BRCA1 and BRCA2 genetic test results Am J Med Genet 2002; 15: 107(2):143-50
48. Bluman LG, Rimer BK, Regan SK, Lancaster J, Clark S, Bostelmann N et al. Attitudes, knowledge, risk perceptions and decision-making among women with breast and/or ovarian cancer considering testing for BRCA1 and BRCA2 and their spouses. Psychooncology 2003; 12: 410-27
49. Raveis VH, Pretter S. Existencial plight of adult daughters following their mother's breast cancer diagnosis. Psychooncology 2005; 14: 49-60
50. Tercyak KP, Peshkin BN, Streisand R, Lerman C. Psychological issues among children of hereditary breast cancer gene (BCR1/2) testing participants. Psychooncology 2001; 10: 336-46
51. Keen R, Arden-Jones A, Eeles R. We are talking, but are they listening? Communication patterns in families with a history of breast/ovarian cancer (HBOC). Psychooncology 2004; 13: 335-45
52. Hopwood P, Lee A, Shenton A, Baildam A, Brain A, Lalloo F et al A. Clinical follow-up after bilateral risk reducing ("prophylactic") mastectomy: mental health and body image outcomes. Psychooncology 2000; 9: 462-72
53. Frost MH, Staid DJ, Sellers TA, Sleazy JM, Arnold PG, Woods JE, et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. JAMA 2000; 284(3):319-24
54. Brandberg Y, Arver B, Lindblom A, Sandelin K, Wickman M, Hall P. Preoperative psychological reactions and quality of life among women with an increased risk of breast cancer who are considering a prophylactic mastectomy. Eur J Cancer 2004; 40: 365-74
55. Metcalfe KA, Esplen MJ, Goel V, Narod SA. Psychosocial functioning in women who have undergone bilateral prophylactic mastectomy. Psychooncology 2004; 13: 14-25
56. Hatcher MB, Fallowfield LJ. A qualitative study at the psychosocial implications of bilateral prophylactic mastectomy. Breast 2003; 0: 1-9
57. Richards DH. A post-hysterectomy syndrome. Lancet 1974; 2: 983-5
58. Fry AS, Busby-Earle C, Rush R, Cull A. Prophylactic oophorectomy versus screening: psychosocial outcomes in women at increased risk of ovarian cancer. Psychooncology 2001, 10: 231-41
59. Lobb E, Meiser B. Genetic counseling and prophylactic surgery in women from families with hereditary breast or ovarian cancer. Lancet 2004; 263: 1841-2
60. Tiller K, Meiser B, Gould L, Tucker K, Dudding T, Franklin J, Friedlander M, Andrews L. Knowledge of risk management strategies, and information and risk management references of women at increased risk for ovarian cancer Psychooncology 2005;14: 249–61

61. Hallowell N. A qualitative study of the information needs of high-risk women undergoing prophylactic oophorectomy. Psychooncology 2000; 9: 486-95

62. Lloyd SM, Watson M, OAke G, Sacks N, Query Della Rovere U, Gui G. Understanding the experience of prophylactic bilateral mastectomy; a qualitative study of ten women. Psychooncology 2000, 9: 473-85

63. Cruzado JA, Sanz R, Olivera H, Pérez Segura P. Evaluación e intervención psicológica en consejo genético oncológico. Rev Psicol Univ Tarracon 2003; 25: (1-2): 59-72

64. Matthews AK, Branderburg DL, Cummings S, Olopade OI. Incorporing psychological counselor in a cancer risk assessment program: necessity, acceptability, and potential roles. J Genet Couns 2002; 11: 51-64

COMUNICACIÓN

Francisco Luis Gil Moncayo
Unidad de Psico-Oncología
Hospital Duran i Reynals (ICO). Barcelona

CONSEJO GENÉTICO EN ONCOLOGÍA: ASPECTOS PSICOLÓGICOS

Las unidades de consejo genético proveen al paciente de una estimación de riesgo personal o familiar, ejercen una labor educativa, facilitan la prueba o test genético, ofrecen una labor de counselling pre y post-test, dan recomendaciones en el manejo de riesgo de desarrollar la enfermedad ajustada a las necesidades del paciente y ofrecen al paciente apoyo psicológico cuando es necesario[1,2,3,4,5,6]. Esta necesidad de una atención especializada en Consejo Genético, se ha visto reflejada en la creación de nuevas unidades de Consejo Genético a nivel estatal, apoyados por los planes de atención oncológica que se están desarollando en nuestro país[7].

Avances en genética molecular han abierto la posibilidad de detectar mutaciones genéticas que predisponen a desarrollar cáncer[8,9]. En España, la Unidad de Consejo Genético del Institut Català d'Oncología ha sido pionera en el estudio de familias con riesgo genético de cáncer de mama-ovario y colorrectal[10]. Las personas que pertenecen a estos grupos de riesgo de desarrollar la enfermedad afrontan decisiones difíciles en relación a su participación en estudios genéticos y en la realización de medidas preventivas o profilácticas. No obstante, la literatura nos señala en este grupo de personas una intención y actitud positiva *a priori* de participar en estudios genéticos de determinación de mutaciones asociadas a riesgo de cáncer[11,12].

Las personas en riesgo hereditario de cáncer difieren en la búsqueda de información sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad, en su participación en programas de determinación de mutaciones genéticas asociadas a cáncer y en la adherencia a medidas de seguimiento. Watson et al señalan cómo tan sólo un 41% de familiares de dos familias con alto riesgo aceptaron realizar

un test genético para cáncer de mama y ovario (test genético BRCA1)[13]. De igual manera, en USA, Lerman et al recogen una participación del 58% (test genético BRCA1) en once familias en riesgo[14]. Entre los factores que facilitan o dificultan la asistencia a clínicas o unidades de consejo genético (UCG) cabe señalar el estado de salud de la persona[15,16], ya que su participación dependerá si el estado de salud que presenta es saludable o no. Otro factor importante a considerar de cara a la aceptación del familiar en riesgo de participar en un estudio genético es el tiempo de que disponga el profesional para la comunicación de información del riesgo que posee de desarrollar la enfermedad[17], así como las medidas de seguimiento y profilácticas que tiene el paciente a su alcance.

Una vez informado el paciente del riesgo que tiene de desarrollar la enfermedad, el siguiente paso es informarle de las medidas de seguimiento y profilácticas de las que disponemos. No obstante, la presencia de ansiedad, la sobrestimación de riesgo de desarrollar la enfermedad asociada a estos estados de ansiedad señalados y la no percepción de control sobre su propia salud, puede llegar a afectar la adherencia a las medidas de seguimiento ofrecidas por el profesional[18]. Los modelos teóricos que la mayoría de los estudios utilizan para explicar la participación en programas de detección o en la adherencia a medidas de seguimiento son: el modelo de creencias de salud[19] y el modelo de autorregulación de la representación de la enfermedad [20,21].

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN CONSEJO GENÉTICO

Los profesionales de las Unidades de Consejo Genético, médico o enfermera, desde el primer encuentro con el paciente con cáncer o familiar en riesgo, pone en marcha una serie de estrategias generales, modificadas para cada tipo de paciente, y una serie de técnicas específicas que facilitan al paciente o familiar afrontar las situaciones difíciles, tanto a nivel individual o familiar, que conlleva el proceso del estudio genético.

ESTRATEGIAS GENERALES ADAPTADAS A LA EXPERIENCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO

La relación profesional-paciente, requiere por parte del primero de la capacidad de empatizar con la experiencia concreta que éste último está viviendo[22].

La historia que el paciente o familiar ha autoverbalizado sobre sí mismo cambia en el momento de la notificación de un resultado positivo en Consejo Genético. En muchos casos, la intervención psicoterapéutica es necesaria, adaptándose a las peculiaridades de una intervención en crisis. Es decir, está limitada en el tiempo, se centra en los problemas de aquí y ahora suscitados por la notificación de los resultados, siendo la meta la de ayudar a la persona a volver a un nivel de

equilibrio previo con la mayor rapidez posible. Así mismo, por las implicaciones familiares que los resultados de un estudio genético tiene, esta situación de crisis puede observarse también en otros miembros de la familia, una vez éste notifique los resultados al resto de los miembros de la familia. Cada una de estas situaciones va a requerir por parte del profesional de una actitud empática.

El objetivo final es poder conseguir una alianza terapéutica, entendida ésta como una relación interpersonal basada en la empatía, confianza y calidez afectiva con un objetivo de ayuda[22].

TÉCNICAS ESPECÍFICAS

La situación clínica que se presenta en Consejo Genético requiere del manejo de técnicas específicas, por parte del profesional, que facilite una buena alianza terapéutica y una toma de decisión informada, respecto a la realización del estudio genético.

Partiendo siempre de una intervención no directiva y centrada en las necesidades del paciente, son necesarias desarrollar la siguientes técnicas:

Facilitar a la persona hablar de sus sentimientos

En ocasiones pensamos erróneamente que cuanta más información tiene el paciente, mejor se siente. Si embargo no siempre es así. La expresión emocional ayuda a procesar y moderar la relación entre ideas intrusivas sobre riesgo de cáncer y estrés[23]. Si partimos de una intervención centrada en el paciente, lo primero que debemos hacer es que nos exprese sus sentimientos y preocupaciones, con el fin de que podamos empatizar con ellos y aliviarlos. Para poder lograr esta expresión emocional, es necesario partir de una relación de aceptación incondicional, en la que no enjuiciemos al paciente, creando un contexto terapéuticamente seguro y en el cual el paciente pueda expresar cualquier sentimiento, duda o preocupación. Es importante recordar al paciente que no existe preguntas absurdas o desacertadas, que si algo le preocupa, debe expresarlo o preguntarlo. Una actitud empática, los silencios y la escucha activa ayuda a que el paciente siga hablando y se siente mejor.

Percepción de control

La incertidumbre y la percepción de amenaza son los dos sentimientos mas frecuentes, no sólo en Consejo Genético, sino en Medicina en general. Mantener un adecuado control sobre el posible riesgo de cáncer, a través de la información de medidas preventivas y profilácticas, ayuda al familiar en riesgo hereditario de cáncer a reducir los sentimientos de ansiedad y depresivos, aliviando así mismo los sentimientos de culpa en el proband. Así mismo, una revisión realista de la situación actual y del riesgo familiar de cáncer ayudará a no anticipar situaciones futuras que puede no llegar. Con todo ello, lo que vamos a lograr es un mayor sentido de competencia personal, que va unido a una mayor sensación de control.

Algunas de las estrategias que ayudan al autocontrol son:

- Favorecer la expresión de los miedos y los sentimientos en relación al riesgo familiar de cáncer ayuda a reducir su intensidad y a potenciar el autodominio del paciente.
- Animar a los pacientes a preguntar e informarse sobre su situación de riesgo de cáncer y las medidas preventivas y de reducción de riesgo disponibles.
- Recomendar o indicar el uso de técnicas de control de ansiedad, como la relajación, meditación o autohipnosis.

Identidad y autoimagen

La identidad según su genero, hombre o mujer, y su autoimagen de una persona incluye su imagen corporal, valores y creencias. Las recomendaciones o medidas preventivas y profilácticas deben considerar estos aspectos.

Cabe añadir, que partiendo del modelo teórico de la Disonancia Cognitiva [24], podríamos explicar cómo es frecuente que los candidatos a estudio genético sobrestime su capacidad de afrontamiento una vez obtenga los resultados del estudio genético o hayan realizado una cirugía de reducción de riesgo (por ejemplo, mastectomía profiláctica), y minimice el posible daño o impacto que puede conllevar sobre su integridad[25]. Por ello, es imprescindible una evaluación psicológica pre-notificación de los resultados, con el fin de asegurar que se ha realizado una adecuada toma de decisión informada y compartida con el candidato a estudio sobre los beneficios y posibles costes emocionales y sociales del estudio genético. Además, lograremos una mayor integración en el candidato de lo que el resultado del estudio genético puede conllevar sobre la imagen e identidad de sí mismo.

Familia

La posible notificación de un resultado positivo en un test genético, aunque no tenga una equiparación igual a tener una enfermedad, es decir, cáncer, puede llegar a suponer una fuerza desestabilizadora en cualquier grupo familiar. El apoyo, la cohesión y clima familiar ayudará a poder integrar esta sensación de amenaza y a realizar las medidas de seguimiento, preventivas o profilácticas necesarias. Así, es necesario considerar este aspecto dentro del proceso del estudio genético, como elemento facilitador.

Por otro lado, el proband, paciente con cáncer con resultado positivo en el estudio genético realizado, debe afrontar la difícil tarea de comunicar al resto de familiares los resultados de dicho estudio. Daly et al (2001) realizan una adecuada estrategia o protocolo para poder ser utilizado por el proband, para que éste, de una manera efectiva, pueda comunicar la información sobre riesgo genético a su familia[26]. Para ello utiliza y adapta el protocolo SPIKES de Robert Buckman[27].

Este protocolo aborda las importantes preguntas de qué decir y cómo decirlo. Comprende seis pasos:

Paso 1: Inicio

- Identificar qué familiares se pueden beneficiar de realizar un estudio genético.
- Elegir un adecuado momento y lugar.

Paso 2: ¿Qué saben los miembros de la familia?

- ¿Quiénes son los familiares que conocen que usted ha realizado un estudio genético?
- ¿Los familiares reconocen que riesgo de cáncer poseen?

Paso 3: ¿Qué quieren saber?

- ¿Qué miembros de la familia están interesados en conocer su riesgo de cáncer?
- Ofrézcale el recurso de poder asistir a una Unidad de Consejo Genético para conocer su riesgo de cáncer.

Paso 4: Compartir la información recibida sobre los resultados del estudio genético

- Informe del significado de los resultados de su estudio genético.
- Hable sobre quiénes dentro de la familia pueden ser portadores de una mutación genética.
- Utilice los materiales que le sean necesarios para poder dar toda la información posible.

Paso 5: Atender a las reacciones emocionales

- Sea sensible a las posibles reacciones emocionales o sentimientos de su familiares.
- Mantenga una actitud de apoyo.
- Detecte cuándo es necesario una intervención más especializada (ejemplo, derivación a un psicooncólogo o psicólogo clínico).

Paso 6: Planificar y seguimiento

- Indique o derive a sus familiares a una Unidad de Consejo Genético.
- Comparta información bibliográfica y vídeos sobre riesgo genético de cáncer con la familia.

HABILIDADES O TÉCNICAS DE COMUNICACIÓN

La comunicación de malas noticias es un elemento crucial en la formación dentro de Oncología, y especialmente en Consejo Genético. Para ello, se requiere de unas habilidades o técnicas para

maximizar el nivel de competencia del profesional al menor coste emocional posible. A continuación, señalaremos las habilidades básicas y avanzadas de comunicación necesarias en el campo del Consejo Genético.

Los objetivos generales son:

- Explorar preocupaciones y estrategias de afrontamiento por parte del paciente
- Facilitar la expresión emocional del paciente y la comunicación con éste
- Favorecer la contención emocional por parte del profesional
- Transmitir comprensión y aliviar la afectación emocional del paciente

HABILIDADES BÁSICAS DE COMUNICACIÓN

Sus objetivos son:

- Favorecer la expresión de preocupaciones por parte del paciente
- Conocer la forma de cómo el paciente afronta una situación difícil

Como técnicas emplean:

- Uso de preguntas abiertas-cerradas: ¿Cómo se siente?, ¿Qué es lo que le preocupa?
- Escucha activa
- Uso del silencio
- Evitar interrumpir al paciente

HABILIDADES AVANZADAS DE COMUNICACIÓN

Sus objetivos son:

- Establecer una respuesta empática entre profesional y paciente
- Transmitir comprensión por parte del profesional
- Facilitar la información solicitada

Como técnicas emplean:

- Identificar qué emoción o estado emocional presenta el paciente: ¿Cómo se siente?, ¿Qué le preocupa?
- Explorar las razones de la demanda de información o de su estado emocional: ¿Por qué me hace usted esta pregunta?, ¿Qué le hace sentirse desanimado?

- Establecer una respuesta empática con la situación emocional que presenta el paciente y/o su demanda de información: Me hago cargo que es difícil para usted afrontar esta situación. Muchas personas tienen la misma reacción que usted ante situaciones similares a la suya.

TÉCNICAS DE FACILITACIÓN DE LA COMUNICACIÓN

Sus objetivos son:

- Promover la comunicación entre paciente y terapeuta
- Explorar el estado emocional del paciente
- Transmitir comprensión al paciente
- Ofrecer soporte o apoyo emocional al paciente

Como técnicas emplean:

EXPLORACIÓN

Objetivo: Conocer el estado emocional del paciente, sus preocupaciones y la percepción que tiene de la enfermedad (paciente con cáncer) o el riesgo de desarrollarla (familiares en riesgo).
Ejemplo: "¿Cómo le ha hecho sentirse la información que le he dado?"

REFLEXIÓN

Objetivo: Utilizar las mismas palabras del paciente en forma de "checking", con el fin de hacer reflexionar al paciente sobre lo que nos ha expresado.
Ejemplo:
Paciente: "El médico me dijo que la situación de la familia era preocupante"
Profesional: ¿Preocupante?

CLARIFICACIÓN

Objetivo: Clarificamos cuando le pedimos al paciente que precise o qué quiere decir con lo que ha manifestado.
Ejemplo: "¿Qué quiere decir usted con que no podrá soportar si el resultado del estudio genético es positivo?

VALIDACIÓN/NORMALIZACIÓN

Objetivo: Dejarle ver al paciente que sus preocupaciones o reacciones emocionales son normales, ya que muchas personas manifiestan el mismo temor, preocupación o respuesta emocional.

Ejemplo: "Muchos pacientes se sienten como usted tras conocer los resultados..."

EMPATIZAR

Objetivo: Empatizamos con el paciente a través de una corta frase en la cual reconocemos o apreciamos lo difícil o triste que debe ser para el paciente vivir o afrontar situaciones concretas.

Ejemplo:

"Qué difícil tuvo que ser ese momento para usted... (fallecimiento de la madre por cáncer).

"Suena terrible lo que me está contando..."

USO DEL SILENCIO

Objetivo: El uso del silencio es una forma de facilitación. El silencio es una técnica que facilita y posibilita al paciente a expresar sus emociones (llanto, por ejemplo), y a encontrar la palabra correcta para manifestar sus preocupaciones o emociones.

FACILITACIÓN

Objetivo: Es el uso de palabras o gestos que facilita que el paciente siga hablando. Esta técnica le da seguridad al paciente, por dos razones, por un lado el paciente se siente escuchado, y por otro lado, le damos feedback al paciente de que lo que nos está expresando es normal y lógico que le preocupe.

Ejemplo:

- Verbal: "sí", "de acuerdo", "Mmm", "siga".
- No verbal: postura atenta, sonrisa, contacto ocular, asentir con la cabeza.

RESUMEN

Objetivo: Es una técnica muy útil, ya que permite resumir lo hablado durante la visita, permitiendo al paciente conocer que usted le ha estado prestando atención.

Ejemplo: "Observo que lo que más le afecta es el riesgo que pueden tener sus hijos de haber adquirido la mutación..."

Así mismo, es importante evitar los siguientes errores:

- Uso de tecnicismos.
- Minimizar ("no se preocupe") o no atender a las preocupaciones del paciente.
- Dar consejo de manera prematura, sin comprender antes qué es lo que le preocupa al paciente.
- Interrumpir al paciente o desviar la conversación a otros aspectos no tan relevantes o importantes para el paciente.

A continuación se expone uno de los guiones que utilizo a nivel docente para ilustrar el uso de estas habilidades dentro de un contexto terapéutico en Consejo Genético:

GUIÓN

Contexto: Notificación de resultado positivo en el estudio genético BRCA.
Características: Mujer de 60 años, sana, con dos hijas de 35 y 30 años.
Antecedentes oncológicos: madre éxitus de cáncer mama, hermana diagnosticada de cáncer mama 45 (40), hermana 55 años con BRCA+.

MAL MANEJO

Setting o contexto: El médico está tras la mesa. Aparta la mirada del paciente cada vez que tiene que dar información o la paciente habla. No hay escucha activa, con frecuentes interrupciones.

M.: Bueno, hoy es la tercera visita que tenemos, y viene usted a conocer el resultado del estudio genético que hemos realizado con la extracción de sangre. El resultado ha sido positivo. SILENCIO – IMPACTO EMOCIONAL.
P.: ¡No!... Eso significa que tendré cáncer como mi hermana y mi madre. COMIENZA A LLORAR.

M.: Mire no se preocupe, no es momento ahora de ponerse nerviosa. Siempre cabe la posibilidad de que no llegue a desarrollar la enfermedad. VANALIZAR.
P.: Pero es que usted no me asegura de que esté libre de riesgo de desarrollar la enfermedad... INTERRUMPIR – DESVÍA LA MIRADA DEL PACIENTE.

M.: Ahora está usted muy nerviosa. Créame lo que debe hacer ahora es no pensar sobre ello y optar por una de las opciones de tratamiento que le voy a señalar.
P.: Pero si soy positiva, eso quiere decir que tengo más riesgo de tener cáncer... INTERRUMPIR.

M.: Claro, creo que ya lo expliqué antes de hacer el estudio genético. Le repito, no es momento de hablar de ello. Empecemos a hablar sobre lo que debe hacer ahora.
P.: SCHOCK EMOCIONAL. "La paciente se siente impactada, secándose las lágrimas, la mirada pérdida, dando la sensación de estar ausente."

M.: Usted debe decidir entre varias opciones del tratamiento, seguimiento, con visitas médicas, autoexploraciones o mamografías cada año, o bien, comenzar con tratamientos quimiopreventivos. También cabe la posibilidad de la cirugía profiláctica o de reducción de riesgo de desarrollar cáncer, es decir quitarles los pechos y ovarios antes de que pueda tener cáncer de mama o de ovario, ¿Entiende lo que le digo?
P.: ¿Cómo? No entiendo... INTERRUMPIR

M.: Mire veo que está usted muy nerviosa. Es mejor que pida otro día de visita y hablemos de todo ello.

BUEN MANEJO

Setting o contexto: No hay mesa entre la paciente y el médico. Hay una distancia de un metro entre paciente y médico. Mantiene una actitud de escucha activa, mirando a la paciente cuando habla o cuando ésta habla.

M.: Hola María, ¿Cómo se siente hoy? EXPLORACIÓN – PREGUNTA ABIERTA.
P.: Pues la verdad es que algo nerviosa.

M.: Me hago cargo que este momento no es fácil para usted, y todos nos encontraríamos algo nerviosos en estos momentos EMPATIZAR + NORMALIZAR-VALIDAR. Bien, como le comenté por teléfono tenemos el resultado del estudio genético. Los resultados son positivos. SILENCIO.
P.: ¡No!... Eso significa que tendré cáncer como mi hermana y mi madre. COMIENZA A LLORAR.

M.: PAUSA. LE ACERCA UN PAÑUELO A LA PACIENTE. DEJAMOS PASAR UNOS SEGUNDOS. ¿Cómo se siente? EXPLORACIÓN – PREGUNTA ABIERTA.
P.: ¿Cómo quiera que me sienta? No se puede hacer nada. ESCUCHA ACTIVA- FACILITACIÓN.

M.: Creo hacerme la idea lo difícil que debe ser estos momentos para usted. Pero perdóneme María, ¿Qué quiere decir con que no se puede hacer nada? EMPATIZAR + CLARIFICACIÓN.
P.: Pues está claro ¿no? Seguro que tendré cáncer como mi hermana y llegaré a morirme como mi madre.

M.: Bien, si le parece María podemos hablar de lo que supone para usted estos resultados.
P.: De acuerdo.

CONCLUSIÓN

El presente capítulo ha querido ser una guía para la mejora de las habilidades de comunicación de los profesionales en el área del Consejo Genético. Como sugiere la estructura del capítulo, la adquisición de habilidades de comunicación requiere un aprendizaje progresivo, desde las habilidades y estrategias más básicas a las más avanzadas para lograr un doble fin, proveer de información y transmitir comprensión y apoyo emocional al paciente o familiar en riesgo de cáncer.

RESUMEN

Los profesionales de las Unidades de Consejo Genético son los primeros referentes emocionales del paciente o familiar en riesgo.

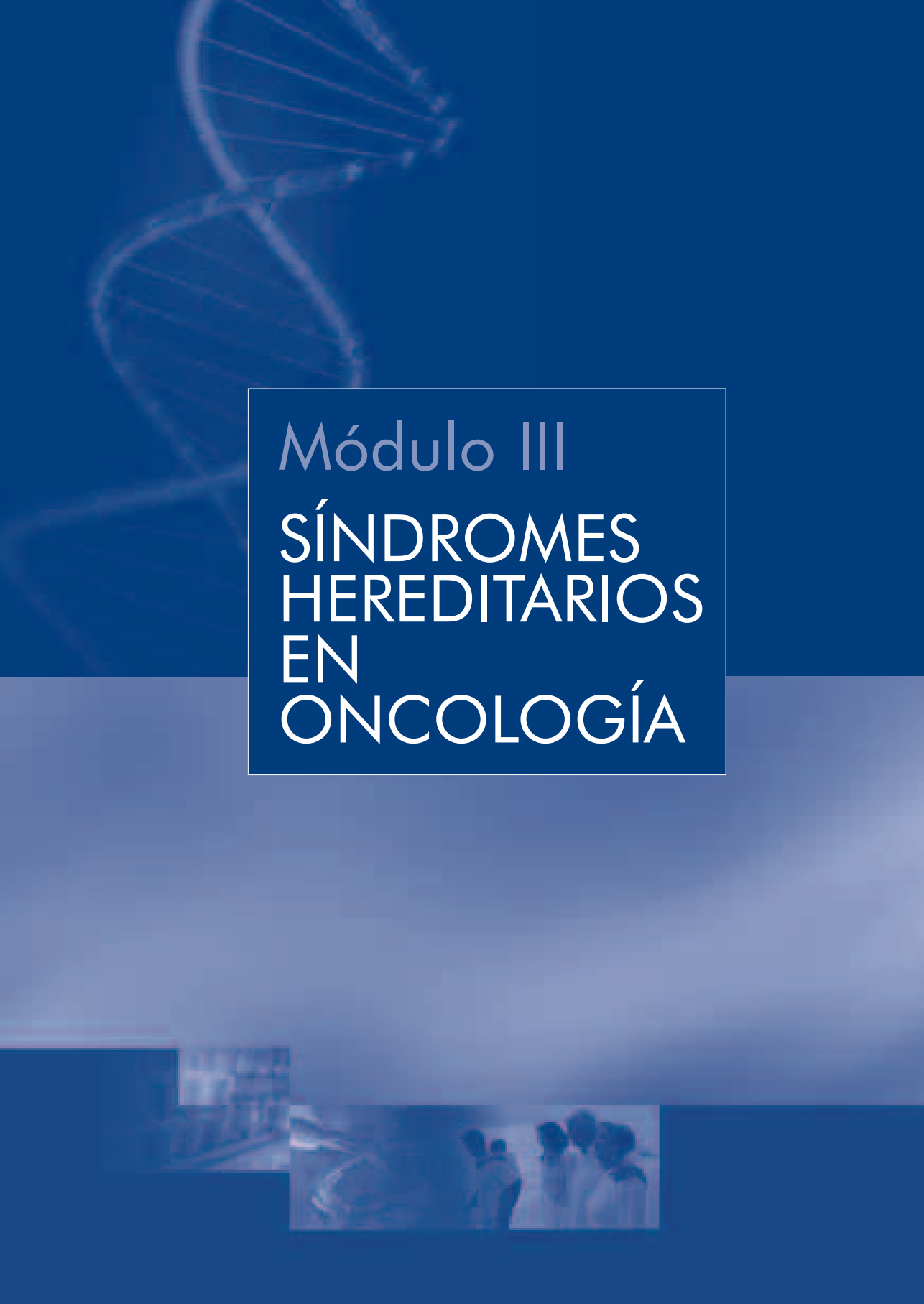
A la vez de estar capacitados para la detección y derivación de pacientes y familiares en riesgo de cáncer que presenten sintomatología ansiosa y depresiva severa o posibles trastornos mentales a psicooncólogos o psicólogos clínicos, deben ser capaces de establecer una alianza terapéutica empática con éstos.

Las principales habilidades o técnicas de facilitación de comunicación que deben adquirir estos profesionales son: explorar, uso del silencio, reflexionar, facilitar, normalizar o validar, empatizar, clarificar y resumir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gil F, Lianes P, Kash KM, Holland JC. Soporte psicológico, consejo genético y alto riesgo hereditario de cáncer. Oncología 1994; 17 (11): 463-8
2. Gil F, Lianes P, Kash KM, Arranz P, Holland JC. Riesgo de cáncer de mama hereditario y conductas preventivas. Neoplasia 1994; 11 (5): 182-4
3. Gil F. Hereditary breast cancer risk: factors associated with the decision to undergo BRCA1 testing. European Journal of Cancer Prevention 1996; 5: 488-90
4. Gil F, Kash KM. Grado de satisfacción alcanzado en mujeres con normal o alto riesgo hereditario de cáncer de mama. Participantes en un programa de detección precoz. Oncología 1996; 19 (11): 538-44
5. NH and MRC. Familial aspects of cancer: a guide to clinical practice National Health amd Medical Research Centre: Canberra, 1999
6. Gil F, Méndez I, Sirgo A, Llort G, Blanco I, Cortés-Funes H. Perception of breast cancer risk and surveillance behaviours of women with family history of breast cancer. Psycho-Oncology 2003; 12: 821-7
7. Plan Director de Oncología en Cataluña. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona 2001
8. Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., et al. A strong candidate for breast and ovarian cancer susceptibility gene, BRCA1. Science 1994; 266: 66-71
9. Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995; 378, 789-92
10. Llort, G., Muñoz, C.Y., Tuser, MP, Guillermo, I.B., Lluch, J.R., Bale, A.E., Franco, M.A. Low frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Spain. Hum Mutat 2002; 19 (3), 307
11. Lerman, C., Daly, M., Masny, A., Balshem, A. Attitudes about genetic testing for breast-ovarian cancer susceptibility. J Clin Oncol 1994; 12, 843-50

12. Watson, M., Murday, V., Lloyd, S., Ponder, B., Averill, D., Eeles, R. Genetic testing in breast/ovarian cancer (BRCA1) families. Lancet 1995; 346, 583
13. Watson, M., Lloyd, S. M., Eeles, R., Ponder, B., Easton, D., Seal, S., et al. Psychosocial impact of testing (by linkage) for the BRCA1 breast cancer gene: An investigation of two families in the research setting. Psycho-Oncology 1996;, 5(3), 233-9
14. Lerman, C., Schwartz, M., Lin, T.H., Hughes, C., Narod, S., Lynch, H.T. The influence of psychological distress on use of genetic testing for cancer risk. J Consult Clin Psychol 1997; 65, 414-20
15. Julian-Reynier, C., Eisinger, F., Vennin, P., et al. Attitudes towards cancer predictive testing and transmission of information to the family. Journal Medical Genetic 1996; 33, 731-6
16. Julian-Reynier, C., Eisinger, F., Chabal, F., et al. Cancer genetic clinics: why do women who already have cancer attend?. European Journal of Cancer 1998; 34, 1549-53
17. Julian-Reynier, C., Sobol, H., Sevilla, C., Noguès, C., Bourret, P., and The French Cancer Genetic Network. Uptake of hereditary breast/ovarian cancer genetic testing in a frech national sample of BRCA1 families. Psycho-Oncology 2000; 9, 504-10
18. Kash, K.M., Holland, J.C., Halper, M.S., Miller, D.G. Psychological distress and surveillance behaviours of women with a family history of breast cancer, Journal of the National Cancer Institute 1992; 8, 24-30
19. Aiken, LS., West, SG., Woodward, CK., Reno, RR. Health beliefs and compliance with mammography screening. Recommendations in asymptomatic women. Heatlh Psychology 1994; 13: 122-9
20. Kash, K,, Holland, J.C., Osborne, M.P., Miller, D.G. Psychological counseling strategies for women at risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 1995; 17, 73-9
21. Botkin JR, Croyle RT, Smith KR, et al. A model protocol for evaluating the behavioural and psychosocial effects of BRCA1 testing. Journal of the National Cancer Institute 1996; 88, 13, 872-81
22. Rodriguez B, Fernández A. La perspectiva integradora en la psicoterapia de paciente medicoquirúrgico. Acta Española de Psiquiatría 2005; 3, 81-6
23. Zakowski SG, Valdimarsdottir HB, Bovbjerg DH. Emotional expressivity and intrusive cognitions in women with family histories of breast cancer: application of a cognitive processing model. British Journal of Health Psychology 2001; 6, 2: 151-65
24. Festinger L (Ed.). Conflict, decision and dissonance. Stanford, CA: Stanford University Press, 1964
25. Grover S. The psychological dimension of informed consent: dissonance processes in genetic testing. Journal of Genetic Counseling 2003; 12, 5, 389-403
26. Daly MB, Barsevick A, Miller SM, Buckman R, Costalas J, Montgomery S, Bingler R. Communicating genetic test results to the family: a six-step, skills-building strategy. Family and Community Health 2001; 24, 3, 13-26
27. Buckman R. How to break bad news: a guide for health care professionals. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 1992



Módulo III

SÍNDROMES HEREDITARIOS EN ONCOLOGÍA



SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIO

SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIO: ASPECTOS MOLECULARES

Orland Díez Gibert
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona

Diversos estudios han estimado que entre un 5% y un 10% de todos los tumores de mama presentan un componente hereditario directamente relacionado con mutaciones germinales en genes de transmisión autosómica dominante. Un 15-20% adicional de individuos afectos presenta alguna forma de historia familiar de la enfermedad, aunque sin un patrón de herencia claro. En la actualidad, *BRCA1* y *BRCA2* son los genes de alta penetrancia que se asocian con una mayor proporción de casos de cáncer mama y ovario hereditario.

GENES *BRCA1* Y *BRCA2*

El estudio de familias con múltiples casos de cáncer de mama o de ovario mediante el análisis de ligamiento permitió la localización e identificación de dos genes de susceptibilidad de alta penetrancia: el gen *BRCA1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21) y aislado en 1994[1] en familias con cáncer de mama, y el gen BRCA2, localizado en el cromosoma 13 (13q12) y caracterizado un año después, en familias con casos de cáncer de mama masculino y sin ligamiento a 17q[2].

El gen *BRCA1* es un gen de gran tamaño. Su secuencia de 5.592 nucleótidos, repartidos en 24 exones (dos de los cuales no se traducen), se extiende a lo largo de 100 kb de ADN genómico (Figura 1). El mRNA transcrito es de 7,8 kb, abunda en numerosos tejidos, entre ellos mama y

Figura 1. Estructura del gen *BRCA1* y mutaciones y variantes genéticas detectadas en familias españolas con cáncer de mama hereditario

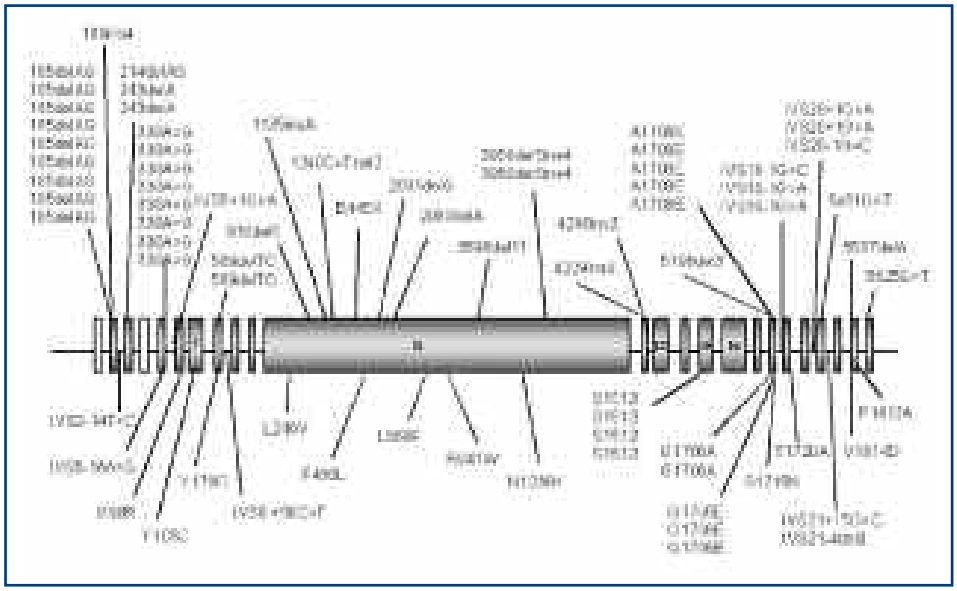
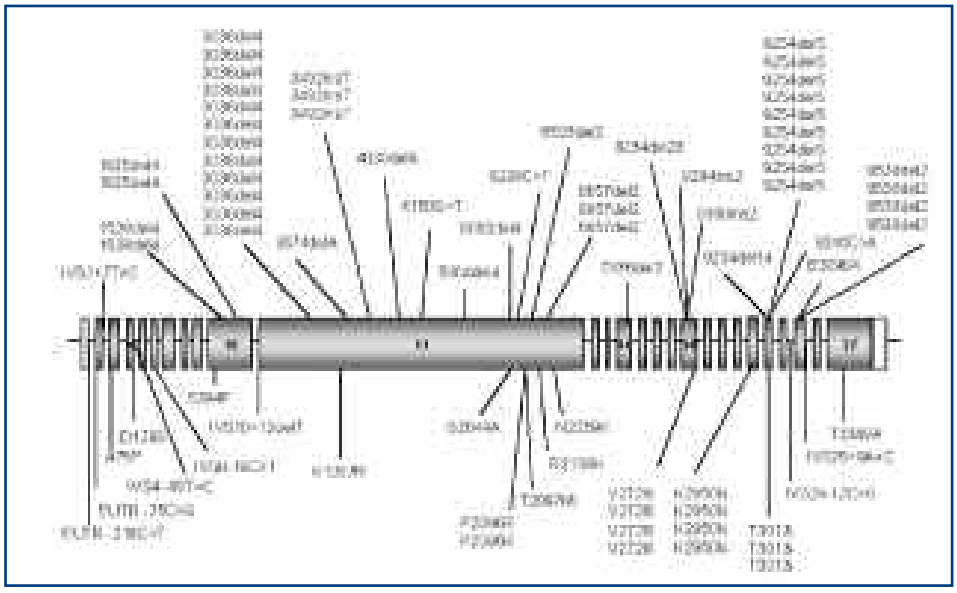


Figura 2. Estructura del gen *BRCA2* y mutaciones y variantes genéticas detectadas en familias españolas con cáncer de mama hereditario



ovario, y se traduce a una proteína de 1.863 aminoácidos. El gen *BRCA2* es aún mayor. Se compone de 11.385 nucleótidos, distribuidos en 27 exones, el primero de los cuales no se traduce, a lo largo de unas 70 kb de ADN genómico (Figura 2). El transcrito, de unas 12 kb, se halla presente en mama, placenta, testículo, ovario y timo. La proteína tiene 3.418 aminoácidos.

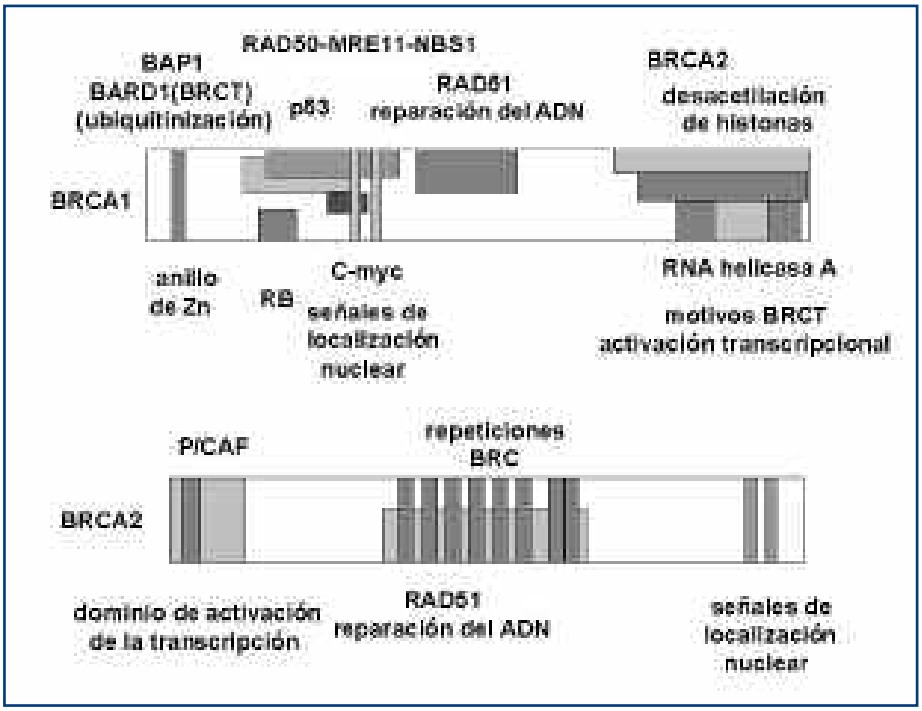
FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS BRCA1 Y BRCA2

Las proteínas de ambos genes muestran escasa homología entre sí y con otras proteínas conocidas. BRCA1 presenta en el extremo N-terminal una región altamente conservada en dedo de zinc. Este tipo de secuencias facilita las interacciones de proteínas con el ADN y de proteínas entre sí. De esta forma, la proteína BRCA1 interacciona con el mismo motivo de la proteína BARD1. Ambas comparten también la estructura BRCT, secuencia conservada filogenéticamente y presente en proteínas involucradas en la reparación del ADN y en la regulación del ciclo celular.

La proteína BRCA1 contiene señales de localización nuclear, es capaz de fosforilarse e interacciona con RAD51 (proteína clave en la recombinación homóloga y la reparación de roturas de doble cadena del ADN), así como con p53, RB y c-Myc. Participa además en distintas formas de reparación del ADN, actuando junto al complejo multiproteico RAD50-MRE11-NBS1. El extremo C-terminal de BRCA1 interacciona con diversas proteínas, entre ellas BRCA2, y contiene el dominio BRCT, con capacidad de activar la transcripción de otros genes. Uno de ellos es el de la proteína p21, un potente supresor del crecimiento en el punto G1/S del ciclo celular. Es probable que estas proteínas estén implicadas en diversos procesos celulares, algunos de ellos relacionados con la etiología del cáncer de mama y de ovario, y BRCA1 parece desempeñar un papel crucial en la reparación del ADN y actuar en múltiples procesos[3,4] (Figura 3).

La proteína BRCA2 no posee motivos reconocibles ni relación aparente con BRCA1. Sin embargo, se observan similitudes funcionales que sugieren una asociación entre las mutaciones en ambos genes y el cáncer de mama y ovario hereditario. BRCA2 se localiza en el núcleo y contiene residuos fosforilables. Presenta además ocho copias de una secuencia de 30 a 80 aminoácidos (repeticiones BCR) en el exón 11 del gen, de función poco conocida. Interacciona con RAD51 y, a través de su mutua asociación con esta proteína, BRCA1 y BRCA2 actúan juntas en lugares de síntesis de ADN, una vez éste ha sido dañado. BRCA2 está implicada en la reparación del ADN regulando la actividad de RAD51. Presenta además dominios de activación transcripcional y posee actividad acetiladora de histonas, lo que reafirma su participación en la reparación de ADN y la transcripción de RNA. Adicionalmente, podría estar involucrada en otros procesos celulares[5].

Figura 3. Estructura y motivos funcionales de las proteínas BRCA1 y BRCA2. Se muestran algunas de las estructuras y localización de las funciones de las proteínas BRCA1 y BRCA2 y proteínas con las que interaccionan o colaboran



La transcripción de *BRCA1* y *BRCA2* es máxima en la fase G1 tardía del ciclo celular y permanece elevada durante la fase S, indicando su participación en la síntesis de ADN. La síntesis de mRNA de ambos genes es inducida por estrógenos. Sin embargo, se ha observado que *BRCA1* reprime el estímulo de proliferación y diferenciación hormonal a través del receptor de estrógenos y otras proteínas, por lo que la pérdida de su función puede contribuir a la tumorigénesis. Las proteínas BRCA1 y BRCA2 se expresan en la mayoría de tejidos y células analizados, lo que sugiere que la especificidad fenotípica patológica que manifiestan, restringida al tejido mamario y ovárico, no está determinada por el patrón de expresión.

Para estudiar la función de ambos genes, se han generado ratones knock out. Los animales mueren en etapas tempranas de la embriogénesis por falta de proliferación celular y las células no se recuperan del daño producido por radiación, al presentar reparación defectuosa del ADN. En el caso de *Brca2*, se observa hipersusceptibilidad a la radiación y a radiomiméticos[6]. Por ahora se desconocen

las implicaciones de este fenómeno en humanos sometidos a mamografías y otros tratamientos. El embrión puede recuperarse parcialmente (vive unos días más) cuando también carece de expresión de p53, lo que sugiere que la ausencia de apoptosis debida a p53 permite la acumulación de alteraciones durante un cierto tiempo, hasta que son excesivas para la viabilidad celular.

Estos y otros hallazgos sugieren que ambas proteínas actúan en las vías de reparación del ADN y su inactivación mediante mutación origina inestabilidad genética, provocando indirectamente la aparición del tumor por acumulación de mutaciones en otros genes, reguladores directos del ciclo celular. Debido a sus funciones de mantenimiento de la integridad del genoma *(caretaker), BRCA1* y *BRCA2* se consideran genes supresores de tumores. La frecuente pérdida del alelo sano correspondiente en los tumores de mama y ovario de portadoras de mutaciones o la supresión del crecimiento tras la sobrexpresión de BRCA1, similar a la observada con otros conocidos genes supresores, como p53 o RB, reafirma esta hipótesis.

Aunque no suelen aparecer mutaciones en ambos genes en el cáncer de mama esporádico, sí se ha observado una menor expresión de *BRCA1* y se han sugerido otros mecanismos de control de la expresión y de su inactivación, como la metilación de secuencias promotoras del gen o la ubiquitinización de la proteína.

En definitiva, tanto BRCA1 como BRCA2 son miembros de una compleja red de proteínas asociadas en múltiples funciones, como regulación de la transcripción, remodelado de la cromatina, control del ciclo celular, regulación de centrosomas, inducción de la apoptosis, ubiquitinización y degradación proteica, etc.

ANÁLISIS MOLECULAR DE *BRCA1* Y *BRCA2*

El análisis molecular de los genes *BRCA1* y *BRCA2* es de gran laboriosidad debido a su gran tamaño y a la enorme variedad de mutaciones posibles, localizadas en cualquier zona del gen. Al tratarse de mutaciones germinales, presentes en cualquier célula nucleada del organismo, puede obtenerse ADN a partir de linfocitos de sangre periférica para su estudio. El análisis puede iniciarse por aquellos fragmentos que contengan una mayor frecuencia de alteraciones o mutaciones recurrentes conocidas, pero si no se detectan dichas mutaciones, para llegar a un correcto diagnóstico genético debe proseguirse el estudio de la secuencia completa de ambos genes.

Las técnicas empleadas deben ser diversas y con una capacidad de detección elevada. Existe una gran variedad de técnicas con las que se realiza un cribado de los distintos segmentos (exones o

partes de exones) en los que se fragmenta la secuencia de cada gen para su análisis. Algunas son de gran sencillez, pero con una capacidad de detección limitada (análisis de polimorfismos de conformación de ADN de cadena simple: SSCP), otras poseen una capacidad de detección casi total, pero son más complejas (análisis en gradiente de desnaturalización: DGGE o TGGE) y otras son automatizadas (cromatografía de alta resolución: dHPLC). La secuenciación constituye el paso definitivo para caracterizar la mutación en los casos identificados en el cribado preliminar, pero puede ser también la técnica inicial, aunque su uso es largo y costoso. La capacidad de detección de la secuenciación es máxima para pequeñas variaciones de la secuencia, pero no es útil para el hallazgo de grandes alteraciones o reordenamientos de secuencias genómicas, por lo que el estudio debe complementarse con técnicas de otro tipo, como la hibridación con grupos de sondas específicas para el análisis del número de copias de cada fragmento del gen.

MUTACIONES EN *BRCA1* Y *BRCA2*

Se han registrado más de mil mutaciones distintas tanto en *BRCA1* como en *BRCA2*[7]. Exceptuando un pequeño grupo de mutaciones recurrentes, la mayoría son específicas de cada familia. Más del 70% de las mutaciones en ambos genes son pequeñas inserciones o deleciones, que provocan un cambio en el marco de lectura de la secuencia de ADN, dando lugar a la aparición de un codón de parada prematuro, cuya consecuencia es el truncamiento de la proteína. En otras ocasiones puede alterarse el proceso de eliminación de intrones (*splicing*), causando la pérdida completa o parcial de exones o la inserción de secuencias intrónicas y generando un transcrito anormal con resultados parecidos. Se han descrito también grandes deleciones, duplicaciones o reordenamientos de la secuencia del gen, aunque en menor frecuencia, puesto que no pueden ser detectadas mediante las técnicas convencionales. Ambos genes, especialmente *BRCA1*, poseen una alta densidad de elementos repetitivos, como las secuencias *Alu* y otras, que participan en los reordenamientos a través de la recombinación homóloga y no homóloga de los cromosomas, y pueden causar la aparición de estas grandes alteraciones.

En los dos genes las mutaciones se distribuyen a lo largo de toda la secuencia (Figuras 1 y 2). Se ha observado en diversos estudios, aunque no en todos, que las mutaciones en 5′ de *BRCA1* parecen más asociadas a un incremento del riesgo de cáncer de ovario que las del extremo 3′. En *BRCA2* existe una región central (OCCR) que parece asociarse a una mayor proporción de cáncer de ovario respecto al de mama, comparada con otras zonas del gen.

En poblaciones humanas con una gran frecuencia de mutaciones debido a un alto grado de endogamia no se han identificado portadores de dos mutaciones en un mismo gen, aunque sí con

una mutación en cada gen en algunas familias con cáncer de mama y de ovario. Estos resultados sugieren una viabilidad muy reducida en los individuos homozigotos, que concuerda con la mortalidad embrionaria observada en ratones dobles portadores de mutación en *Brca1* o *Brca2*. Sin embargo, se han identificado algunos individuos con anemia de Fanconi o tumor de Wilms y portadores de dos mutaciones distintas en *BRCA2*.

También se han descrito en ambos genes numerosas sustituciones de nucleótidos que conducen a cambios de aminoácidos en la proteína. Dependiendo de sus características y localización estos cambios pueden o no alterar la función de la proteína y estar asociados a riesgo o ser poco relevantes. Para intentar averiguar su significado debe examinarse si se hallan ausentes o no en individuos de población sana, si los parientes con cáncer en una familia portan la variante (co-segregación con la enfermedad) y si se localizan en un dominio potencialmente crítico para la función proteica. Debe evaluarse además la similitud del nuevo aminoácido con el original y si se localiza en una zona de la proteína muy conservada durante la evolución filogenética, lo que indicaría su importancia funcional. Para ello se han diseñado programas informáticos que intentan predecir de forma teórica las consecuencias biológicas de dicho cambio. La demostración definitiva de su valor patológico puede obtenerse mediante estudios funcionales, en los que se observa si la proteína con la variante mantiene o no sus funciones en un medio celular. Sin embargo, la complejidad de este tipo de estudios impide su aplicación al diagnóstico rutinario.

Ambos genes presentan también numerosos polimorfismos, variaciones en la secuencia con una cierta frecuencia en la población general (≥1%) y no asociados a patología. Comparando sus frecuencias en casos y controles se ha sugerido que algunos de los polimorfismos comunes en *BRCA1* y *BRCA2* pueden asociarse a riesgos moderados de cáncer de mama o de ovario. Sin embargo, existen pocas evidencias consistentes.

FRECUENCIA DE LAS MUTACIONES EN *BRCA1* Y *BRCA2*

La complejidad y extrema laboriosidad del estudio de ambos genes y la escasa prevalencia de mutaciones en la población hacen inviables los análisis poblacionales. Por lo tanto, es necesaria la selección de individuos y familias en las que existe una probabilidad razonable de detectar una alteración. La frecuencia de detección en ambos genes depende del método usado para el análisis y de la probabilidad *a priori* del individuo analizado de ser portador, según sus antecedentes personales y familiares de cáncer y su origen étnico. Aunque los criterios de selección pueden variar, incluyen los indicios de riesgo de predisposición heredada: número de casos de cáncer de mama o de ovario en la familia, edad precoz de diagnóstico, presencia de cáncer de mama bilateral o masculino, etc.

En los estudios iniciales se observaron mutaciones en *BRCA1* en el 50% de las familias con cáncer de mama hereditario y en el 75% de las familias con cáncer de mama y ovario, mientras que las mutaciones en *BRCA2* aparecían en el 15-30% de familias con cáncer de mama y en una proporción desconocida de familias con cáncer de mama y ovario. Múltiples estudios posteriores con una selección de las familias menos sesgada hacia las de muy alto riesgo observaron una menor frecuencia de mutaciones.

Existen diversos estudios de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en familias españolas (Figuras 1 y 2). La mayor serie publicada consta de más 400 familias y 200 pacientes sin antecedentes familiares[8], analizadas con distintas técnicas. El porcentaje mayor de mutaciones apareció en familias con 3 o más casos de cáncer de mama o de ovario, oscilando entre 50-70%, según del número de afectos. La presencia de cáncer de ovario fue un indicador de probabilidad de mutación heredada, incluso en familias con pocas mujeres afectas. La proporción de mutaciones fue menor en familias sólo con neoplasias de mama, aunque aumentaba con el número de casos (10 y 17% en familias con 2 casos o 3 o más, respectivamente). Un alto porcentaje de familias con cáncer de mama masculino presentó mutaciones en *BRCA2* (59%). En las mujeres con cáncer de mama y sin antecedentes familiares, el porcentaje de mutaciones fue inferior al 5%, en concordancia con los resultados obtenidos en otros estudios realizados en mujeres diagnosticadas antes de los 35-45 años, en las que el porcentaje de portadoras de mutación es cercano al 10% o inferior. Estos resultados no difieren de los de otros países, aunque el porcentaje global parece algo más bajo. Existe una cierta especificidad poblacional, puesto que casi la mitad de las mutaciones halladas no se habían descrito con anterioridad o solamente en familias españolas.

Estos porcentajes son aproximados, puesto que no incluyen un gran número de variantes de significado incierto, algunas de las cuales pueden tener carácter patológico, y no todas las técnicas utilizadas presentaban una capacidad de detección similar. Por otra parte, no se estudiaron las grandes alteraciones genómicas, que según resultados preliminares pueden suponer hasta el 8% de anomalías en *BRCA1* y un porcentaje probablemente similar en *BRCA2*.

A pesar del extenso estudio, no se detectaron mutaciones en más de la mitad de las familias con riesgo alto o moderado. Estos resultados concuerdan con estimaciones epidemiológicas que sugieren que la mayoría de agregaciones familiares de cáncer de mama está causada por otros múltiples genes de susceptibilidad y de baja penetrancia, cada uno de los cuales contribuye con una parte del riesgo total.

MUTACIONES RECURRENTES O FUNDADORAS EN *BRCA1* Y *BRCA2*

Algunas mutaciones se observan repetidamente en familias no emparentadas y en ciertas poblaciones unas pocas mutaciones se presentan con una frecuencia inusualmente alta. Los análisis de haplotipos (conjunto de alelos o marcadores localizados en un mismo cromosoma en zonas cercanas y flanqueantes al gen de interés) han demostrado que, generalmente, las mutaciones recurrentes provienen de un único ancestro portador. Estas mutaciones "fundadoras" aparecen en individuos de una población pequeña y tras generaciones sucesivas con un cierto grado de endogamia, aumentan su presencia en la población, pasando a ser alteraciones altamente recurrentes o, incluso, características. Por ejemplo, la mutación 999del5 en *BRCA2* se halla en uno de cada 200 individuos y en la mayoría de familias con múltiples tumores de mama de Islandia y las mutaciones 185delAG y 5382insC en *BRCA1* y 6174delT en *BRCA2* son características de los judíos ashquenazíes. El 2% de dicha población es portador de una de ellas, asociada a su correspondiente haplotipo. La mutación 185delAG también se ha descrito en otros grupos de población judía, indicando un origen más antiguo, y es la más frecuente en el gen *BRCA1* y una de las mutaciones recurrentes en población española, debido a la presencia histórica de judíos en la península Ibérica. Otras mutaciones frecuentes en familias españolas son: 243delA y 330A>G en *BRCA1* y 3036del4 (común en Europa) y 9254del5 en *BRCA2*.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS MOLECULAR

El análisis de un individuo afecto es la vía más eficiente para determinar la presencia de una mutación en la familia. Una vez identificada una mutación claramente patológica, el análisis en otros familiares, afectos o no, es plenamente informativo. El hallazgo de la mutación permite mejorar la estimación del riesgo personal y tomar decisiones clínicas consecuentes. Esta estimación es siempre aproximada, puesto que existen factores modificadores genéticos, ambientales, de la historia reproductiva de la mujer, etc., capaces de alterar la predisposición de cada individuo, generando diferencias de expresividad y penetrancia (tipo de cáncer y probabilidad de desarrollarlo, respectivamente) entre portadores, incluso de una misma familia.

Si la mutación previamente hallada en el caso índice no se detecta en un familiar, se puede afirmar con certeza que éste no ha heredado la predisposición y no precisa de intervenciones médicas innecesarias, más allá de las medidas convencionales de prevención y detección precoz, debidas al riesgo poblacional. Tampoco persiste la posibilidad de transmisión a los hijos y desaparece la angustia personal.

Globalmente, aunque el porcentaje varía según el subgrupo de riesgo, en dos tercios de las familias estudiadas no se detecta ninguna mutación. Sin embargo, debe considerarse que la falta de detección no implica la ausencia de mutación y puede deberse a la incapacidad de las técnicas actuales para identificar a todas las alteraciones posibles. Es un resultado negativo no concluyente, que no aporta ninguna información útil. Por otra parte, el estudio se realiza solamente en un único individuo (probando) por cada familia. Suele escogerse el de mayor probabilidad de ser portador, siempre afecto y, a ser posible, el de mayor afectación y menor edad al diagnóstico. También debe tenerse en cuenta que la prevalencia del cáncer de mama en la población general es alta y, por lo tanto, en el seno de algunas familias con cáncer familiar existen mujeres con cáncer de mama esporádico, de causa no hereditaria (fenocopias), que en caso de ser elegidas para el análisis ofrecerán un resultado negativo. Por otra parte, puede tratarse de un síndrome hereditario, pero debido a una mutación en un gen no conocido aún. Podría tratarse de un gen de alta penetrancia o bien combinaciones de genes de baja penetrancia, que en colaboración y junto con factores ambientales causen un alto porcentaje de agregaciones familiares de cáncer de mama y de ovario.

OTROS GENES DE SUSCEPTIBILIDAD AL CÁNCER DE MAMA

En la actualidad, pocos son los genes conocidos claramente responsables del síndrome del cáncer de mama y ovario hereditario. Los genes *BRCA1* y *BRCA2* son los que se asocian a una mayor proporción de casos de cáncer de mama y a un 10% de los casos de cáncer de ovario. Ambos son genes de alta penetrancia, es decir, un porcentaje elevado de los individuos que han heredado una mutación padece la enfermedad a lo largo de su vida. Sin embargo, estudios epidemiológicos estiman que las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* causan tan sólo la mitad de los casos de cáncer de mama hereditario y un 2-4% del total de los casos[9].

La búsqueda de otros genes de susceptibilidad (BRCA3) ha resultado por ahora infructuosa. Una parte de los casos puede asociarse a síndromes infrecuentes, en los que el cáncer de mama sólo es uno de los componentes, debidos a mutaciones en otros genes de alta penetrancia: el gen *TP53*, mutado en pacientes con el síndrome de Li-Fraumeni, caracterizado por un aumento marcado de riesgo de cáncer de mama y otros (sarcomas, leucemias, tumores cerebrales, etc.), el gen *PTEN*, mutado en la mayoría de pacientes con el síndrome de Cowden, una infrecuente predisposición al cáncer de mama y de tiroides, además de alteraciones cutáneas características, o el gen *LKB1-STK11*, causante del síndrome de Peutz-Jeghers, asociado a poliposis y alteraciones mucocutáneas y un riesgo incrementado de cáncer de mama. Todos ellos presentan frecuencias poblacionales muy bajas y una contribución muy escasa al número de casos de cáncer de mama hereditario.

La participación de otros genes de penetrancia menor, como el gen *ATM* de la ataxia-telangiectasia, una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva, o el gen *CHEK2*, crucial en la reparación del ADN y el mantenimiento de la integridad del genoma y de la regulación del ciclo celular, es menos conocida. Se ha estimado que la frecuencia de portadores de mutaciones en *ATM* en la población puede ser hasta de un 1% y, ya que las portadoras heterozigotas de una mutación parecen tener un riesgo aumentado de cáncer de mama, el gen ATM podría ser responsable de una fracción de casos superior a la causada por los genes *BRCA1* o *BRCA2*, aunque esta asociación sigue siendo controvertida[10].

En familias con cáncer de mama y ovario sin mutaciones en *BRCA1* ni *BRCA2* se ha observado una mayor frecuencia de la mutación 1100delC de *CHEK2* que en controles sanos[11] y se calculó que duplicaba el riesgo de cáncer de mama. La frecuencia de esta mutación era aún mayor en familias con casos de cáncer de mama masculino o mama bilateral. Estudios realizados en distintas poblaciones, entre ellas la española, han mostrado una frecuencia extremadamente baja o nula de 1100delC. No obstante, los resultados globales indican que el gen *CHEK2* podría actuar como un gen de susceptibilidad al cáncer de mama de baja penetrancia.

RESUMEN

De un 5% a un 10% de los tumores de mama son debidos a mutaciones heredadas en genes de susceptibilidad. Por ahora, los principales genes conocidos son *BRCA1* y *BRCA2*. Se consideran genes supresores de tumores, ya que su inactivación bialélica origina inestabilidad genética, provocando la aparición del tumor.

Las proteínas correspondientes participan en la reparación del ADN y mantenimiento del genoma, así como en múltiples procesos (activación transcripcional, regulación del ciclo celular, apoptosis, etc.).

Se conocen centenares de mutaciones, que se asocian a un considerable aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama y de ovario. La mayoría son pequeñas inserciones o deleciones, pero se han descrito alteraciones del *splicing* y grandes reordenamientos.

En población española se han detectado mutaciones en la mitad de las familias con 3 o más tumores de mama y de ovario y en familias con cáncer de mama masculino (sólo en *BRCA2*). El porcentaje es menor en familias únicamente con tumores de mama (<25%).

Se estima que *BRCA1* y *BRCA2* causan tan sólo la mitad de los casos de cáncer de mama hereditario y se ha sugerido la participación de otros genes de penetrancia menor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miki Y, Svensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 266: 66-71
2. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995; 378: 789-92
3. Starita LM, Parvin JD. The multiple nuclear functions of BRCA1: transcription, ubiquitination and DNA repair. Curr Opin Cell Biol 2003; 15: 345-50
4. Welcsh PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. Hum Mol Genet 2001; 10 :705-13
5. Venkitaraman AR. Chromosome stability, DNA recombination and the BRCA2 tumour suppressor. Curr Op Cell Biol 2001; 13: 338-43
6. Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U, Lim DS, Regel E, Dinh C et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking Brca2. Nature 1997; 24; 386: 804-10
7. Breast Cancer Information Core (BIC): http: //www.nhgri.nih.gov/ Intramural_reserach / Lab_transfer/Bic/
8. Diez O, Osorio A, Duran M, Martínez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R 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 2003; 22: 301-12
9. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1998; 62: 676-89
10. Khanna KK, Chenevix-Trench G. ATM and genome maintenance: defining its role in breast cancer susceptibility. J Mam Gland Biol Neopl 2004; 9: 245-59
11. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. Nat Genet 2002; 31: 55-9

SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIO: ASPECTOS CLÍNICOS

Mark Robson, M.D.
Clinical Genetics and Breast Cancer Medicine Services
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York. USA

INTRODUCCIÓN

Poco más de diez años han transcurrido desde que las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 fueron identificadas como las causas más frecuentes de cáncer de mama hereditario (CMH). Los primeros estudios de ligamiento (linkage) de familias evaluadas sobre la base de presentar múltiples casos (4 o más) de cáncer de mama de inicio precoz (con o sin existencia de cáncer de mama en varones o de cáncer de ovario) indicaron que aproximadamente el 87% estaban asociados a uno de estos dos genes[1]. El ligamiento (linkage) con BRCA1 y BRCA2 fue confirmado en un 65% de las familias con cáncer de mama aislado, así como en un 95% de las familias con cáncer de mama y ovario. A pesar de que las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 son las causas más frecuentes de cáncer de mama hereditario, es importante recordar que una proporción significativa de familias con una aparente predisposición autosómica dominante no puede explicarse mediante la alteración en estos genes. A pesar de que las mutaciones BRCA –que no son detectadas con la tecnología actual– posiblemente aparezcan en algunas de estas familias, también de ello pueden ser responsables las mutaciones en otros genes (como P53, STK11, PTEN, ATM). Un gen que ha recibido mucha atención recientemente es *CHK2* (también conocido como CHEK2) que fue identificado por primera vez en familias Li-Fraumeni sin mutaciones p53. Una mutación especifica del CHK2, 1100delC, se ha detectado de forma recurrente en familias con cáncer de mama, especialmente en Europa Occidental, y se asocia con un riesgo 2,3 veces

superior de padecer cáncer de mama [2]. La prevalencia de esta mutación tiene grandes variaciones entre países, y su importancia es limitada en algunos grupos, como los Ashkenazi. Sin embargo, otras mutaciones CHEK2 pueden ser relevantes. Por ejemplo, una mutación específica CHEK2 (S428F) fue identificada en casi un 3% de sujetos Ashkenazi con cáncer de mama no seleccionados por historia familiar, y fue asociada con una casi duplicación del riesgo de cáncer de mama [3]. La existencia de éste y otros alelos deberá tenerse en cuenta a la hora de evaluar familias con múltiples casos de cáncer de mama.

A pesar de que se conocen otros genes como causantes del cáncer de mama hereditario, la mayor parte de los estudios que evalúan las estrategias de manejo clínico se han centrado en mujeres con mutaciones en BRCA1 o BRCA2. En la década transcurrida desde que fueron descubiertos, muchas publicaciones han descrito la epidemiología genética de dichos genes, las funciones de sus productos, los riesgos asociados con mutaciones de líneas germinales y los factores que modifican dichos riesgos, así como las opciones para el manejo de individuos con mutaciones, estén éstos afectados o no. A pesar del importante volumen de investigación, muchas preguntas se han respondido sólo de forma parcial. La considerable escasez de mutaciones en BRCA ha limitado la capacidad de ofrecer recomendaciones de manejo basadas en altos niveles de evidencia. La mayor parte de los estudios que definen la naturaleza de la enfermedad vinculada a BRCA son retrospectivos y la considerable realización de intervenciones preventivas para reducir el riesgo –tales como la ovariectomía o mastectomía– pueden estar cambiando la historia natural de la predisposición hereditaria hasta el punto de que en 2006 ya no queda clara la importancia de la experiencia histórica de los resultados en sujetos que fueron considerados como de riesgo durante las pruebas. Hay importantes barreras a los estudios aleatorizados que evalúan intervenciones agresivas, como la cirugía profiláctica o nuevas modalidades de cribado. Sin embargo, ya se comienza a disponer de información útil a partir de estudios prospectivos en cohortes y estos estudios empiezan a tener un impacto fundamental en el manejo clínico, incluso aunque todavía no demuestren beneficios de supervivencia.

RIESGOS DE CÁNCER Y MODIFICADORES

La prevalencia exacta de las mutaciones en BRCA en la población general no está completamente definida, en parte por diferencias en los criterios de selección entre los diferentes estudios, y en parte debido a la incompleta sensibilidad de los estudios genéticos disponibles. Whittermore y colaboradores evaluaron la prevalencia de las mutaciones en BRCA1 entre mujeres blancas no hispanas con diagnóstico de cáncer de mama o de ovario, identificadas a través del registro oncológico poblacional que cubre la zona ampliada de la bahía de San Francisco [4]. Asumiendo que

el 90% de las mutaciones fueron detectadas, los autores calcularon que 0,24% de blancos no Ashkenazi portan una mutación en BRCA1, es decir aproximadamente 1 de cada 400 individuos. Combinando esto con los datos censales y los cálculos para la población Ashkenazi, estimaron que alrededor de 550.000 sujetos blancos norteamericanos son portadores de una mutación, lo que obviamente constituye una carga significativa de la enfermedad, especialmente cuando se considera que un número semejante de individuos son probablemente portadores de mutaciones en BRCA2. Hay datos más limitados referente a la prevalencia de mutaciones en individuos de otros grupos étnicos a pesar de que Haffty y colaboradores hayan informado de que entre las mujeres con cáncer de mama de inicio precoz, la prevalencia de mutaciones era semejante, tanto en las mujeres de origen caucásico como en las de origen afro-americano [5]. Desafortunadamente, las mujeres afro-norteamericanas parecen tener menos probabilidad de someterse a una evaluación de riesgo genético que las mujeres de raza blanca. Acorde a un estudio de Armstrong y colaboradores, estas diferencias no parecen estar explicadas por probabilidades diferentes de ser portadoras de una mutación, factores socioeconómicos, percepción del riesgo, actitudes o recomendaciones del médico generalista [6]. La prevalencia de mutaciones entre individuos de origen hispano no ha sido bien estudiada. Sin embargo, Weitzel y colaboradores identificaron mutaciones en 34 de 110 (30,9%) probandos hispanos no emparentados, estudiados en una clínica de evaluación de riesgo de cáncer en California, lo que resulta similar a la prevalencia encontrada en otras evaluaciones basadas en la clínica [7].

Los informes sobre la prevalencia de la mutación en BRCA describen en su mayoría sujetos con cáncer de mama o de ovario invasivos. Se conoce menos sobre la probabilidad de detectar mutaciones en mujeres con enfermedades malignas no invasivas como el carcinoma ductal *in situ* y tumores de ovario borderline, pero hay informes que sugieren una menor prevalencia de mutaciones en estas enfermedades. Claus y colaboradores evaluaron 369 mujeres en un estudio poblacional caso control de CDIS y encontraron mutaciones en BRCA en 3 casos (0,8%) y mutaciones BRCA2 en 9 (2,4%) [8]. Esto puede ser comparado con un 2,4% de prevalencia de mutaciones BRCA1 entre las mujeres blancas no hispanas que padecen cáncer de mama invasivo en el estudio Whittemore descrito anteriormente. Estudios de cáncer de ovario borderline de Israel y Noruega identificaron mutaciones en 0 a 4,3% de dichos tumores comparados con un 4 a 24% de mujeres con enfermedad invasiva [9,10]. Analizados en conjunto, dichos estudios sugieren que las mutaciones en BRCA están asociadas más frecuentemente con el cáncer de mama y de ovario invasivos, pero pueden encontrarse en mujeres con enfermedades no invasivas.

Diversos estudios han sugerido que los hombres y mujeres con mutaciones en BRCA tienen un riesgo de sufrir diferentes tipos de enfermedades malignas, incluyendo carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma primario peritoneal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de mama

en varones [11-19]. Otras enfermedades malignas han sido también asociadas aunque en forma no congruente, incluyendo cáncer de colon y cáncer de útero (ya sea adenocarcinoma de endometrio o carcinoma seroso papilar de útero [20-23]). A pesar de estas otras asociaciones, el manejo clínico se realiza sobre la base de los riesgos de cáncer de mama y de ovario. Los riesgos de cáncer de mama y de ovario asociados con una mutación en BRCA con efectos nocivos han sido evaluados en numerosos estudios, con resultados en cierta medida discordantes. La variación entre estudios puede ser debida a diferencias en las evaluaciones, métodos diferentes para el cálculo de los riesgos y posiblemente a diferentes riesgos específicos a los alelos. Un análisis combinado de 22 estudios de portadoras de mutaciones, evaluadas sin considerar su historia familiar, estimaron los riesgos promedio de padecer cáncer de mama a los 70 años en un 65% para la mutación en BRCA1 y en un 45% para BRCA2. [24] El estudio de King y colaboradores plantea la cuestión sobre si este estimado BRCA2 refleja con exactitud el riesgo planteado por la mutación 6174delT, que resulta ser la mutación presente con mayor frecuencia en los individuos Ashkenazi. Dichos autores calcularon un 74% de riesgo de padecer cáncer de mama a los 70 años en el caso de las portadoras de este alelo (comparado con un 69% para las portadoras de una mutación en BRCA[25]). Sin embargo, los sujetos Ashkenazi en el análisis combinado de 22 estudios no mostraron poseer un riesgo asociado a BRCA2 diferente del observado en todas las mutaciones en BRCA2 (43% a los 70 años) [26]. En el caso de mujeres, resulta difícil tomar decisiones sobre la base de estimaciones de riesgo a lo largo de la vida y puede tener más sentido considerar las tasas de incidencia específicas a cada grupo de edad porque permiten el cálculo del riesgo acumulado a lo largo de periodos de tiempo más inmediatos (Tabla 1). Estos resultados parecen tener menor solidez específicamente en los grupos de edades más avanzadas, debido al pequeño tamaño de las muestras.

Tabla 1. Número anual de casos estimados de cáncer de mama o de ovario por cada 1.000 portadoras de mutaciones en BRCA1 o BRCA2, por edades (adaptado de [24])

	Cáncer de mama		Cáncer de ovario	
Grupo de edades	***BRCA1***	***BRCA2***	***BRCA1***	***BRCA2***
20-24 años	<1	< 1	< 1	< 1
25-29 años	1	1	< 1	< 1
30-34 años	7	4	2	< 1
35-39 años	16	8	3	< 1
40-44 años	29	9	9	< 1
45-49 años	43	13	15	1
50-54 años	26	18	10	6
55-59 años	30	20	20	8
60-64 años	27	22	22	4
65-69 años	30	24	24	4

Diversos estudios han evaluado factores geneticos y no genéticos que han sido propuestos como factores capaces de modular la probabilidad de que un portador de mutación desarrolle un cáncer. Los resultados de estos estudios han sido contradictorios y no hay pruebas concluyentes sobre la existencia de modificadores de penetrancia. Estudios iniciales sugirieron que el riesgo podía ser superior en pacientes con un mayor número de repeticiones CAG en el exón 1 del receptor de andrógeno [27] y con variaciones en la longitud de la repetición de poliglutamina del A1B1 [28,29]. Otros estudios no han confirmado estos hallazgos [13,14,17].

No está claro si los factores reproductivos tienen el mismo impacto sobre el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones como en mujeres de la población general. Por ejemplo, en 1999, Jerstrom y sus colaboradores informaron que la paridad iba asociada a un incremento del riesgo de inicio precoz de cáncer de mama (antes de los 40 años de edad) entre los portadores de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 [30]. En el estudio de Nueva York sobre cáncer de mama (New York Breast Cancer Study) se constató un retraso en el inicio de cáncer de mama en mujeres con hijos respecto a las nulíparas [25]. El análisis de un mayor conjunto de datos nos sugiere que la situación puede ser compleja. Al estudiar 1.260 portadoras de mutaciones con o sin cáncer de mama, Cullinane y colaboradores no encontraron aumento de riesgo entre mujeres que habían tenido hijos y que eran portadoras de la mutación en BRCA1; y entre las mujeres portadoras de la mutación BRCA2 sólo encontraron un ligero aumento del riesgo pero no estadísticamente significativo. (O.R 1,37, 95% C.I 0,93-2,03) [31]. Aparecen diferencias entre las portadoras de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en cuanto al efecto de la lactancia materna sobre el riesgo. Jernstrom y colaboradores encontraron una reducción significativa del riesgo entre portadoras de la mutación BRCA1 quienes amamantaron a sus hijos durante mas de un año en total, mientras que no fue observado un beneficio semejante en las portadoras de la mutación en BRCA2 [32]. Finalmente una menarquia más tardía iba asociada con un menor riesgo en las portadoras *BRCA1*, pero no así en las portadoras de la mutación en *BRCA2* [33]. Dichos estudios indican que factores reproductivos ejercen un efecto sobre las portadoras de *BRCA1* que son similares a aquellos observados en la población general, pero pueden carecer de impacto o tener un efecto contrario en las portadoras de *BRCA2*. La explicación biológica de estas observaciones resulta difícil.

En lo referente al uso de hormonas exógenas, ya Narod y colaboradores habían previamente sugerido que el empleo de anticonceptivos orales se asociaba con un discreto incremento del riesgo de cáncer de mama entre portadoras de mutaciones en el gen *BRCA1*, pero no con mutaciones en *BRCA2*, estudiadas en clínicas de evaluación de riesgo familiar, especialmente si las mujeres habían tomado la píldora antes de los 30 años, por un periodo de 5 o más años o antes de 1975 [34]. Otros estudios menos amplios también han sugerido, sin demostrarlo, un efecto del empleo de anticonceptivos orales sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres con riesgo

hereditario [35-37]. Por el contrario, un estudio poblacional reducido, realizado por el Breast Cancer Family Registry demostró una disminución en el riesgo entre las portadoras de *BRCA1* (OR 0,22, 95% C.I. 0,10-0,49), pero no así en las portadoras de *BRCA2* [38]. Esta cuestión tiene una especial relevancia a la luz de los estudios que apoyan la hipótesis de que los anticonceptivos orales reducen el riesgo de cáncer de ovario en portadoras de la mutación [39-42].

MANEJO DE MUJERES CON CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A BRCA

Desde el descubrimiento de *BRCA1* y *BRCA2*, se ha avanzado mucho en el conocimiento de la biología del cáncer de mama hereditario. Los primeros estudios histopatológicos e inmunofenotípicos han establecido que los cánceres asociados con *BRCA1* suelen ser de alto grado, negativo al receptor hormonal, y sin sobreexpresión de HER2; mientras que los cánceres asociados a BRCA2 eran más diversos (aunque con una preponderancia de la expresión de receptores hormonales [43]). Los primeros estudios realizados sobre expresión de genes apoyaron la idea de que los cánceres de mama hereditarios, en especial aquellos vinculados a mutaciones *BRCA1*, eran diferentes en muchas formas de los cánceres no-hereditarios [44,45]. Estudios posteriores ya han demostrado que la mayor parte de los cánceres asociados con *BRCA1* estudiados manifiestan un perfil de expresión de genes y una característica inmunofenotípica del subtipo "epitelial basal" de cáncer de mama [46,47]. Los cánceres de mama que pertenecían al subtipo epitelial basal, incluyendo los de muchas portadoras *BRCA1*, son negativos al receptor de estrógeno y progesterona, no sobreexpresan HER2 y expresan marcadores basales/mioepiteliales tales como la citoqueratina 5/6 y 14, así como la P-cadherina [48-51]. Sorlie y colaboradores evaluaron los resultados clínicos de pacientes con diferentes subtipos de cáncer de mama, determinados mediante el perfil de expresión y encontraron resultados significativamente peores en los pertenecientes al subtipo epitelial basal [47]. Esto confirma otros estudios que ya habían registrado un peor pronóstico en mujeres con cáncer de mama asociado a *BRCA1* [52,53]. Los tumores asociados a BRCA2 no han sido estudiados tan profundamente desde el punto de vista de la expresión génica, pero el análisis mediante inmunohistoquímica no parece incluirles en el fenotipo epitelial basal, y no han sido asociados con un pronóstico adverso. Además, los cánceres de mama que surgen en sujetos de más edad (>50 años) portadoras de la mutación en BRCA1 podrían tener menos probabilidad de expresar el fenotipo epitelial basal [54].

Aunque el cáncer de mama asociado a la mutación en *BRCA1* ha sido asociado con un peor pronóstico, la mayor parte de los clínicos no utilizan el estatus BRCA como orientación para la toma de decisiones sobre la terapia adyuvante sistémica. Sin embargo, la presencia de una mutación de línea germinal puede tener un impacto sobre la decisión de ofrecer o no, un tratamiento que

preserve la mama. Numerosos estudios han sugerido que las tasas de recidiva de cáncer de mama ipsilateral en portadoras de la mutación son semejantes a las observadas en otras mujeres jóvenes (analizado en [55]). Robson y colaboradores han estudiado los resultados en 87 portadoras de mutaciones sometidas a tratamiento conservador de 95 cánceres de mama invasivos, y encontraron tasas de cáncer ipsilateral a los 5 y 10 años de 11,2% y 13,6%, respectivamente [56]. Éstas son semejantes a las tasas registradas previamente, tanto en mujeres no seleccionadas según su historia familiar como en evaluaciones clínicas más amplias. Sin embargo, otros estudios han sugerido que con un seguimiento durante mayor tiempo, las mujeres con mutaciones podrían tener un mayor riesgo de desarrollar nuevos procesos malignos primarios en la mama tratada [57]. Estas observaciones sugieren que los cánceres de mama asociados a la mutación BRCA tendrán la misma posibilidad de ser eliminados mediante radioterapia adyuvante que la existente en los cánceres que se presentan en mujeres sin mutaciones; pero a largo plazo, la predisposición subyacente no cambia, lo que puede llevar a un riesgo aumentado de tumores primarios metacrónicos.

El problema de la enfermedad metacrónica en mujeres con cáncer de mama hereditario no se limita al desarrollo de tumores ipsilaterales. De hecho, el riesgo de cáncer de mama contralateral es aún más significativo. En la evaluación clínica realizada por Robson y colaboradores, el riesgo de cáncer contralateral a los 10 años fue de 37,6%, aunque esto puede sobrestimar el riesgo verdadero, ya que un número de mujeres puede haber sido evaluada debido a presentar un cáncer bilateral. En un análisis más amplio de 491 portadoras de mutaciones con cáncer de mama en estadío precoz, evaluadas en diferentes clínicas de valoración de riesgo familiar, el riesgo actuarial de cáncer de mama contralateral a los 10 años fue del 29,5%, con mutaciones en *BRCA2*, una edad más avanzada en el momento del diagnostico inicial, uso de tamoxifeno o un historial de ovariectomía, asociada a reducciones de riesgo [58]. Resulta interesante una moderada concordancia entre el estatus del receptor hormonal del cáncer del índice y el de la enfermedad contralateral metacrónica. Por ejemplo, en el trabajo de Weitzel y colaboradores, un 46% de los tumores contralaterales en pacienes portadoras de mutación en el gen BRCA1 presentan receptores positivos si el primer tumor también presentaba receptores estrogénicos, aunque sólo un 18% de todos los tumores relacionados con *BRCA1* eran receptor estrogénico positivo [59]. Esta concordancia podría explicar la aparente reducción del riesgo contralateral observado con el uso de tamoxifeno en pacientes afectas de cáncer.

El riesgo significativo de cáncer contralateral puede hacer que las mujeres se planteen someterse a una mastectomía bilateral para reducir el riesgo, aunque puedan ser candidatas para un tratamiento conservador acorde a su estadío tumoral. En un estudio del impacto de la evaluación genética en pacientes con cáncer de mama recientemente diagnosticadas, Schwartz y colaboradores encontraron que prácticamente la mitad de las mujeres portadoras de

mutaciones había elegido someterse a cirugía preventiva bilateral [60]. A pesar de que se ha planteado una cierta preocupación sobre el hecho de que la evaluación genética podría constituir una sobrecarga emocional para pacientes recientemente diagnosticadas de cáncer, un 76% de las mujeres participantes en el estudio aceptaron la evaluación genética, a pesar de que un 21% de éstas procedieron a su tratamiento local definitivo sin esperar por los resultados [61]. El impacto sobre la supervivencia global de reducir el riesgo de cáncer de mama contralateral ha sido puesto en tela de juicio, ya que en el pronóstico del sujeto índice supuestamente predomina la supervivencia específica del cáncer de mama a corto y medio plazo. Sin embargo, Herrinton y colaboradores describieron una reducción del 43% en la mortalidad por cáncer de mama en 1.072 mujeres con cáncer de mama sometidas a mastectomía contralateral comparadas con 317 controles [62]. Un beneficio de supervivencia semejante no ha sido confirmado todavía entre portadoras de mutación, pese a que en dicha población se ha confirmado una gran reducción del riesgo de cáncer contralateral (91%) mediante una mastectomía preventiva [63].

La otra malignidad metacrónica que nos preocupa en el caso de portadoras de mutaciones es, por supuesto, el cáncer de ovario. Metcalfe y colaboradores han descrito un 12,7% de riesgo actuarial de cáncer de ovario a los 10 años después del diagnóstico de cáncer de mama de índice entre las portadoras de mutaciones *BRCA1* y un riesgo de 6,8% entre las portadoras de la mutación en BRCA2 [64]. Ya que estas cifras se derivan del estudio retrospectivo de una evaluación basada en la clínica, y como las mujeres pueden haber sido evaluadas dado que presentan un cáncer de ovario metacrónico, las estimaciones pueden ser ligeramente superiores al riesgo actuarial experimentado por las portadoras de mutaciones. Sin embargo, el cáncer de ovario metacrónico es claramente un problema importante para estas mujeres, especialmente para las que presentan mutaciones *BRCA1*. Además, la identificación precoz de aquellas pacientes candidatas para una salpingo-ovariectomía es la razón principal para la realización de las pruebas genéticas.

En el momento actual, no hay terapias sistémicas específicas para las enfermedades malignas asociadas con BRCA. Aunque diversos estudios preclínicos han sugerido que las células deficientes en BRCA son sensibles a determinados agentes quimioterápicos como el cisplatino y la mitomicina C [65,66], no hay estudios clínicos a favor del uso preferente de estos agentes. También, a pesar de que algunos datos preclínicos sugieren que *BRCA1* puede estar implicada en la respuesta celular a los taxanos (analizados en [67]), no hay estudios clínicos que sugieran que las pacientes con cáncer de mama asociado a la mutación *BRCA1* no se beneficien de terapias con paclitaxel o docetaxel en circunstancias clínicas apropiadas. Recientemente se ha sugerido un nuevo enfoque terapéutico basado en estudios preclínicos con inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa [68,69]. Esta enzima normalmente se implica en la reparación del ADN de cadena simple.

En células normales, la inhibición de esta vía lleva a la reparación de dichas roturas mediante una recombinación homóloga, es decir, el método que la célula normalmente emplea para reparar roturas de doble cadena. En células deficientes en BRCA esta vía no está disponible y la célula va acumulando daños en el ADN hasta que finalmente sufre muerte celular por apoptosis. Por ello, la inhibición PARP puede ofrecer un tratamiento extraordinariamente bien centrado en la malignidad asociada a BRCA.

MANEJO DE MUJERES SANAS PORTADORAS DE LAS MUTACIONES BRCA1 O BRCA2

Como se ha descrito anteriormente, casi las dos terceras partes de las mujeres con una mutación deletérea en el gen *BRCA1* en línea germinal habrán desarrollado cáncer de mama antes de los 70 años, así como la mitad de aquellas con mutaciones en *BRCA2*. Una proporción significativa de mujeres eligieron someterse a una mastectomía a fin de reducir el riesgo, ya sea mastectomía bilateral o en el caso de mujeres que ya habían sido sometidas a una mastectomía previamente con fines terapéuticos, unilateral. Esta intervención parece ser altamente eficaz a pesar de que no se hayan realizado estudios formales aleatorizados [62,63,70-72]. Sin embargo, el número de mastectomías a fin de reducir el riesgo varía ámpliamente entre los diferentes centros y carecemos de datos de seguimiento a largo plazo, tanto en cuanto a eficacia como a los efectos psicológicos. Algunos autores han sugerido que la mastectomía "subcutánea" podría ser una alternativa de reducción de riesgo, ya que una de las mayores preocupaciones manifestadas por algunas mujeres es quedar desfiguradas debido a la pérdida del complejo pezón-aureola durante una mastectomía total [73]. Una eliminación incompleta de tejido mamario, como ocurre comúnmente en la mastectomía subcutánea, deja el tejido con predisposición genética en riesgo y puede comprometer la eficacia de la intervención preventiva. Estos procedimientos no pueden ser considerados como una alternativa a la mastectomía total sin contar con datos de seguimiento a largo plazo que confirmen dicha eficacia. Los procedimientos que conservan el pezón realizados junto a una mastectomía que no afecta a la piel, con una disección meticulosa y una eliminación de todo el tejido mamario y de los conductos principales galactóforos, puede ofrecer un mejor resultado cosmético comparado con la mastectomía total, a la vez que dejan una cantidad mínima de tejido residual en riesgo. Sin embargo, las mujeres que consideren someterse a dicho procedimiento deberán saber que no hay datos de seguimiento a largo plazo en cuanto a la eficacia relativa de los procedimientos que conservan el pezón, comparados con una mastectomía total estándar. Hasta que estos datos estén disponibles, los procedimientos conservadores del pezón para la prevención del cáncer de mama deberán ser considerados en fase de investigación.

Para la mujeres que deciden no someterse a una mastectomía preventiva, las recomendaciones estándar de vigilancia han incluido una mamografía anual y un examen de mama semestral o trimestral, con o sin auto-exploración mensual [74]. Se recomienda a las mujeres empezar el cribado entre los 25 y 30 años. Desafortunadamente la detección, o cribado basado en la mamografía, es relativamente insensible en el caso de este grupo de mujeres, con una proporción significativa de cánceres de mama que han sido diagnosticados como cánceres de intervalo [75,76]. La insensibilidad de la mamografía probablemente se deriva de las características del sujeto (densidad de la mama debida a la juventud de la paciente) así como a características del tumor (rápidas tasas de crecimiento, márgenes lisos de desplazamiento o 'pushing margins' [77]). Estudios previos han sugerido que los cánceres de intervalo aparecen con mayor probabilidad en mujeres jóvenes, presentan un alto grado histológico, receptor hormonal negativo y expresan p53 [78,79]. Estas características son también comunes a los cánceres de mama asociados a mutaciones en el gen *BRCA1*. Es interesante destacar que recientemente se ha indicado que el fenotipo epitelial basal, típico de cánceres asociados a *BRCA1* en mujeres jóvenes, se identifica con mayor probabilidad en mujeres con cánceres de intervalo [80].

Dada la relativa insensibilidad de las mamografías, un cierto número de modalidades de detección incremental ha sido propuesto e investigado en mujeres de alto riesgo, incluyendo a portadoras de mutaciones BRCA. La ultrasonografía de mama está hasta cierto punto ampliamente disponible, y algunos estudios han mostrado que la ultrasonografía puede detectar cánceres ocultos a la mamografía, particularmente en mujeres con mamas densas [81]. Sin embargo, el valor del ultrasonido como modalidad de detección primaria en mujeres en riesgo hereditario, parece ser menor que el de otras modalidades, en especial las imágenes por resonancia magnética (RM) de mama. En dos estudios que emplean ultrasonidos, mamografías y RM para detectar mujeres en riesgo hereditario, el ultrasonido identificó entre un 32% y un 44% de los cánceres de mama detectados [82,83].

Algunos estudios ha descrito la experiencia de la detección con RM de mama en mujeres con riesgo de cáncer de mama, incluyendo grandes ensayos multi-céntricos. Estos estudios son, en cierta medida, variables en términos de la población subyacente estudiada, equipos y protocolos de procesamiento de señales, en cuanto a la forma de registrar los resultados, así como en cuanto a la manera de calcular la sensibilidad y la especificidad. Aún más, las diferentes pruebas de cribado (RM y mamografía con o sin ultrasonido) se realizan casi simultáneamente en estos estudios y se comparan entre sí. Por lo que la "sensibilidad" se define en estos estudios en forma diferente de lo que ha sido definido por el sistema BI-RADS de seguimiento y registro de resultados de la Asociación Americana de Radiología [84]. Finalmente, el número de ciclos de detección resulta limitado en la mayor parte de estos estudios, y la diferencia entre detección de cáncer prevalente (primera ronda) y la detección de cáncer incidente, a menudo no resulta clara.

Tabla 2. Resumen de estudios recientes de cribado que incluyen la resonancia magnética en mujeres con riesgo hereditario

Series	N.º pacientes		N.º de actos de detección (cribado)	N.º cánceres		Incidencia anual	Detectados durante el cribado	N (%) detectado por cada modalidad		
	Global	Portadoras		Baseline	Posteriores			Mamografía	Resonancia magnética	Ecografía
Kriege	1909	354	4169	22	23	9.5/1000	41	18	32	-
Warner	236	236	457	13	9	-	21	8	17	7
Leach	649	120	1881	20	15	19/1000	33	14	27	-
Kuhl	529	43	1542	14	29	25/1000	40*	14	39	17
Totals	3323	753	8049	69	76	-	135 (93%)	54 (37%)	115 (79%)	24 (37%)**

** Dos cánceres adicionales detectados en el screening mediante ultrasónido previsto a los 6 meses (no incluidos en la proporción de detección por ecografía). ** Limitado a los estudios en los cuales se realizaron detecciones por ultrasónido.*

[1] *N. del T.: Podría tratarse de cánceres de intervalo, pero no está claro en el original.*

A pesar de estas opiniones, los estudios registrados afirman congruentemente que la RM de mama resulta mucho más sensible que la mamografía o la ecografía mamaria (Tabla 2)[82,83,85,86]. La gran mayoría de los cánceres detectados en este programa lo fueron durante el cribado, y sólo un 7% de los mismos fueron detectados en el intervalo entre pruebas. La sensibilidad de la RM en estos estudios varía de un 71 a un 100%. En total, el 79% de los cánceres en estos estudios, fue identificado mediante RM comparado con un 37% encontrado mediante mamografías.

A pesar de que son estudios no-aleatorizados, dichos trabajos parecen confirmar que la RM es más sensible que la mamografía para la detección de cáncer de mama hereditario, y que las mujeres que participan en programas que incluyen detección mediante RM, tienen poca probabilidad de desarrollar un cáncer de intervalo. Un análisis más detallado de estos informes revela otros detalles interesantes: en primer lugar, la mamografía es capaz de identificar claramente algunos cánceres que no se identifican mediante RM. Muchos de estos cánceres mamografía+/resonancia– parecen ser carcinomas ductales *in situ*, que aparentan ser micro-calcificaciones sin un aumento ductal significativo. En segundo lugar los beneficios de RM podrían no estar uniformemente distribuidos entre las mujeres de alto riesgo. En el estudio MARIBS, la diferencia en sensibilidad entre la mamografía y la RM resultó ser impactante entre portadoras de mutaciones en *BRCA1* y miembros de sus familias (92% vs. 23%), pero no fue significativa entre portadoras de mutaciones en *BRCA2* y sus respectivos miembros familiares (58% vs. 50%). En tercer lugar, a pesar de que la RM parece ser más sensible que la mamografía, todavía no se ha demostrado formalmente que el cribado mediante RM conlleve en una ventaja de superviviencia, o que incluso conduzca a una reducción de estadíos –esto si los comparamos con programas basados solamente en mamografías. Kriege

y colaboradores fueron capaces de demostrar que algunos sujetos en su estudio de detección tenían mayor probabilidad de ser diagnosticados con pequeños tumores y enfermedad de ganglios negativos que las mujeres de los dos grupos control [85]. Sin embargo, no se ha realizado estudio alguno aleatorizado con o sin RM, considerando como objetivos el estadío tumoral o la mortalidad. Finalmente, algunas mujeres sometidas a la detección mediante RM van a desarrollar enfermedades que ponen en peligro sus vidas a pesar de un screening óptimo. En total, 18% de las mujeres en las series registradas tuvieron enfermedad con ganglios positivos a pesar de la detección con RM, y el 17% de los cánceres fue T2 (≥ 2,0 cm en diametro) en el diagnóstico. Las mujeres que eligieron someterse a un cribado mediante RM tuvieron que ser informadas del riesgo de que, a pesar de tener la mejor vigilancia de que se dispone actualmente, podrían desarrollar un cáncer de mama que requiera tratamiento adyuvante sistémico y que podría ser mortal.

Mucho se ha hablado de la reducida especificidad de las imágenes por resonancia magnética comparadas con modalidades de sobre-detección (over screening). En un estudio [83], 16,5% de pacientes tuvieron que ser llamadas para una segunda evaluación luego de la detección inicial mediante RM, y a un 7,6% de los sujetos se les recomendó someterse a un examen de seguimiento en un intervalo corto de 6 meses. Estas tasas bajaron significativamente durante ulteriores rondas de detección, con menos de 10% de los sujetos vueltos a llamar para ser sometidos a una RM más detallada y a menos de un 3% se le recomendó un seguimiento a intervalo corto. En el estudio realizado en el Reino Unido [86], la tasa de sujetos llamados para una evaluación adicional fue de un 10,7% anual. Las tasas de biopsias benignas en el primer estudio fueron de un 11% en la primera ronda, 6,6% en la segunda ronda y 4,7% en la tercera ronda. En el estudio británico la tasa acumulada (total) de biopsias quirúrgicas fue del 9 por cada 1.000 detecciones (cribados), a pesar de que esto podría –en cierta medida– subestimar el volumen, ya que ni los ultrasonidos de seguimiento, ni las biopsias de aguja ni las aspiraciones de aguja fina se incluyen en el numerador de los cálculos MARIBS. El valor predictivo positivo de la RM se ha calculado en diferentes formas en las diversas series y varía, dependiendo de si se incluye en el denominador, todas las revisiones anómalas o simplemente aquellas que requieron una biopsia. Entre las mujeres sometidas a muestreo de tejidos, el valor predicativo positivo es del orden de un 40 a un 50%.

Tomados en su conjunto, los datos sugieren que una mujer joven de alto riesgo, incluida en un programa de detección mediante RM tendrá alrededor de un 2% a un 3% anual de probabilidad de desarrollar un cáncer si tiene una mutación en BRCA subyacente. Un programa que incorpora tanto la RM como la mamografía, detectará el cáncer antes de poder ser palpable en un 90 a un 95% de los casos. Alrededor de un 20% de los cánceres diagnosticados será CDIS (carcinoma ductal *in situ*); y de los cánceres invasivos, aproximadamente un 20% será de ganglios positivos. Existe una posibilidad de entre un 10% a un 15%, de que esta paciente vuelva a ser llamada para estudios adicionales o toma

de muestra de tejido en cada acto de cribado. Si se le recomienda hacerse una biopsia, hay aproximadamente un 50% de probabilidad de que sea maligna. Dadas las limitaciones probadas de la mamografía en esta población y considerando el alto riesgo subyacente, la RM parece ser una opción razonable, incluso sin datos que demuestren una reducción de estadiaje o de la mortalidad.

Desafortunadamente, se carece de enfoques no quirúrgicos que reduzcan claramente el riesgo de cáncer en portadoras sanas de mutaciones BRCA. Como se ha constatado anteriormente, se ha demostrado que el tamoxifeno como tratamiento adyuvante reduce el riesgo contralateral en portadoras que padecen la enfermedad, pero no hay estudios que demuestren beneficios en mujeres que no han tenido cáncer. El análisis de subconjuntos del ensayo NSABP P-1 muestra una reducción no significativa del riesgo entre las portadoras de mutaciones en *BRCA2* (OR 0,38, 95% C.I. 0,06-1,56), pero no en portadoras *BRCA1* (OR 1,67, 95% C.I. 0,32-10,70)[87]. A pesar de que los resultados no son significativos, los clínicos han utilizado estos datos para ofrecer tamoxifeno, particularmente a las mujeres con mutaciones *BRCA2*, ya que los cánceres asociados con *BRCA2* son propensos a una positividad del receptor de estrógeno y, por lo tanto, en teoría, podrían prevenirse mediante una modulación de dicho receptor de estrógenos. El estimado puntual aumentado no significativamente en las portadoras *BRCA1* resulta de interés, en particular a la luz de los resultados de un modelo *BRCA1* en murinos, en el cual el tamoxifeno hubo de inducir una proliferación epitelial mamaria y finalmente llegó al desarrollo de hiperplasias ER negativas y adenocarcinomas[88]. Algunos datos preliminares sugieren que la adición de selenio podría reducir la tasa de rotura cromosómica en tejidos normales de portadores de la mutación *BRCA1*, lo que ahora esta siendo investigado como un posible agente de quimio-prevención[89]. Sin embargo, actualmente, no hay suficientes datos para hacer recomendaciones, ya sea para pronunciarnos a favor o en contra el uso de tamoxifeno, o de otros moduladores selectivos de receptores de estrógeno, o inhibidores de aromatasa o el uso de selenio, para reducir la incidencia de cáncer de mama en portadoras de mutaciones.

El impacto de los factores de estilo de vida sobre el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones *BRCA* no está definido claramente y carecemos de estudios que apoyen claramente las intervenciones específicas de estilo de vida para reducir el riesgo. Dos estudios han sugerido que el aumento de peso corporal, especialmente en adultos jóvenes podría ser un factor de riesgo en portadoras de la mutación; en el estudio de cáncer de mama de Nueva York, la actividad física en la adolescencia, así como el peso corporal normal en el momento de la menarquia y un menor peso a los 21 años de edad, fueron asociados con un retraso en el diagnóstico de cáncer de mama entre portadoras de mutaciones[25]. Otro estudio ha sugerido que una pérdida de peso corporal en edades tempranas (edades comprendidas entre 21-30) podría reducir el riesgo de cáncer de mama[90]. Otros factores de estilo de vida han sido considerados incluyendo el hábito de fumar, el cual ha sido

asociado con una disminución de riesgo en uno de los primeros estudios [91]. Sin embargo, un estudio subsiguiente del mismo grupo, así como un tercer estudio en una evaluación diferente, encontraron que no había reducción de riesgo con el hábito de fumar [39,92]. Un cuarto estudio sugirió que el grado de reducción del riesgo relacionado con el hábito de fumar podría estar asociado con el genotipo AIB-1 [93]. Dado sus otros efectos negativos para la salud, la evidencia demostrada actualmente no apoya el hecho de que el iniciar el hábito de fumar (o seguir fumando) pueda reducir el riesgo de cáncer de mama. La ingesta de café ha sido estudiada y en un estudio se ha encontrado un efecto protector [94], no así en otro [39]. No hay datos disponibles sobre la influencia de otros factores dietéticos sobre la influencia de cáncer en mujeres con riesgo hereditario.

A pesar de que las intervenciones no-quirúrgicas no poseen una eficacia probada para reducir el riesgo de cáncer de mama hereditario, hay varios estudios que demuestran reducciones significativas del riesgo de cáncer de mama en mujeres que sufrieron una menopausia prematura, debido a una ovariectomía para reducir el riesgo [95-99]. La reducción de riesgo parece ser aproximadamente de un 50%, y aparentemente es superior si la cirugía se realiza en una edad más temprana. Aunque no se ha esclarecido totalmente este tema, no parece haber una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres sometidas a ovariectomía después de los 50 años, lo que sugiere que el beneficio es debido a la carencia de hormonas reproductivas. Tampoco esta claro si las portadoras de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* obtienen beneficios iguales en términos de reducción del riesgo de cáncer de mama después de la ovariectomía. Los síntomas de la menopausia prematura preocupan a las mujeres jóvenes sometidas a ovariectomía. Afortunadamente, los estudios preliminares sugieren que una terapia de sustitución hormonal a corto plazo no elimina los beneficios de la cirugía [100].

MANEJO DEL RIESGO DE CÁNCER DE OVARIO

No estaría completa una discusión sobre el riesgo asociado a mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* sin hablar sobre el riesgo significativo de cáncer de ovario que experimentan estas mujeres. En el análisis global de Antoniou y colaboradores, las mujeres con mutaciones en *BRCA1* tienen un 39% de riesgo acumulado de padecer cáncer de ovario antes de los 70 años, y las mujeres con mutaciones en *BRCA2* tienen un 11% de riesgo a la misma edad [24]. En las portadoras *BRCA1*, aproximadamente la mitad de este riesgo se experimenta antes de los 50 años, mientras que las portadoras *BRCA2* parecen tener un aumento relativamente pequeño de riesgo antes de los 45 años. La detección de cáncer de ovario mediante ultrasonografía transvaginal y mediciones CA125 son técnicas que se ofrecen frecuentemente a estas mujeres como un "puente" hacia la ovariectomía para reducir el riesgo. Desafortunadamente, hay preocupaciones reales sobre si la detección radiográfica de cáncer de ovario

es eficaz (analizado en [101]). Hay pocos datos que tratan específicamente este tema en portadoras de mutaciones pero hay estudios recientes nada alentadores. En un estudio de 68 familias holandesas con mutaciones BRCA conocidas, 138 mujeres fueron sometidas a, por lo menos, una detección de cáncer de ovario [102]. Durante un seguimiento medio de 37 meses fueron detectados 6 cánceres de ovario (5 detectados en el cribado y 1 cáncer de intervalo). Todos eran de estadíos III o IV según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) incluyendo los 3 cánceres incidentes. En otro estudio de 383 mujeres de alto riesgo (152 portadoras de mutaciones), no hubo cánceres detectados en el cribado y fue detectado un cáncer de intervalo con un seguimiento medio de 2,6 años [103]. Sin embargo, casi un 20% de las mujeres sometidas a cribado tuvieron al menos un hallazgo anómalo que hubo de requerir una evaluación ulterior, y un 27% de estas mujeres fue sometido a cirugía exploratoria sin encontrar cáncer de ovario. En un tercer estudio de mujeres sometidas a cribado por riesgo hereditario, 3 de 10 con anomalías en el ultrasonido y CA125 presentaron cáncer de ovario, pero 2 de estas 3 fueron de estadío III o IV, y un cuarto cáncer de intervalo fue también de estadio avanzado [104]. Cánceres de estadío precoz fueron en su mayoría detectados como hallazgos incidentales durante ovariectomías profilácticas. Por lo tanto, en un grupo de alto riesgo, el coeficiente riesgo / beneficio para la detección de cáncer de ovario parece ser desfavorable y la salpingo-ovariectomía (RRSO) de reducción de riesgo parece ser una intervención más eficaz en términos de resultados médicos [96,99,105,106]. Esto es cierto a pesar de que la RRSO no es completamente eficaz, ya que queda un riesgo de carcinoma peritoneal primario [107]. Es necesario realizar urgentemente estudios que describan el impacto de la ovariectomía sobre la calidad de vida y necesitamos estrategias para minimizar dicho impacto, particularmente en mujeres pre-menopáusicas que se convierten en post-menopáusicas mediante este procedimiento. Sin embargo, los estudios disponibles sugieren que la calidad de vida en las mujeres que deciden someterse a cirugía, es semejante a aquella de las mujeres de la población general o de mujeres de alto riesgo quienes eligen someterse a cribado [108,109].

RESUMEN Y REPERCUSIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La investigación a lo largo de los 10 últimos años nos ha permitido desarrollar un mejor conocimiento de la biología del cáncer de mama asociado a las mutaciones en BRCA. Ahora parece claro que la predisposicion hereditaria debido a mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* resultan ser, por muchas razones, enfermedades diferentes. Los riesgos cuantitativos de cáncer asociados con las mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* difieren, particularmente en el caso de cáncer de ovario. Aún más, los cánceres de mama que surgen en pacientes portadoras de una mutación en *BRCA1* tienen una tendencia a manifestarse como un subtipo específico de cáncer de mama, propensión que no resulta nada evidente en la enfermedad asociada a *BRCA2*. A pesar de que ésto no posee una relevancia clínica inmediata, se confirma que en cánceres que

surgen en portadoras *BRCA1* el comportamiento clínico es más agresivo y acorde a ello habría que ajustar las decisiones sobre terapia adyuvante. Aunque no existen terapias específicas dirigidas contra el cáncer de mama hereditario, hay agentes actualmente en desarrollo que podrían ser útiles únicamente en el caso de estas mujeres. Hasta que dichos tratamientos estén disponibles y sean evaluados, el cáncer de mama hereditario deberá ser enfocado clínicamente en la misma forma que el cáncer no hereditario, pero con una concienciación especial del problema de malignidades secundarias en mujeres.

Los riesgos de un segundo cáncer de mama (o primer cáncer en mujeres sanas) y de cáncer de ovario son significativos y deben ser considerados. Una opción es la cirugía profiláctica para reducir el riesgo, y en la actualidad la mastectomía total sigue siendo el tratamiento estándar para mujeres que eligen la cirugía. Para quienes eligen la vigilancia, la integración de la RM de mama en los programas de cribado probablemente dará lugar a un incremento significativo en la sensibilidad a un coste aceptable en términos de nuevas consultas para revisiones y de tasas de biopsias benignas. Las medidas preventivas no-quirúrgicas, ya sean farmacologías o basadas en el estilo de vida, no han demostrado ser eficaces. Se debe tener en mente el riesgo de cáncer de ovario, y las mujeres deben someterse a ovariectomías para reducir los riesgos tan pronto como sea posible después de cumplir los 35 años, siempre que esto sea congruente con sus objetivos de reproducción. La ovariectomía no sólo reducirá el riesgo de cáncer de ovario, sino que tendrá un impacto positivo sobre el riesgo de cáncer de mama.

Por último, el profesional de la salud que atiende a portadoras de mutaciones BRCA deberá hacer que la familia de la paciente portadora sea consciente de sus riesgos y que los miembros de la familia tengan acceso a servicios individualizados de valoración de riesgo y manejo de la enfermedad. En esta época de la medicina genética, puede que haya una "obligación de advertir" a los miembros de estas familias sobre sus riesgos, aunque no esté clara la mejor manera de satisfacer esta obligación [110].

RESUMEN

La predisposición asociada a mutación en el gen *BRCA1* resulta ser, en muchos aspectos, distinta de la asociada al gen *BRCA2*, indicando que pueden ser trastornos diferentes:

– Los riesgos cuantitativos no son iguales (especialmente en el caso de cáncer de ovario)

- Los fenotipos de cáncer de mama asociados con *BRCA1 - BRCA2* son distintos
- Los pronósticos de cánceres asociados con los genes *BRCA1 - BRCA2* pueden ser diferentes

Los casos con alto riesgo de padecer cáncer de mama requieren un manejo especializado:

- Una opción es la cirugía de mama con carácter preventivo (mastectomía total)
- Las imágenes de resonancia magnética de mama han demostrado constituir un avance en el caso de las mujeres que eligen someterse a vigilancia
- Los planteamientos no-quirúrgicos no han demostrado ser efectivos

Los casos con alto riesgo de padecer cáncer de mama representan una amenaza importante:

- El cribado de cáncer de ovario tiene una eficacia incierta
- La cirugía de ovario con carácter preventivo es aconsejable después de los 35 años de edad
- La menopausia prematura puede resultar en una reducción del riesgo de padecer cáncer de mama

Los responsables de la vigilancia médica y tratamiento de las mujeres con mutaciones deben asegurarse de que todos los miembros de la familia son conscientes de la existencia del riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1 Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1998 ;62(3):676-89

2. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. Am J Hum Genet 2004;74(6):1175-82

3. Shaag A, Walsh T, Renbaum P, Kirchhoff T, Nafa K, Shiovitz S, et al. Functional and genomic approaches reveal an ancient CHEK2 allele associated with breast cancer in the Ashkenazi Jewish population. Hum Mol Genet 2005;14(4):555-63

4. Whittemore AS, Gong G, John EM, McGuire V, Li FP, Ostrow KL, et al. Prevalence of BRCA1 mutation carriers among U.S. non-Hispanic Whites. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(12):2078-83

5. Haffty B, Silber A, Matloff E, Chung J, Lannin D. Racial Differences in the incidence of BRCA1 and BRCA2 mutations in a cohort of Early Onset Breast Cancer patients: African American compared to White Women. J Med Genet 2005

6. Armstrong K, Micco E, Carney A, Stopfer J, Putt M. Racial differences in the use of BRCA1/2 testing among women with a family history of breast or ovarian cancer. JAMA 2005;293(14):1729-36
7. Weitzel JN, Lagos V, Blazer KR, Nelson R, Ricker C, Herzog J, et al. Prevalence of BRCA mutations and founder effect in high-risk Hispanic families. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(7):1666-71
8. Claus EB, Petruzella S, Matloff E, Carter D. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. JAMA 2005;293(8):964-9
9. Bjorge T, Lie AK, Hovig E, Gislefoss RE, Hansen S, Jellum E, et al. BRCA1 mutations in ovarian cancer and borderline tumours in Norway: a nested case-control study. Br J Cancer 2004;91(10):1829-34
10. Gotlieb WH, Chetrit A, Menczer J, Hirsh-Yechezkel G, Lubin F, Friedman E, et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005;97(3):780-3
11. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 1999;91(15):1310-6
12. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. J Natl Cancer Inst 2002;94(18):1365-72
13. Hughes DJ, Ginolhac SM, Coupier I, Barjhoux L, Gaborieau V, Bressac-De-Paillerets B, et al. Breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and polyglutamine repeat length in the AIB1 gene. Int J Cancer 2005;117(2):230-3
14. Kadouri L, Easton DF, Edwards S, Hubert A, Kote-Jarai Z, Glaser B, et al. CAG and GGC repeat polymorphisms in the androgen receptor gene and breast cancer susceptibility in BRCA1/2 carriers and non-carriers. Br J Cancer 2001;85(1):36-40
15. Kirchhoff T, Kauff ND, Mitra N, Nafa K, Huang H, Palmer C, et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. Clin Cancer Res 2004;10(9):2918-21
16. Lorenzo Bermejo J, Hemminki K. Risk of cancer at sites other than the breast in Swedish families eligible for BRCA1 or BRCA2 mutation testing. Ann Oncol 2004;15(12):1834-41
17. Spurdle AB, Antoniou AC, Duffy DL, Pandeya N, Kelemen L, Chen X, et al. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and modification of breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res 2005;7(2):R176-R183
18. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002;94(18): 1358-65
19. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. J Med Genet 2005;42(9):711-9
20. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 1994;343(8899):692-5
21. Kirchhoff T, Satagopan JM, Kauff ND, Huang H, Kolachana P, Palmer C, et al. Frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected Ashkenazi Jewish patients with colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96(1):68-70
22. Lavie O, Hornreich G, Ben-Arie A, Rennert G, Cohen Y, Keidar R, et al. BRCA germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. Gynecol Oncol 2004;92(2):521-4
23. Levine DA, Lin O, Barakat RR, Robson ME, McDermott D, Cohen L, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. Gynecol Oncol JID - 0365304 2001;80(3):395-8
24. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72(5):1117-30
25. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003;302(5645):643-6

26. Antoniou AC, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population based studies. J Med Genet 2005;42(7):602-3
27. Rebbeck TR, Kantoff PW, Krithivas K, Neuhausen S, Blackwood MA, Godwin AK, et al. Modification of BRCA1-associated breast cancer risk by the polymorphic androgen-receptor CAG repeat. Am J Hum Genet 1999 May; 64(5):1371-7
28. Kadouri L, Kote-Jarai Z, Easton DF, Hubert A, Hamoudi R, Glaser B, et al. Polyglutamine repeat length in the AIB1 gene modifies breast cancer susceptibility in BRCA1 carriers. Int J Cancer 2004;20;108(3):399-403
29. Rebbeck TR, Wang Y, Kantoff PW, Krithivas K, Neuhausen SL, Godwin AK, et al. Modification of BRCA1- and BRCA2 breast cancer risk by AIB1 genotype and reproductive history. Cancer Res 2001;61(14):5420-4
30. Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. Lancet 1999;354(9193):1846-50
31. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, Ghadirian P, Lynch HT, Isaacs C, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer 2005;20;117(6):988-91
32. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2004;96(14):1094-8
33. Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT, Neuhausen SL, Ghadirian P, Isaacs C, et al. Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Cancer Causes Control 2005;16(6):667-74
34. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002;94(23):1773-9
35. Heimdal K, Skovlund E, Moller P. Oral contraceptives and risk of familial breast cancer. Cancer Detect Prev 2002;26(1):23-7
36. Jernstrom H, Loman N, Johannsson OT, Borg A, Olsson H. Impact of teenage oral contraceptive use in a population-based series of early-onset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing. Eur J Cancer 2005;41(15):2312-20
37. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, Pike MC, Zhou N, Diep A, et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? Cancer Res 1997;57(17):3678-81
38. Milne RL, Knight JA, John EM, Dite GS, Balbuena R, Ziogas A, et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(2):350-6
39. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Cybulski C, Sun P, Tulman A, et al. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. Breast Cancer Res Treat 2005:1-5.:1-5
40. McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCioccio R, John EM, et al. Relation of Contraceptive and Reproductive History to Ovarian Cancer Risk in Carriers and Noncarriers of BRCA1 Gene Mutations. Am J Epidemiol 2004;160 (7):613 -8
41. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med 1998;339(7):424-8
42. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, DiCioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. Br J Cancer 2004;91(11):1911-5
43. Honrado E, Benitez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. Mol Pathol 2005;18(10):1305-20
44. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, Radmacher M, Bittner M, Simon R, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. N Engl J Med 2001;344(8):539-48

45. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 2002;415(6871):530-6

46. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Begin LR, Goffin JR, Wong N, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95(19):1482-5

47. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100(14):8418-23

48. Arnes JB, Brunet JS, Stefansson I, Begin LR, Wong N, Chappuis PO, et al. Placental cadherin and the basal epithelial phenotype of BRCA1-related breast cancer. Clin Cancer Res 2005;11(11):4003-11

49. Laakso M, Loman N, Borg A, Isola J. Cytokeratin 5/14-positive breast cancer: true basal phenotype confined to BRCA1 tumors. Mod Pathol 2005;18(10):1321-8

50. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004;10(16):5367-74

51. Palacios J, Honrado E, Osorio A, Cazorla A, Sarrio D, Barroso A, et al. Phenotypic characterization of BRCA1 and BRCA2 tumors based in a tissue microarray study with 37 immunohistochemical markers. Breast Cancer Res Treat 2005;90(1):5-14

52. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, Straume O, Chappuis PO, Begin LR, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. Cancer Res 2004;64(3):830-5

53. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, Wong N, Boyd J, Goffin JR, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. Breast Cancer Res 2004;6(1):R8-R17

54. Eerola H, Heikkila P, Tamminen A, Aittomaki K, Blomqvist C, Nevanlinna H. Histopathological features of breast tumours in BRCA1, BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. Breast Cancer Res 2005;7(1):R93-100

55. Alpert TE, Haffty BG. Conservative management of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. Clin Breast Cancer 2004;5(1):37-42

56. Robson M, Svahn T, McCormick B, Borgen P, Hudis CA, Norton L, et al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series. Cancer 2005;103(1):44-51

57. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. Lancet 2002;359(9316):1471-7

58. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2004;22(12):2328-35

59. Weitzel JN, Robson M, Pasini B, Manoukian S, Stoppa-Lyonnet D, Lynch HT, et al. A comparison of bilateral breast cancers in BRCA carriers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(6):1534-8

60. Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, Peshkin BN, Halbert CH, Demarco T, et al. Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients. J Clin Oncol 2004;22(10):1823-9

61. Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, Peshkin BN, Isaacs C, Demarco T, et al. Utilization of BRCA1/BRCA2 mutation testing in newly diagnosed breast cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(4):1003-7

62. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, Geiger AM, Elmore JG, Barton MB, et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. J Clin Oncol 2005;23(19):4275-86

63. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer 2005;93(3):287-92

64. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto IA, Foulkes WD, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. Gynecol Oncol 2005;96(1):222-6

65. Husain A, He G, Venkatraman ES, Spriggs DR. BRCA1 up-regulation is associated with repair-mediated resistance to cis-diamminedichloroplatinum(II). Cancer Res 1998;58(6):1120-3

66. Moynahan ME, Cui TY, Jasin M. Homology-directed dna repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a Brca1 mutation. Cancer Res 2001;61(12):4842-50

67. Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, Johnston PG, Harkin DP. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2004;96(22):1659-68

68. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature 2005;434(7035):913-7

69. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005;434(7035):917-21

70. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2004 Oct 18;(4):CD002748

71. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, S.C., Seynaeve C, M.B., et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2001;345(3):159-64

72. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van ', V, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004;22(6):1055-62

73. Metcalfe KA, Semple JL, Narod SA. Time to reconsider subcutaneous mastectomy for breast-cancer prevention? Lancet Oncol 2005;6(6):431-4

74. Robson M. Breast cancer surveillance in women with hereditary risk due to BRCA1 or BRCA2 mutations. Clin Breast Cancer 2004;5(4):260-8

75. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, M.M., E.J., Crepin CM, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. J Clin Oncol 2001;19(4):924-30

76. Scheuer L, Kauff ND, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. J Clin Oncol 2002;20(5):1260-8

77. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, Bartels K, Menke-Pluymers M, Eggermont A, et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. Int J Cancer 2002;102(1):91-5

78. Gilliland FD, Joste N, Stauber PM, Hunt WC, Rosenberg R, Redlich G, et al. Biologic characteristics of interval and screen-detected breast cancers. J Natl Cancer Inst 2000;92(9):743-9

79. Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT, Lin MG, Khalid N, Watney EA, et al. Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. J Natl Cancer Inst 1999;91(23):2020-8

80. Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE, et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(5):1108-12

81. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002;225(1):165-75

82. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. J Clin Oncol 2005;23(33):8469-76

83. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA 2004;292(11):1317-25

84. American College of Radiology. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas). Reston, VA: American College of Radiology; 2003

85. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med 2004;351(5):427-37

86. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet 2005;365(9473):1769-78

87. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001;286(18):2251-6

88. Jones LP, Li M, Halama ED, Ma Y, Lubet R, Grubbs CJ, et al. Promotion of mammary cancer development by tamoxifen in a mouse model of Brca1-mutation-related breast cancer. Oncogene 2005;24(22):3554-62

89. Kowalska E, Narod SA, Huzarski T, Zajaczek S, Huzarska J, Gorski B, et al. Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(5):1302-6

90. Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, Lubinski J, Lynch HT, Isaacs C, et al. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res 2005;7(5):R833-R843

91. Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR, Lerman C, Garber JE, Tonin PN, et al. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. J Natl Cancer Inst 1998;90(10):761-6

92. Ghadirian P, Lubinski J, Lynch H, Neuhausen SL, Weber B, Isaacs C, et al. Smoking and the risk of breast cancer among carriers of BRCA mutations. Int J Cancer 2004;110 (3):413-6

93. Colilla S, Kantoff PW, Neuhausen SL, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, et al. The joint effect of smoking and AIB1 on breast cancer risk in BRCA1 mutation carriers. Carcinogenesis 2005 Oct 22

94. Nkondjock A, Ghadirian P, Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch H, Kim-Sing C, et al. Coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer 2006;118(1):103-7

95. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. J Clin Oncol 2005;23(30):7491-6

96. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2002;346(21):1609-15

97. Kramer JL, Velazquez IA, Chen BE, Rosenberg PS, Struewing JP, Greene MH. Prophylactic oophorectomy reduces breast cancer penetrance during prospective, long-term follow-up of BRCA1 mutation carriers. J Clin Oncol 2005;23(34):8629-35

98. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 1999;91(17):1475-9

99. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002;346(21):1616-22

100. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2005;23(31):7804-10

101. Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. J Clin Oncol 2004;22(7):1315-27

102. Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJ, Rutgers E, Verheyen R, et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. Eur J Cancer 2005;41(4):549-54

103. Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, Meijers-Heijboer HJ, Klijn JG, Burger CW. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005;97(2):476-82

104. Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van BM. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006;100(1):20-6

105. Olivier RI, van BM, Lubsen MA, Rookus MA, Mooij TM, van d, V, et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. Br J Cancer 2004;90(8):1492-7

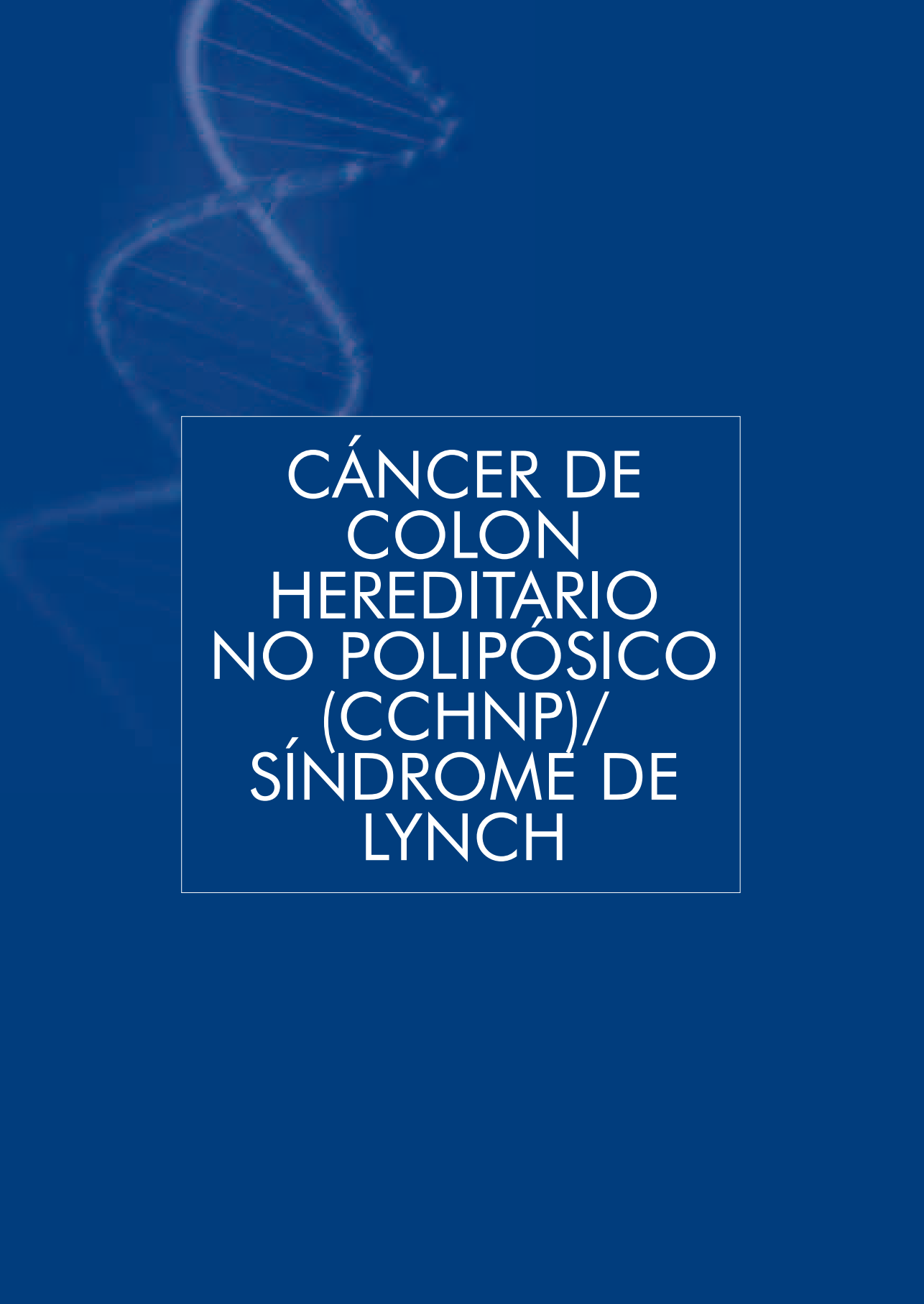
106. Rutter JL, Wacholder S, Chetrit A, Lubin F, Menczer J, Ebbers S, et al. Gynecologic surgeries and risk of ovarian cancer in women with BRCA1 and BRCA2 Ashkenazi founder mutations: an Israeli population-based case-control study. J Natl Cancer Inst 2003;95(14):1072-8

107. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. Gynecol Oncol 2005;97(2):457-67

108. Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, van BM, Valdimarsdottir HB, Massuger LF, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. J Clin Oncol 2005;23(28):6890-8

109. Robson M, Hensley M, Barakat R, Brown C, Chi D, Poynor E, et al. Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. Gynecol Oncol 2003;89(2):281-7

110. Offit K, Groeger E, Turner S, Wadsworth EA, Weiser MA. The "duty to warn" a patient's family members about hereditary disease risks. JAMA 2004;292(12):1469-73



CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP)/ SÍNDROME DE LYNCH

CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP)/SÍNDROME DE LYNCH: ASPECTOS MOLECULARES

Pedro Pérez Segura
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

La incidencia anual de cáncer colorrectal en los países industrializados es muy alta. El riesgo de padecer este tipo de tumores en este entorno y para la población general oscila entre el 5-6%.

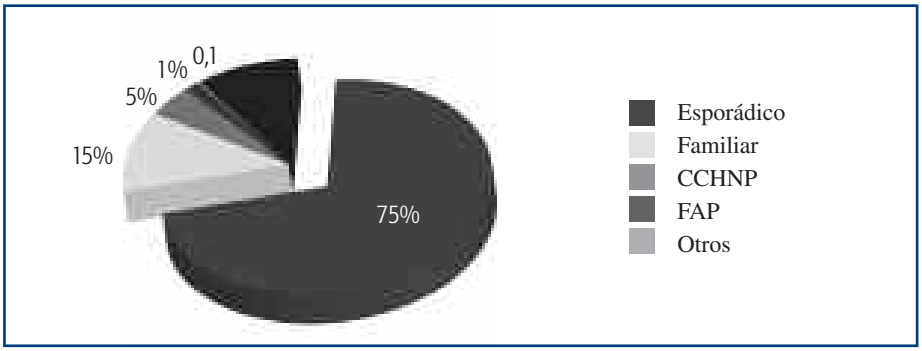
La incidencia anual de este cáncer en Estados Unidos es de unos 148.000 sujetos anuales, con un total de 56.000 muertes debidas a él [1]. En nuestro país, las últimas cifras ofrecidas por el Ministerio de Sanidad y Consumo respecto a la incidencia de esta enfermedad en el año 2003 llegaron hasta los 25.665 afectados (14.204 varones y 11.461 mujeres) [2].

De todos estos cánceres sabemos que alrededor de un 20% presentan riesgo familiar, es decir, tienen 2 o más familiares en primer o segundo grado afectos y, además, entre un 5 y 10% presentan un riesgo claramente hereditario debido a un trastorno autosómico dominante (Figura 1).

Dentro de estos trastornos las enfermedades más importantes tanto por su volumen como por sus especiales características son la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP).

En este capítulo vamos a conocer las alteraciones moleculares que se producen en CCHNP; sin embargo, y por motivos puramente docentes, vamos a repasar de manera sintética, las alteraciones

Figura 1. Distribución de los tipos de cáncer colorrectal en función de su componente hereditario



que se producen en la tumorigénesis del cáncer colorrectal esporádico de manera que comprendamos, de una manera más lógica, el porqué se producen este tipo de síndromes específicos.

ALTERACIONES GENÉTICAS EN LA TUMORIGÉNESIS COLORRECTAL

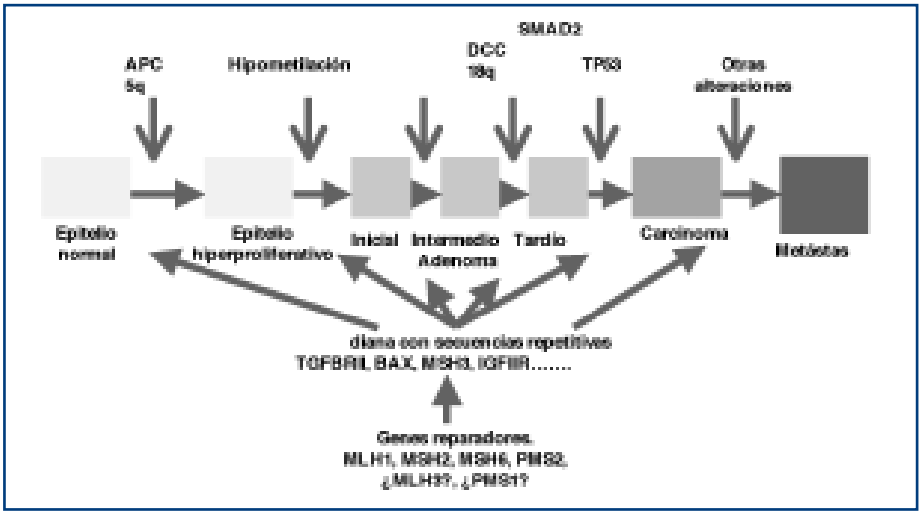
En 1988, Vogelstein et al [3] propusieron un modelo de tumorigénesis colorrectal en el cual las alteraciones en la secuencia de genes claves en el crecimiento celular (APC, K-ras y P53) acababan convirtiendo una célula normal del colon en un cáncer de colon. A esta vía se le denominó vía de la inestabilidad cromosómica, parecía explicar el 85% de los cánceres colorrectales [4] (Figura 2).

Otro dato de interés fue conocer que estas alteraciones genéticas que se iban produciendo, además, debían producirse en un orden cronológico concreto. Dentro de los genes implicados en la carcinogénesis colorrectal tenemos 3 grandes categorías: genes supresores, oncogenes y genes reparadores del ADN.

Dentro de los genes supresores los que con más frecuencia se inactivan son APC, TP53 y $p16^{INK4a}$ [4]. Para que estos genes se inactiven deben producirse mutaciones en ambos alelos, según la hipótesis del doble impacto de Knudson [5].

El gen APC codifica para una proteína de 300 kD consistentes en 2.843 aminoácidos. Interviene en el ascenso y maduración de las células en las criptas de la mucosa colónica. Esta proteína interactúa con varias proteínas intracelulares entre las cuales está la beta catenina [6]; además, la beta catenina puede asociarse con la porción intracelular de la cadherina, una proteína transmembrana. Todo esto se convierte en un factor de transcripción y, por lo tanto, en un activador de genes. Por lo

Figura 2. Modelo de carcinogénesis colorrectal



tanto, la pérdida de APC permite que las células colónicas escapen a su proceso normal de apoptosis y seguir una vía de crecimiento independiente.

En cuanto a P53 parece que la pérdida del mismo puede ser crucial en convertir un adenoma en carcinoma. A modo de ejemplo, las lesiones con alta displasia presentan pérdida de heterozigosidad de P53 en el 50% de los casos mientras que si hablamos de carcinomas estas cifras se elevan hasta el 75% (en lesiones benignas no se ha encontrado esta alteración) [7].

Protooncogenes como K-ras están implicados en las vías habituales de crecimiento celular y proliferación. En este caso, una mutación en un único alelo es suficiente para que se produzca efecto tumoral. K-ras codifica para una proteína de 21 kD, la cual se adhiere a la cara interna de la membrana celular y allí hidroliza GTP (la hidrólisis de GTP a GDP inactiva K-ras). Además, también tiene un dominio efector a través del cual interactúa con una molécula diana intracelular. Recordar que para que K-ras contribuya a la tumorigénesis colorrectal debe haberse producido previamente la pérdida de APC.

Por último, debemos hablar del sistema de reparación del ADN. El genoma está continuamente siendo agredido por múltiples causas y mantener la homeostasis de dicho sistema es realmente complejo. Algunos de estos errores, como los producidos en nucleótidos únicos, son corregidos por un "sistema de reparación por excisión de bases" [8]. Otra forma de producirse errores en el ADN es mediante del desapareamiento de nucleótidos (mismatch errors); éstos pueden ocurrir durante el proceso habitual de replicación del ADN pero suelen ser rápidamente reparados por el "sistema

de reparación de desapareamientos (mismatch) del ADN". Cuando alguno de estos sistemas de reparación del ADN no actúa correctamente se produce un fenotipo mutador, el cual produce mutaciones deletéreas en genes diana que controlan el crecimiento celular y la proliferación. Uno de estos errores es lo que subyace en el caso del CCHNP.

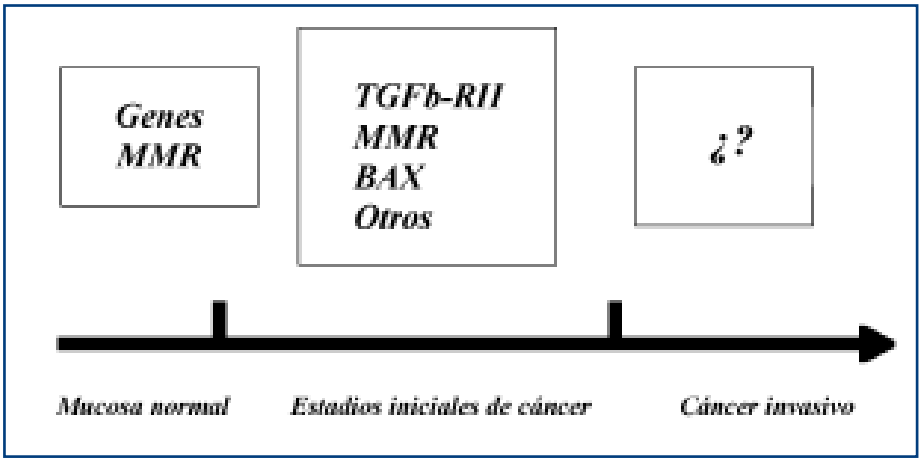
VÍAS DE TUMORIGÉNESIS COLORRECTAL

Dentro de la carcinogénesis colorrectal 2 son las vías por las que una célula colónica normal puede acabar malignizándose. Por un lado tenemos la ruta de la inestabilidad cromosómica, en la cual estarían incluidos la poliposis adenomatosa familiar y el 85% de los cánceres colorrectales esporádicos; por otro lado tendríamos la ruta de la hipermutabilidad, dentro del cual estarían incluidos el CCHNP y un 15% de los cánceres colorrectales esporádicos.

1. Vía de la inestabilidad cromosómica: (Figura 2) en este caso la pérdida del gen guardián APC permite que, en un periodo de tiempo medio (unas 2 décadas), se vayan produciendo pérdidas de material genético en áreas cruciales del genoma.

2. Vía de la hipermutabilidad: (Figura 3) en este caso la pérdida de algunos genes de reparación del ADN permite que exista una mayor facilidad para las mutaciones en todo el genoma. En esta ruta se han identificado mutaciones en cinco genes (2 receptores de factores de crecimiento, un gen de apoptosis y 2 genes reparadores del ADN).

Figura 3. Vía de la hipermutabilidad



En este punto del capítulo, y dada la importancia que los sistemas de reparación tienen en la carcinogénesis colorrectal en CCHNP, vamos a detallar algunos aspectos relevantes del sistema MMR (mismatch repair system).

Como ya se ha comentado con anterioridad, el ADN está expuesto continuamente a alteraciones y esas alteraciones deben ser corregidas si no queremos que se produzcan cambios negativos para nuestra homeostasis. Se considera que nuestro sistema de reparación de errores en el ADN controla el 99% de los mismos.

El sistema MMR se centra en la localización y reparación de 3 tipos de errores: desapareamientos de bases de pares únicos, aductos inducidos químicamente y bucles.

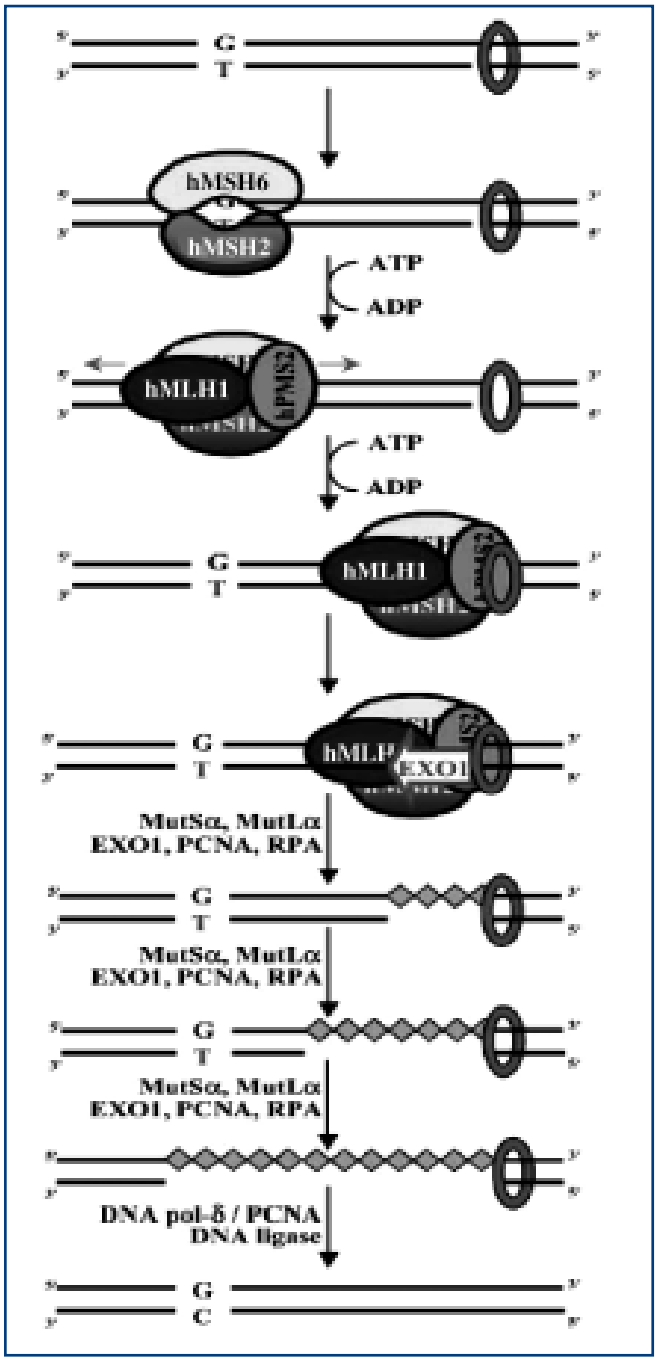
Para hacernos una idea de lo importante que es este sistema podríamos decir que, de manera global, el riesgo de que se produzcan mutaciones en cada replicación del ADN es de uno o dos; sin embargo, si este sistema no funciona la tasa de errores puede ser de cientos o miles por ciclo de replicación y, además, la mayoría de ellos están en zonas no codificantes del ADN. Los genes que presentan más riesgo son aquellos que presentan secuencias repetitivas (denominadas microsatélites) en una región codificante y en las cuales, la adición o eliminación de una o dos bases causará un fallo que podrá producir un codon de parada y, en consecuencia, producir una proteína no funcional.

Pero, ¿qué genes están involucrados en este sistema de reparación? El conocimiento de los genes humanos implicados en este sistema viene de los datos recogidos de bacterias; en concreto, del Escherichia coli. En él se detectaron 3 proteínas que parecen ser el centro del sistema de reparación: mutS, mut, y mutH. MutS se une al error del ADN; MutL se une al complejo mutS-ADN y este complejo activa mutH. Por último una endonucleasa une la nueva cadena de ADN sintetizada.

En la década de los noventa se detectaron los homólogos eucarióticos de mutS (6 homólogos) y mutL (4 homólogos) pero no de mutH.

Los conocimientos que se tenían del E coli en cuanto a las mutaciones en mutS o mutL nos permitieron conocer que desestabilizaban microsatélites. Esto mismo se comprobó que ocurría en levaduras y, en la década de los noventa, fue identificado en tumores humanos. En esa misma época se identificó que estas alteraciones (denominadas inestabilidad de microsatélites –IMS o fenotipo con error de replicación– RER) estaban ligadas con CCHNP.

Figura 4. Activación del sistema de reparación MMR



El primer gen MMR identificado fue hMSH2, en 2p16 [9,10]. Es el homólogo humano de yMSH2 en levaduras o, lo que es lo mismo, mutS en E coli. hMLH1, localizado en 3p21, tiene su homólogo en levaduras en yMLH1 y en E coli, mutL [11].

A la hora del reconocimiento de los errores mismatch, hMSH2 parece ser el centro del mismo; forma un heterodímero con hMSH6 (2p16) o con hMLH3 (14q24.3) (hMLH1 forma un heterodímero con hPMS2 (7p22) el cual interactúa con los complejos hMSH2/hMSH6 o hMSH2/hMLH3) [12,13] (Figura 4).

Los eventos genéticos que se producen tras la pérdida de la capacidad de reparación son variados y algunos ya empezamos a conocerlos. Por un lado, algunos investigadores han demostrado que líneas con IMS presentaban mutaciones en el receptor II del TGF beta1 [14]. Por otro lado, se identificaron mutaciones en el gen que codifica para el receptor de IGF [15]. Posteriormente, se identificaron mutaciones en distintos genes, de los cuales podemos reseñar el gen BAX [16] (apoptosis), E2F4 (regulador del ciclo celular) [17] así como hMLH3 y hMSH6 [18].

En algunos casos de cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites podemos encontrar metilación de los islotes CpG del promotor de MLH1 [19-21]. Aunque no se trata de un trastorno hereditario sí que aparece en cánceres colorrectales que presentan un comportamiento similar a los hereditarios salvo que es más frecuente en mujeres y su edad de aparición está por encima de los 60 años [22].

ASPECTOS MOLECULARES DEL CCHNP

El CCHNP engloba entre un 5 y 10% de todos los cánceres colorrectales que se diagnostican en la actualidad. No vamos a entrar en las características detalladas de este síndrome, ya que va a ser tratado en el siguiente capítulo de la obra, pero sí que es necesario para tratar algunos temas moleculares conocer algunos aspectos del mismo.

Para ello debemos hablar, sin lugar a dudas, de los criterios diagnósticos de CCHNP. En 1991, el International Collaborative Group for HNPCC desarrolló los denominados criterios de Amsterdam [23] que definían este síndrome y que se recogen en la Tabla 1. Sin embargo, 8 años después estos criterios fueron revisados por el mismo grupo para incluir en los mismos la posibilidad de aparición de tumores extracolónicos, los denominados criterios de Ámsterdam modificados [24], Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de Ámsterdam, Ámsterdam II y Bethesda

A) Criterios de Ámsterdam [23]
1. Tres familiares afectos de cáncer colorrectal, uno de ellos en primer grado de parentesco con los otros dos.
2. Al menos, 2 generaciones afectadas.
3. Al menos, 1 cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
4. Poliposis excluida.

B) Criterios de Ámsterdam II [24]
1. Tres familiares con cáncer asociado a CCHNP (colorrectal, endometrial, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno en primer grado de los otros dos.
2. Al menos 2 generaciones afectadas.
3. Al menos, 1 cáncer diagnosticado antes de los 50 años.
4. Poliposis excluida.

C) Criterios de Bethesda [25]
1. Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
2. Cáncer colorrectal u otro cáncer asociado a CCHNP* sincrónicos o metacrónicos, sin tener en cuenta la edad.
3. Cáncer colorrectal con morfología de alta IMS (caracterizada por la presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, carcinoma con diferenciación mucinosa o en anillo de sello, reacción linfocitaria peritumoral tipo Crohn-like, patrón de crecimiento medular) antes de los 60 años.
4. Cáncer colorrectal con uno o más familiares en primer grado con cáncer colorrectal u otro cáncer relacionado con CCHNP*, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años.
5. Cáncer colorrectal con dos o más familiares con cáncer colorrectal o cánceres asociado a CCHNP*, sin tener en cuenta la edad.

** Incluye endometrio, ovario, gástrico, intestino delgado, tracto urinario, tracto biliar, páncreas, cerebro y glándula sebácea.*

Además de estos criterios clínicos para la identificación de familias CCHNP existen los denominados criterios de Bethesda [25] que nos orientan sobre qué tumores colorrectales requieren ser estudiados para detectar si existe inestabilidad de microsatélites o no (Tabla 1).

El porcentaje de detección de mutaciones varía en función de los criterios que cumplen cada familia. Para aquellas que cumplen los criterios más restrictivos de Ámsterdam iniciales, las posibilidades de detectar una mutación en los genes hMLH1 o hMSH2 oscila entre el 39% y el 86%; sin embargo, cuando los criterios que se completan son los de Ámsterdam modificados, el

porcentaje desciende hasta el 5% al 50%[26-28]. Algunos autores promulgan la posibilidad de que este porcentaje de positividad sea menor de lo que realmente existe; entre los razonamientos que dan están, por un lado, el hecho de que el gen hMSH6 se estudia menos de lo que se debería en estas familias[29]; además, las técnicas que en estos momentos se están utilizando en la mayoría de los casos podrían no detectar una serie de alteraciones (mutaciones en regiones de control o intrones que afecten a la transcripción o al splicing, grandes delecciones, etc.)[30-32].

En cuanto a los genes que más se encuentran mutados podemos decir que hMLH1 y hMSH2 ocupan el 90% de las mutaciones mientras que el 10% restante lo completan las mutaciones existentes en hMSH6. Las mutaciones del resto de los genes son casi anecdóticas.

Para conocer las mutaciones detectadas en los genes MMR existe la posibilidad de consultar la base de datos que mantiene y actualiza de manera periódica el International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (http://www.nfdht.nl).

INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES Y GENES MMR

La inactivación de los genes hMLH1 y hMSH2 se expresa en los tumores como IMS de alto grado. En la actualidad se acepta como definición de alta IMS la dada por el Instituto Nacional del Cáncer americano[33] en el que lo define como aquellos tumores en los que aparece inestabilidad en dos o más microsatélites de los 5 de los que consta el panel estándar (Tabla 2); en el caso de que sólo haya inestabilidad en uno de ellos hablaremos de baja inestabilidad (Figura 5).

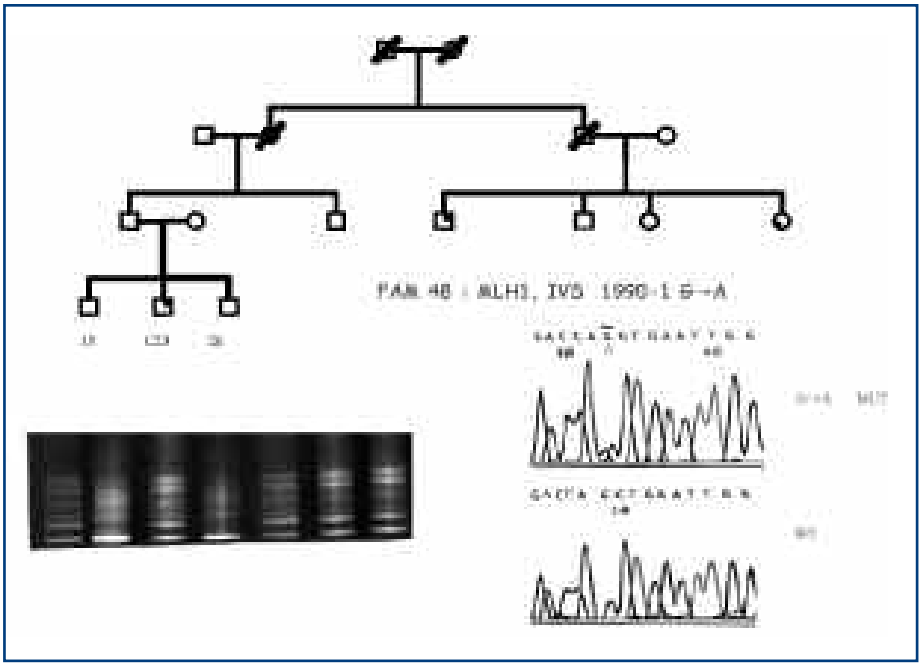
En cuanto a la correlación entre IMS y criterios clínicos existen trabajos que nos demuestran que los criterios de Bethesda son altamente sensibles a la hora de identificar pacientes con tumores con alta IMS[34-36], aunque poco específicos a la hora de identificar portadores de mutación en los genes MMR[37].

El tejido más habitual disponible a la hora de realizar los estudios de MSI es parafinado. Lo ideal es disponer de células tumorales; sin embargo, en ocasiones, esto no es posible y hemos de disponer de otros tipos de tejidos como pólipos (en el caso de los adenomatosos, y siempre dentro de este síndrome, la IMS supera el 55%)[38].

Tabla 2. Panel de microsatélites y su localización

Microsatélite	Localización
BAT25	4q12
BAT26	2p16.3-p21
D5S346	5q21-22
D17S250	17q11.2-q12
D2S123	2p16

Figura 5. Familia CC-48 evaluada en la Unidad de Consejo Genético del Sº de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Árbol familiar y representación de la mutación detectada en el gen hMLH1



Los conocimientos actuales sobre el papel de la IMS y su relación con los pólipos hacen que no podamos recomendarlos de manera rutinaria como material con el que tomar decisiones.

En cuanto a cánceres extracolónicos dentro del síndrome de Lynch también se ha descrito presencia de IMS (75% de los cánceres endometriales, casi 100% de los de ovario, 80-90% de los cánceres gástricos) [39]; es importante recordar que estos tumores, de manera esporádica, también presentan IMS, por lo que deberemos tenerlo en cuenta a la hora de interpretar los resultados [40].

Es conveniente recordar que aquellos casos en los que encontramos mutaciones germinales en hMSH6 suelen ser perfiles fenotípicos de familias donde la edad media de diagnóstico del cáncer colorrectal ronda los 60 años (y no los 45 de aquellos portadores de mutaciones en los otros 2 genes reparadores), hay mayor incidencia de cáncer endometrial y suelen presentar baja inestabilidad [41,42].

Algunos síndromes concretos se relacionan con alguno de los genes; es el caso del Muir-Torre, el cual solemos encontrar alteraciones en el gen hMSH2.[43]

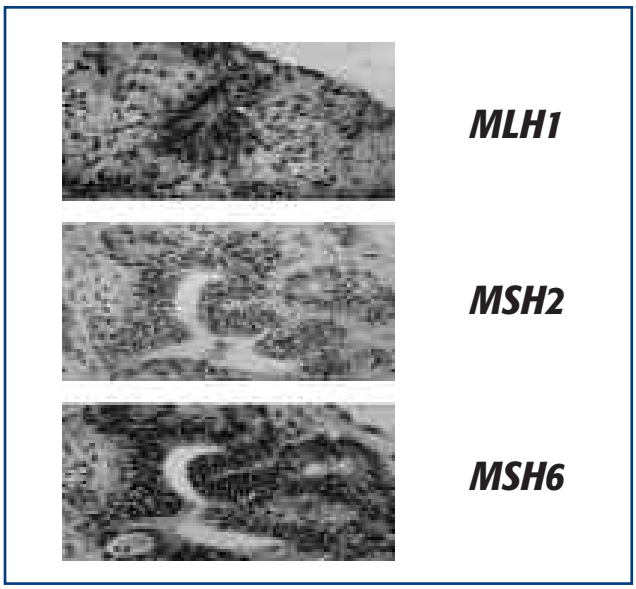
Las mutaciones en PMS2[44] son raras en familias clásicas y suelen asociarse a cuadros de Turcot. En el caso de MLH3 en los pocos casos en los que se ha detectado se asociaba a distintos grados de inestabilidad de microsatélites[45].

INMUNOHISTOQUÍMICA Y GENES MMR

En la actualidad existe la posibilidad de determinar la expresión inmunohistoquímica de las proteínas de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 en la pieza tumoral. Su determinación nos permite conocer el gen afecto, así como la importancia del defecto que ha producido (la pérdida de expresión de MSH2 casi siempre va acompañada de la pérdida secundaria de MSH6, así como la pérdida de MLH1 va acompañada de la de PMS2. Esto no significa que no se puedan producir pérdidas de PMS2 o MSH6 sin relación con las mutaciones de sus "hermanos mayores").

Un dato de sumo interés es que, además, son técnicas rápidas y baratas en comparación con otros métodos diagnósticos[46] (Figura 6).

Figura 6. Expresión inmunohistoquímica de las proteínas MLH1, MSH2 y MSH6



En cuanto a la relación entre IMS y pérdida de expresión de los genes MMR, la correlación es muy alta; sólo se ha demostrado un 0,2% de pérdida de expresión de proteína en tumores con estabilidad de microsatélites o inestabilidad baja [47]. En el otro extremo tenemos la situación en la que no todos los tumores con alta IMS presentan pérdida de la expresión de la proteína (alrededor del 5%) [48].

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DE MUTACIONES EN GENES MMR

La detección de mutaciones en los genes reparadores se puede realizar utilizando diversas técnicas (test de truncamiento de proteína, SSCP, DGGE, DHPLC, secuenciación) cuya metodología ya se ha revisado en otros apartados de este libro. Este tipo de técnicas permite hacer un cribado, por fragmentos, de los distintos genes reparadores; esto hace que este tipo de técnicas sean bastante costosas desde todos los puntos de vista (personal, tiempo y económico).

En cuanto al rendimiento de las técnicas más frecuentemente utilizadas en este tipo de familias, se resume en la Tabla 3.

Cuando se detecta una alteración es necesario caracterizarla mediante secuenciación; en el caso de que dicha técnica detecte una mutación, es obligado ofrecer la posibilidad de detectar dicha mutación en otros miembros de la familia, por supuesto, siempre dentro de un proceso integral de asesoramiento genético [49].

Tabla 3. Rendimiento de las técnicas más frecuentemente utilizadas para el estudio de los genes MMR

Técnica	Sensibilidad
TTP	50-60%
SSCP	> 95%
CSGE + secuenciación	> 90%
Secuenciación	> 95%

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR

En el proceso de asesoramiento genético puede ser útil la realización de un test genético que nos permita conocer si la familia o el individuo que acude a nuestra consulta es portador de una alteración genética que incremente su riesgo de padecer cáncer.

En el caso del CCHNP la realización de un test genético puede ser de gran utilidad para asesorar al probando sobre las medidas preventivas y/o de diagnóstico precoz que puede realizar; no es éste el lugar para comentar los vericuetos de la realización de un test genético, ya que se comentan en otros capítulos de la obra.

En función del criterio (Ámsterdam, Ámsterdam II, Bethesda) y su situación de sano o enfermo, podremos establecer distintos algoritmos de decisión a la hora de escoger cuál es la mejor manera de llegar a un diagnóstico molecular lo más correcto posible para cada caso.

En el caso que se cumplan los criterios de Ámsterdam de manera estricta se puede pasar directamente al análisis de mutaciones en los genes MMR. Si la situación ante la que nos encontramos es de criterios de Bethesda deberemos previamente analizar si existe IMS en la muestra parafinada del tumor de un afectado; si es así, procederemos a realizar el estudio de mutaciones en los genes reparadores. En el caso de que no se demuestre IMS no es obligada la realización de dicho estudio, aunque no debemos olvidar que, en ocasiones, portadores de mutación en hMSH6 pueden no presentar IMS.

No debemos olvidar que las técnicas que ordinariamente se utilizan para la detección de mutaciones pueden no detectar algunas alteraciones (por ejemplo, grandes delecciones o reordenamientos); se considera que el porcentaje de positividades que se están escapando por no utilizar estas técnicas complementarias oscila entre el 6,5% y el 20%.[50-52]

En el siguiente capítulo se muestra el algoritmo resumido.

RESUMEN

La incidencia de CCHNP oscila entre el 5 y 10% aunque las agregaciones familiares pueden llegar a ser el 20-30% del total de los cánceres de colorrecto diagnosticados en los países industrializados.

Las alteraciones en los genes MMR son el elemento fundamental, desde el punto de vista molecular, para el desarrollo de esta enfermedad.

El algoritmo molecular en el que se incluyen factores clínicos, inestabilidad de microsatélites e inmunohistoquímica permiten optimizar el diagnóstico molecular de estas familias.

Sin embargo, existe un porcentaje importante de familias que no se pueden beneficiar de estos conocimientos, dada la gran laguna existente en esta patología (mala correlación genotipo-fenotipo).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemel A, Thomas A, Muray T, et al. Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47
2. La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo 2005
3. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med 1988; 319: 525-32
4. Chung DC. The genetic basis of colorectal cancer: Insights into critical pathways of tumorogenesis. Gastroenterology 2000; 119: 854-65
5. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 68: 820-3
6. Morin PJ et al. Activation of beta-catenin-Tcf signalling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. Science 1997; 275: 1787
7. Boland CR et al. Microallelotyping defines the sequence and tempo of allelic losses at tumor suppressor gene loci during colorrectal cancer progression. Nat Med 1995; 1: 902
8. Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. Gastroenterology 1995; 109: 1685-99
9. Fishel R, Lercoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary non-polyposis colorectal cancer. Cell 1993; 75: 1027-38
10. Lin B, Parsons RE, Hamilton SR, et al. HMSH2 mutation in HNPCC kindreds. Cancer Res 1994; 54: 4590-4
11. Bronner CE, Baker SM, Morrison PJ, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colorectal cancer. Nature 1994; 368: 258-61
12. Fishel R, Ewel A, lee S, et al. Binding of mismatch microsatellite DNA sequences by the human MSH2 protein. Science 1994; 266: 1403-5
13. Prolla TA, Pang Q, Alani E, et al. MLH1, PMS1 and MSH2 interaction during the initiation of DNA mismatch repair in yeast. Science 1994; 265: 1091-3
14. Markowitz S, Wang J, Myeroff L, et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. Science 1995; 268: 1336-8
15. Souza RF, Appel R, Yin J, et al. Microsatellite instability in the insulin-like growth factor II receptor gene in gastrointestinal tumors. Nat Genet 1996; 14: 255-7
16. Rampino N, Yamamoto H, Ionov Y, et al. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. Science 1997; 275: 967-9
17. Yoshitaka T, Matsubara N, Ikeda M, et al. Mutations of E2F-4 trinucleotide repeats in colorectal cancer with microsatellite instability. Biochem Biophys Res Commun 1996; 227: 553-7
18. Malhosyan S, Rampino N, Yamamaoto M, et al. Frameshift mutator mutations. Nature 1996; 382: 499-500
19. Kane MF, Loda M, Gaida GM, et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. Cancer Res 1997; 57: 808-11
20. Herman JG, Umar A, Polyak K, et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 6870-5
21. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. Cancer Res 1998; 58: 3455-60
22. Gryfe R, Kim H, Hsieh ETK, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 342: 69-77
23. Vasen HFA, Mecklin J-P, Khan PM, et al. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 1991; 34: 424-5
24. Vasen HFA, 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 Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. Gastroenterology 1999; 116: 1453-6

25. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 261-8
26. Syngal S, Fox EA, Li C, et al. Interpretation of genetic test results for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for clinical predisposition testing. JAMA 1999; 282: 247-53
27. Moslein G, Tester DJ, Lindor NM, et al. Microsatellite instability and mutation analysis of hMSH2 and hMLH1 in patients withs sporadic, familial and hereditary colorectal cancer. Hum Mol Genet 1996; 5: 1245-52
28. Nystrom-Lahti M, Wu Y, Moisio AL, et al. DNA mismatch repair gene mutations in 55 kindreds with verified or putative hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Hum Mol Genet 1996; 5: 763-9
29. Miyaki M, Konishi M, Tanaka T, et al. Germline mutations of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Nat Genet 1997; 17: 271-2
30. Yan H, Papadopoulos N, Marra G, et al. Conversion of diploidy to hapolidy. Nature 2000; 403: 723-4
31. Nakagawa H, Yan H, Lockman J, et al. Allele separation faciliates interpretation of potential splicing alterations and genomic rearrangements. Cancer Res 2002; 62: 4579-82
32. Wijnen J, van der Klift H, Vasen H, et al. MSH2 genomic deletions are a frequent cause of HNPCC. Nat Genet 1998; 20: 326-8
33. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Instittute 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 1998; 58: 5248-57
34. Terdiman JP, Gum JR, Conrad PG et al. Efficient detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene carriers by screening for tumor microsatellite instability before germline genetic testing. Gastroenterology 2001; 120(1): 21-30
35. Wullenweber HP, Sutter C, Autschbach F et al. Evaluation of Bethesda guidelines in relation to mcrosatellite instability. Dis Colon Rectum 2001; 44(9): 1281-9
36. Piñol V, Castells A, Andreu M, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. JAMA 2005; 293: 1986-94
37. Syngal S, Fox EA, Eng C, et al. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. J Med Genet 2000; 37(9): 641-5
38. Samowitz WS, Slattery ML. Microsatellite instability in colorectal adenomas. Gastroenterology 1997; 112(5): 1515-9
39. Shannon C, Kirk J, Barnetson R et al. Incidence of microsatellite instability in synchronous tumors of the ovary and endometrium. Clin Cancer Res 2003; 9(4): 1387-92
40. Gurin CC, Federici MG, Kang L, et al. Causes and consequences of microsatellite instability in endometrial carcinoma. Cancer Res 1999; 59(2): 462-6
41. Wu Y, Berends MJ, Mensink RG, et al. Association of hereditary nonpolyposis colorectal cancer-related tumors displaying low microsatellite with MSH6 germline mutations. Am J Hum Genet 1999; 65: 1291-8
42. Kolodner RD, Tytell JD, Schneits JL, et al. Germ-line MSH6 mutations in colorectal cancer families. Cancer Res 1999; 5068-74
43. Kruse R, Rutten A, Lamberti C, et al. Muir-Torre phenotype has a frequency of DNA mismatch repair gene mutations similar to that in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families defined by Amsterdam criteria. Am J Hum Genet 1998; 63: 63-70
44. Lin T, Yan H, Kuismanen S, et al. The role of hPMS1 and hPMS2 in predisposing to colorectal cancer. Cancer Res 2001; 61: 798-802
45. Wu Y, Berends MJW, Sijmons RH, et al. A role for MLH3 in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Nat Genet 2001; 29: 137-8
46. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al. Inmunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. J Clin Oncol 2002; 20(4): 1043-8

47. Baudhuin LM, Burgart LJ, Leontovich O, et al. Use of microsatellite instability and immunohistochemiostry testing for the identification of individuals at risk for Lynch syndrome. Familial Cancer 2005; 4: 255-65

48. Halvarsson B, Lindblom A, Rambech E et al. Microsatellite instability análisis and/or immunostaining for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer? Virch Arch 2004; 444(2): 135-41

49. Giardello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. Gastroenterology 2001; 121: 198-213

50. Wijnen JT, Vasen HF, Khan PM, et al. Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. N Engl J Med 1998; 339: 511-8

51. Charbonnier F, Olschwang S, Wang Q, et al. MSH2 in contrast with MLH1 and MSH6 is frequently inactivated by exonic and promoter rearrangements in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cancer Res 2002; 62: 848-53

52. Wang Y, Friedl W, Sengteller M, et al. A modified multiplex PCR assay for detection of large deletions in MSH2 and MLH1. Hum Mut 2002; 19: 279-86

CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP)/SÍNDROME DE LYNCH: ASPECTOS CLÍNICOS

Hans F.A. Vasen, M.D.
The Netherlands Foundation for the Detection of Hereditary Tumours
Leiden University Medical Centre (Poortgebouw). The Netherlands

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un 10% a un 15% de pacientes con cáncer colorrectal poseen una historia familiar de este tipo de cáncer, y el 5% de los pacientes presentan un inicio precoz (<45 años). En la etiología del cáncer colorrectal, en estos casos influyen probablemente una combinación de factores genéticos y medioambientales. En un reducido número de casos, los factores genéticos desempeñan un papel dominante. El síndrome de cáncer colorrectal hereditario que predomina, es el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no-polipósico (CCHNP)) el cual se caracteriza por el desarrollo de cáncer colorrectal, cáncer de endometrio y otros tipos de tumores a una edad temprana[1]. Este síndrome se debe a una mutación en uno de los siguientes genes de reparación de bases desapareadas (mismatch repair genes) del ADN: *MSH2, MLH1, MSH6*, y *PMS2*[2]. Un defecto en estos genes lleva a múltiples errores en las secuencias repetitivas del ADN (microsatélites) en todo el genoma de los tumores. Esta forma de inestabilidad genómica se denomina inestabilidad de microsatélites (IMS) y representa la característica principal del síndrome de Lynch.

La vía de reparación de bases desapareadas (mismatch repair pathway) requiere un mínimo de seis proteínas diferentes de reparación de bases en humanos. El gen MSH2 se une al MSH6 para formar el heterodímero hMutSα que es crucial para el reconocimiento de esta falta de concordancia base-base. Un heterodímero MutSβ correspondiente, que incluye a MSH2 y a

MSH3, está involucrado en el reconocimiento del bucle inserción-deleción. El gen MLH1 se une al PMS2 para formar el heterodímero hMutLα. Esto coordina la interacción entre el complejo de reconocimiento de bases desapareadas (mismatch recognition complex) y los otros miembros de la vía de reparación de bases desapareadas [3]. Un defecto del gen de reparación de bases desapareadas puede encontrarse de un 1% a un 5% de todos los casos de cáncer colorrectal [4,5].

La identificación de sujetos predispuestos a cáncer colorrectal es fundamental, ya que hace posible el plantearnos medidas preventivas eficaces. Por otra parte, es importante diferenciar el síndrome de Lynch de otros síndromes de cáncer colorrectal familiares, ya que el programa de vigilancia y tratamiento de éste puede diferir del programa correspondiente a otros síndromes. En este capítulo, se tratarán las características clínicas, criterios de diagnóstico y el manejo del síndrome de Lynch.

HISTORIA DEL SÍNDROME

La primera familia con síndrome de Lynch fue descrita por Warthin en 1913 [6]. Henry Lynch y Ann Krush actualizaron los datos sobre esta familia casi 60 años más tarde [7]. A lo largo de los siguientes 25 años, Henry Lynch fue prácticamente el único investigador que siguió describiendo el síndrome de Lynch en numerosos informes y exigió se prestara atención a este síndrome dada su importancia. A mediados de los ochenta, investigadores finlandeses, holandeses e italianos señalaron la importancia de dichos artículos y comenzaron a buscar familias con síndrome de Lynch en sus respectivos países [8-10]. En 1990, fue creado el Grupo Colaborativo Internacional para promover la investigación sobre el síndrome de Lynch a nivel internacional [11]. Gracias a las actividades de este grupo, fueron establecidas grandes redes internacionales de colectivos de investigación. Esta colaboración mundial condujo, en un tiempo relativamente corto, a la identificación de los genes responsables del síndrome.

DENOMINACIÓN DEL SÍNDROME

En el momento del establecimiento de Grupo Colaborativo Internacional, el síndrome de Lynch era muy desconocido. Ésta fue la razón por la que los miembros del grupo hubieron de proponer el uso de un nombre para este síndrome, es decir, cáncer colorrectal hereditario no-polipósico (CCHNP), lo que explica qué tumores aparecen principalmente en esta enfermedad [11]. Hoy en día está bien definido y es bien conocido a nivel mundial y la reintroducción del término síndrome de

Lynch resulta adecuada para rendir homenaje a la persona que llenó el enorme vacío existente, entre la primera descripción del síndrome en 1913 por Warthin y la identificación de los genes responsables en 1994. CCHNP fue definido originalmente como un síndrome caracterizado por el agrupamiento de cáncer colorrectal, cáncer de endometrio y otros tipos de cáncer y la presencia de IMS y un defecto de reparación de bases desapareadas. Por lo tanto CCHNP no debe ser utilizado como un término "paraguas" que incluya a todas las familias que satisfagan los criterios de Ámsterdam, con o sin IMS.

Tabla 1. Características principales del síndrome de Lynch

Herencia autosómica dominante.
Cánceres asociados: cáncer colorrectal, de estomago, de ovario, de uréter/pelvis renal, de cerebro, del intestino delgado, del conducto hepatobiliar y de la piel (adenoma sebáceo).
Desarrollo de cáncer a una edad temprana.
Desarrollo de cánceres múltiples.
Características de cáncer colorrectal: predilección por el colon proximal, supervivencia ampliada, cáncer colorrectal múltiple, tumores mal diferenciados, e infiltración linfocítica tipo Crohn.
Características de los adenomas: su número varía de uno a varios, una gran cantidad de adenomas con un patrón de crecimiento velloso, alto grado de displasia, progresión rápida de adenoma a carcinoma.
Alta frecuencia de inestabilidad de microsatélites.
Inmunohistoquímica: pérdida de la expresión de proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.

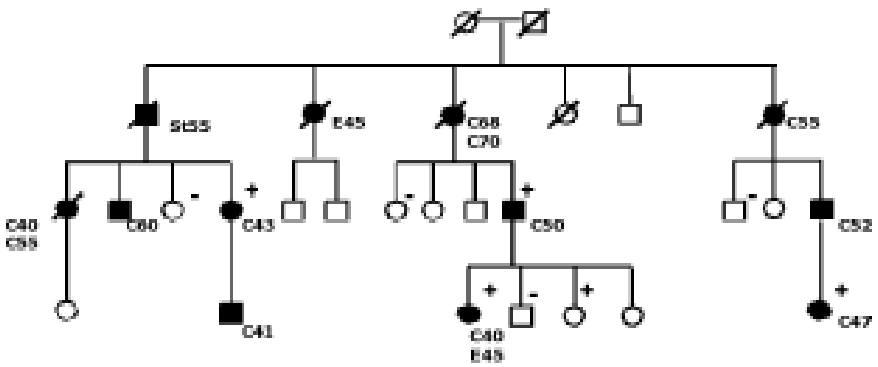
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El síndrome de Lynch se caracteriza por varios rasgos clínicos y patológicos específicos. El conocimiento de dichas características es fundamental para la identificación del síndrome de Lynch. La Tabla 1 muestra una lista de las características más importantes.

HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

La herencia autosómica dominante es uno de los rasgos principales. En un historial con síndrome de Lynch clásico, la mitad de los miembros de dicha familia a lo largo de generaciones sucesivas ha presentado cáncer colorrectal, de endometrio u otros. El árbol familiar con dicho síndrome se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Árbol de familia con síndrome de Lynch clásico



C40: cáncer colorrectal diagnosticado a los 40 años de edad; E45: cáncer de endometrio diagnosticado a los 45 años; St55: cáncer de estómago a los 55 años de edad; + o – indica el estado de la mutación

En contraste con la poliposis adenomatosa familiar, en la cual un tercio de los casos es causado por una mutación *de novo* del gen *APC* (Adenomatous Polyposis Coli), las familias con síndrome de Lynch basado en una mutación *de novo* de genes de reparación de bases desapareadas, se han registrado con muy poca frecuencia [12,13]. En dichas familias, los padres y hermanos del paciente no desarrollan la enfermedad. Debido a la alta penetrancia de este síndrome, miembros de dichas familias a lo largo de generaciones sucesivas se ven afectados y pocas veces se observa un salto de generaciones. Sólo en un estudio sobre familias con síndrome de Lynch, debido a una mutación en *MSH6*, se registró un salto de generaciones [14]. Esta es la razón por lo que la vigilancia mediante colonoscopia en familias con síndrome de Lynch sin mutación alguna conocida, se recomienda normalmente sólo en parientes de primer grado de personas afectadas por el síndrome y no así en los parientes de segundo grado.

CÁNCERES ASOCIADOS CON EL SÍNDROME DE LYNCH

Un amplio espectro de cánceres puede ser encontrado en el síndrome de Lynch. El patrón del lugar de aparición del cáncer ha ido cambiando a lo largo del tiempo. En la primera familia con este síndrome descrita por Warthin al inicio del siglo veinte, los cánceres más frecuentes eran los gástricos y de endometrio, mientras que en las generaciones de dicha familia que fueron descritas por Lynch en 1971, el tumor más frecuente fue el cáncer colorrectal [6,7]. La variación del patrón de

cáncer a lo largo de los años, refleja el cambio en la incidencia de cánceres en la población durante el mismo periodo de tiempo. También, diferencias actuales en la expresión del síndrome de Lynch entre familias de países occidentales comparadas con familias del Lejano Oriente, reflejan la variación en la incidencia de cánceres en las poblaciones respectivas [15]. Estas observaciones sugieren que, incluso en el síndrome de Lynch, los factores medioambientales desempeñan un papel importante en la carcinogénesis.

Para la toma de decisiones sobre qué programa de vigilancia deberá recomendarse, necesitamos saber qué tumores pertenecen al espectro del síndrome de Lynch. No hay duda alguna de que aparte del cáncer colorrectal y de endometrio, el cáncer de intestino delgado, de estómago, de conducto urinario (pelvis y uréter), de ovarios, de cerebro y los tumores sebáceos, están asociados al síndrome. Para la mayoría de estos lugares de presentación de cáncer, los estudios han demostrado que el coeficiente observado/esperado aumenta [16-20]. Sin embargo, no hay certeza alguna sobre si el cáncer de mama y el de próstata pertenecen al espectro de tumores del síndrome de Lynch [21-23].

A pesar de que la mayor parte de los estudios no registraron una mayor incidencia de tumores de mama o próstata en familias con síndrome de Lynch, respecto a la población general, los estudios han registrado cánceres de mama o de próstata que muestran IMS en pacientes pertenecientes a familias con síndrome de Lynch. Sin embargo, se plantea el interrogante sobre si el hallazgo de IMS en un tumor específico de un paciente perteneciente a una familia con síndrome de Lynch prueba que este tumor vaya asociado con dicho síndrome. Podría plantearse la hipótesis de que la mutación de genes de reparación de bases desapareadas, que causa IMS, desempeña un papel en la progresión del cáncer, pero podría decirse que la mutación no se implica en el inicio del desarrollo del tumor (lo que hubiese llevado a una incidencia aumentada). Las decisiones sobre si la vigilancia deberá ser recomendada como pauta a seguir para un tipo específico de cáncer, deberán basarse en el riesgo de cáncer asociado a la edad y en la disponibilidad de sistemas de detección específicos y sensibles.

El riesgo de posibilidad de desarrollar cáncer colorrectal a lo largo de la vida en portadores de un defecto de reparación de bases desapareadas citado en la literatura, varía entre un 30% y un 80% [17,24-28]. El riesgo depende del género y del tipo de gen de reparación de bases desapareadas en cuestión. Desafortunadamente, el riesgo exacto de desarrollar cáncer colorrectal se desconoce, debido a que casi todos los informes sobre el riesgo de este cáncer son sesgados, al haber sido seleccionadas dichas familias considerando el agrupamiento de cánceres colorrectales. El riesgo registrado de desarrollar cáncer de endometrio está entre un 30% y un 60%. El riesgo de padecer otros cánceres asociados con el síndrome de Lynch es inferior, a un 10-15% (ver Tabla 2). Existen

Tabla 2. El riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de la vida en el síndrome de Lynch

Colorrectal (varón)	65-80%
Colorrectal (mujer)	30-70%
Cáncer de endometrio	40–60%
Cáncer de ovario	9-12%
Gástrico	2-13%
Cáncer de conducto urinario	4–6%
Cáncer de cerebro	4%
Cáncer de conductos biliares / vesícula biliar	2%
Cáncer de intestino delgado	5%(?)

algunos informes que sugieren que los cánceres extracolónicos son más frecuentes en familias con mutación *MSH2* que en familias con mutación *MLH1* [25,29]. Familias con mutaciones *MSH6* se caracterizan por el desarrollo de cáncer colorrectal a una edad más avanzada y un riesgo más alto de desarrollar cáncer de endometrio. Las familias asociadas con las mutaciones *PMS2* son poco comunes. En un informe reciente sobre siete familias con una mutación identificada *PMS*, tres de dichas familias satisficieron completamente los criterios de Amsterdam (ver Tabla)[30]. El patrón fue de herencia autosómica dominante con un fenotipo de menor expresión, comparado con familias que exhiben mutaciones *MLH1* o *MSH2*.

INICIO A UNA EDAD TEMPRANA

Todos los cánceres relacionados con el síndrome se caracterizan por una edad temprana al inicio. Se ha sugerido que la presencia congénita de una mutación de líneas germinales en uno de los genes de reparación de bases desapareadas, es responsable de la edad temprana de inicio de cánceres en el síndrome de Lynch.

Estudios anteriores sugieren que la edad en el momento del diagnóstico del cáncer colorrectal disminuye en generaciones sucesivas de familias Lynch (fenómeno llamado anticipación)[31]. De hecho, en un estudio sobre 51 familias con el síndrome de Lynch se registró un aumento del riesgo relativo (RR) de cáncer colorrectal en las generaciones sucesivas[32]. Sin embargo, ajustando el efecto generacional a la tendencia secular se observaron riesgos relativos no significativos cercanos a la unidad, lo que indica que el más alto riesgo en edades tempranas en generaciones sucesivas puede atribuirse a una tendencia secular de cáncer y no generacional. Por otra parte, otro estudio realizado no ofreció prueba alguna de anticipación genética [33]. Los autores sugieren que la anticipación parece reflejar un sesgo de evaluación por cohorte de nacimiento.

PRESENTACIÓN DE TUMORES MÚLTIPLES

Uno de los rasgos característicos del síndrome de Lynch es la aparición de tumores múltiples en un paciente. En una serie de 477 pacientes con cáncer colorrectal en familias con una mutación conocida en genes de reparación de bases desapareadas, el 18% padecía un cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico. En pacientes con una combinación de cáncer colorrectal y un cáncer relacionado con el síndrome de Lynch, la inestabilidad de microsatélites ha sido detectada en casi el 50% de los casos y en hasta el 20%, se puede detectar un defecto subyacente de reparación de bases desapareadas[34]. Debido al incremento en el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal después del cáncer colorrectal primario, algunos autores recomendaron una cirugía más amplia, es decir, colectomía subtotal, para un paciente con tumor de colon primario que pertenece a una familia con síndrome de Lynch[35].

CARACTERÍSTICAS DEL ADENOMA/CARCINOMA COLORRECTAL

La secuencia adenoma-carcinoma también parece ser de aplicación al síndrome de Lynch. Un estudio reciente mostró que los portadores de un defecto de reparación de bases desapareadas desarrollan adenomas con más frecuencia que los controles[36]. Se detectó que los adenomas en los portadores eran de mayor tamaño y una proporción más significativa mostró características histológicas asociadas con un alto riesgo de degeneración maligna, tales como un alto índice de displasia y la presencia de una arquitectura vellosa más extendida[37]. Los adenomas y carcinomas en el síndrome de Lynch en su mayoría están situados en el colon proximal. La Tabla 3 muestra un resumen de la historia natural del síndrome de Lynch basada en datos obtenidos del Registro Holandés de CCHNP. Los portadores sometidos a vigilancia, desarrollan su primer adenoma a una media de edad de 43 años y el cáncer colorrectal se presenta a una media de edad de 46 años. Dichos hallazgos, junto con la observación de que una proporción relativamente alta de pacientes desarrollan cáncer colorrectal a los tres años después de una colonoscopia negativa, nos sugieren que se ha acelerado la secuencia adenoma-carcinoma y que la progresión del adenoma a carcinoma puede tardar menos de tres años, comparado con los 10 a 15 años en caso de cáncer colorrectal esporádico[38].

Tabla 3. Historia natural del síndrome de Lynch

	Edad media (años) (rango)
Aparición de adenomas colorrectales *	43 (24-62)
Diagnóstico de cáncer colorrectal *	46 (15-90)
Diagnóstico de cáncer de endometrio	48 (24-78)
Muerte por cáncer colorrectal	48 (19-91)

** detectado por screening*

La mayoría de los portadores de adenomas presentan IMS o ausencia de tinción inmunohistoquímica en una de las proteínas de reparación de bases desapareadas. Por lo tanto IMS o el análisis inmunohistoquímico, podrían ser recomendados en el caso de pacientes jóvenes con adenomas importantes (e.g. >7mm) con displasia de alto grado. Varios estudios sugieren que algunos pacientes de familias con síndrome de Lynch con cáncer colorrectal sobreviven por más tiempo que otros pacientes no seleccionados que padecen cáncer colorrectal con tumores en el mismo estadío [39]. Sin embargo, debido a que todos los estudios mencionados hasta el momento son estudios retrospectivos, no se excluye la posibilidad de que un sesgo de selección sea la causa de dicha observación.

El cáncer colorrectal asociado con el síndrome de Lynch tiende a ser diploide y se caracteriza por una mayor frecuencia significativa de reacción tipo Crohn y de linfocitos alrededor del tumor [40].

CARACTERÍSTICAS DE CÁNCER DE ENDOMETRIO

El cáncer de endometrio asociado con el síndrome de Lynch se diagnostica aproximadamente unos 10 años antes que en la población general. La media de edad en el momento del diagnóstico de cáncer de endometrio en pacientes incluidas en el registro holandés de CCHNP fue de 48 años. La supervivencia de pacientes con cáncer de endometrio asociado con síndrome de Lynch, parece no ser diferente a la de pacientes con cáncer de endometrio no seleccionadas {Boks, 2002 187 /id;}. La mayoría de los cánceres de endometrio son del tipo endometroide con diferentes grados y estadíos [41]. Algunos hallazgos histopatológicos tales como diferenciación mucinosa, patrón de crecimiento sólido - cribiforme, alto grado y posible necrosis, podrían sugerir que un tumor se debe a un defecto de reparación de bases desapareadas. Un estudio reciente ha demostrado que el cáncer de endometrio asociado con el síndrome de Lynch se caracteriza por una escasa diferenciación, con una más frecuente reacción linfoide tipo Crohn, crecimiento linfático invasivo y más linfocitos infiltrantes en el tumor, comparado con cáncer de endometrio esporádico [42].

La pérdida de expresión proteica hMLH1 se presenta en cáncer de endometrio asociado con el síndrome de Lynch, pero puede también aparecer en un 15% a un 30% de canceres esporádicos. La supresión de la expresión proteica MSH2 y/o MSH6, especialmente a una edad temprana, parece ser un indicador más específico del síndrome de Lynch. En las lesiones precursoras hiperplásicas, se puede encontrar semejante pérdida de expresión.

CARACTERÍSTICAS DE OTROS CÁNCERES ASOCIADOS

Cáncer de ovario

La media de edad en el momento del diagnóstico del cáncer de ovario en familias Lynch es aproximadamente unos 10 años inferior que la edad de cáncer de ovario esporádico. Un estudio

reciente ha demostrado, si se compara con el cáncer de ovario esporádico, que el cáncer de ovario asociado con el síndrome de Lynch se diagnostica a una edad más temprana [43]. La tasa de supervivencia no fue significativamente diferente entre pacientes con cáncer de ovario asociado con el síndrome de Lynch y los controles de la misma edad, estadío y año de diagnóstico. Así mismo, la patología de cáncer de ovario asociado con el síndrome Lynch no parecía ser diferente del cáncer de ovario esporádico.

Cánceres gástricos

Los cánceres de estómago se observan principalmente en las generaciones más antiguas de familias con síndrome de Lynch, según informes de los países occidentales, pero es uno de los cánceres extracolónicos más frecuentes en las generaciones actuales de familias Lynch, según informes de países orientales (Japón, Corea del Sur y China). Un estudio finlandés ofreció datos sobre 45 pacientes con cáncer gástrico pertenecientes a 51 familias con síndrome de Lynch [44]. La media de edad en el momento del diagnóstico fue de 56 años. La mayoría de los tumores fueron de tipo intestinal. La infección por Helicobacter Pylori fue observada solamente en un reducido número de casos. La tasa de supervivencia a los 5 años fue de un 15%.

Cáncer del uréter / pelvis renal

Existe relativamente poca información sobre los cánceres de conducto urinario asociado con el síndrome de Lynch. Un estudio registró siete cánceres de pelvis renal o de uréter en 50 familias con síndrome de Lynch [19]. Todos fueron carcinomas de células transicionales. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 58 años. La incidencia de cáncer de vejiga y de riñón (excluyendo el cáncer de pelvis renal) no aumentó en estas familias.

Intestino delgado

Un estudio internacional realizado a partir de los registros de CCHNP pudo identificar a 42 sujetos pertenecientes a 40 familias Lynch, quienes desarrollaron 42 tumores primarios y 7 metacrónicos, de intestino delgado [45]. Se trató de 46 adenocarcinomas y 3 tumores carcinoides. Los lugares más frecuentes de presentación de tumores primarios en el intestino delgado fueron el duodeno y el yeyuno pero también fueron detectados tumores en el íleon. La media de edad en el momento del diagnóstico fue de 49 años. El intestino delgado fue el primer lugar de aparición de cáncer en 24 pacientes (57%). Las tasas de supervivencia global a los 5 y 10 años fueron del 44% y del 33%, respectivamente. Un estudio reciente realizado por el consorcio alemán CCHNP identificó 32 casos de cáncer de intestino delgado en la base de datos CCHNP [46]. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 39 años. El 50% de los tumores estaba localizado en el duodeno. Se detectó IMS en el 95% de los tumores y pérdida de expresión proteica de reparación de bases desapareadas en el 89% de los casos. La patología de los tumores se caracterizó por un patrón de

crecimiento expansivo del límite tumoral e intenso infiltrado linfocítico intramural. En base a estos hallazgos, el consorcio propuso una vigilancia endoscópica del duodeno a partir de los 30 años en aquellos portadores de la mutación.

Cerebro

Los estudios han demostrado que los tumores cerebrales pertenecen al espectro tumoral del síndrome de Lynch. Hamilton describió dos familias Lynch con tumores cerebrales (ambos del tipo glioblastoma), una con la mutación PMS2 y la otra con la mutación *MLH1* [47]. Estimamos un riesgo relativo de seis para el posible desarrollo de este tumor en pacientes con CCHNP y sus parientes de primer grado [18]. Los tumores más frecuentes observados en el registro holandés de CCHNP fueron astrocitomas y oligodendrogliomas. Dichos tumores pueden presentarse tanto a una edad temprana como a una edad avanzada. Los tumores cerebrales representan un factor importante de muerte en el síndrome de Lynch. Una evaluación de la mortalidad en 140 familias con síndrome de Lynch con una mutación identificada, ha revelado que los tumores cerebrales se situaron en tercer lugar en la lista de fallecimientos por cáncer, después del cáncer colorrectal y el cáncer de endometrio [48].

Tumores cutáneos

Las lesiones cutáneas asociadas con el síndrome de Lynch son tumores sebáceos, incluyendo adenomas, epiteliomas, carcinomas y queratoacantomas. La combinación de lesiones cutáneas características con el síndrome de Lynch se conoce como el síndrome Muir Torre [49]. Los tumores sebáceos son poco frecuentes y representan un buen marcador para el CCHNP. Puede ser necesaria una revisión cuidadosa de la histología cutánea para lograr establecer o descartar un diagnóstico en estos casos.

CRITERIOS CLÍNICOS PARA EL SÍNDROME DE LYNCH (CCHNP)

CRITERIOS I Y II DE ÁMSTERDAM

Hasta hace diez años, el diagnóstico del síndrome de Lynch se veía entorpecido por la ausencia de características patognómicas en contraste con la poliposis adenomatosa familiar, en la cual la presencia de cientos de adenomas de colon, confirma el diagnóstico. Dicho diagnóstico del síndrome de Lynch sólo podía ser contemplado en base a la historia personal y familiar. Por aquella época, la descripción del síndrome en la literatura variaba enormemente, lo cual hacía difícil la comparación de los resultados de los estudios. Fue por esta razón por la que el Grupo Colaborativo Internacional sobre CCHNP (conocido ahora como la Sociedad Internacional de Tumores Gastrointestinales Hereditarios –International Society of Gastrointestinal Hereditary Tumours–

Tabla 4. Criterios de Ámsterdam I y II

Criterios de Ámsterdam I
Debe haber al menos tres parientes con cáncer colorrectal. – un familiar debe ser pariente en primer grado de los otros dos, – al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas, – al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años de edad, – deberá excluirse la poliposis adenomatosa familiar, – los tumores deben ser confirmados mediante estudio histopatológico.
Criterios de Ámsterdam II
Deberá haber al menos tres parientes con cáncer colorrectal o con un cáncer asociado al síndrome de Lynch: cáncer de endometrio, de intestino delgado, de uréter o pelvis renal. – un familiar debe ser pariente en primer grado de los otros dos, – al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas, – al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años, – la poliposis adenomatosa familiar deberá ser excluida en el caso de cáncer colorrectal si hubiese alguno, – los tumores deben ser confirmados mediante estudio histopatológico.

(INSIGHT)) propuso en 1990 un conjunto de criterios para CCHNP (Tabla 4). Los objetivos de dichos criterios eran permitir estudios internacionales colaborativos y promover el uso de una terminología uniforme [11]. La gran aceptación de dichos criterios se ha reflejado hasta la fecha en el hecho de que prácticamente todos los investigadores utilizan esta terminología. Sin embargo, dichos criterios también han sido objeto de crítica; algunos investigadores consideraron que los criterios excluían a algunas familias clásicas, porque no toman en consideración los cánceres extracolónicos que forman parte del síndrome. Por otra parte, existía la preocupación de que los criterios estaban siendo mal empleados en el diagnóstico de CCHNP y que las familias que no cumplían los criterios, podrían sentirse erróneamente a salvo y excluidas de la necesidad de asesoramiento genético, del análisis del ADN o de la vigilancia. Para resolver dichos problemas, el Grupo Colaborativo Internacional ha propuesto en 1999 un segundo conjunto de criterios [50] que incluía los cánceres extracolónicos asociados con CCHNP (Tabla 4).

LOS CRITERIOS DE BETHESDA Y OTROS

A lo largo de los años, muchos conjuntos de criterios han sido desarrollados para la identificación del síndrome de Lynch. Probablemente los criterios clínicos más importantes en la actualidad son

los llamados criterios de Bethesda que fueron propuestos en 1996[51]. Dichos criterios describen casi todas las condiciones clínicas en las cuales se sospecha la existencia de un síndrome de Lynch. Si un paciente cumple con uno de dichos criterios, está indicado realizar estudios genéticos moleculares adicionales, ya sea mediante análisis de IMS o mediante análisis inmunohistoquímico de las proteínas de reparación de bases desapareadas (ver abajo). Diversos estudios han demostrado que dichos criterios resultan muy útiles para la selección de familias, quienes deberán someterse a un análisis de mutaciones[52]. Basándonos en los resultados de estos estudios y los debates celebrados durante la jornada de trabajo sobre IMS organizadas por NCI (Instituto Nacional de Cáncer), celebrada en 2002 en Bethesda, Maryland, USA, los criterios han sido actualizados recientemente[53] (Tabla 5).

Tabla 5. Criterios de Bethesda revisados

1. Cáncer colorrectal diagnosticado en un paciente menor de 50 años de edad;
2. Presencia de tumores colorrectales sincrónicos, metacrónicos, u otros tumores asociados al síndrome de Lynch *, independientemente de la edad;
3. Cáncer colorrectal con una histología IMS-H diagnosticado en pacientes < 60 años;
4. Pacientes con cáncer colorrectal y un pariente de primer grado que presentan un tumor asociado con el síndrome de Lynch, y con uno de los cánceres diagnosticados antes de los 50 años; y
5. Pacientes con cáncer colorrectal con dos o mas parientes de primer o de segundo grado con un tumor asociado al síndrome de Lynch, independientemente de la edad.

**Tumores asociados con el síndrome de Lynch incluyen los tumores colorrectales, de endometrio, de estómago, de ovario, de páncreas, de uréter, de pelvis renal, de conducto biliar, y tumores cerebrales, adenomas de la glándula sebácea y queratoacantomas y carcinomas del intestino delgado*

ESTUDIOS GENÉTICOS MOLECULARES

ANÁLISIS DE MUTACIONES

Debido a la heterogeneidad del espectro de mutaciones en genes de reparación de bases desapareadas, el screening para las mutaciones requiere tiempo y es costoso. Se ha registrado tanto mutaciones puntuales como grandes deleciones genómicas en los genes de reparación de bases desapareadas. El análisis del ADN, por lo tanto, deberá incluir técnicas que identifiquen ambos tipos de defectos. Para evaluar los factores clínicos de riesgo que mejor pronostican la presencia de las mutaciones *MLH1* y *MSH2*, los investigadores holandeses han analizado dichos genes mediante gel de electroforesis en gradiente de densidad a lo largo de grandes series de sujetos emparentados (187) los cuales presentaban agrupaciones familiares de cáncer colorrectal [54].

Fueron identificadas mutaciones patogénicas en el 26% de dichas familias. El análisis multivariado ha demostrado que la edad del diagnóstico de cáncer colorrectal, el cumplimiento de los criterios de Ámsterdam I, y la presencia de cáncer de endometrio en los sujetos emparentados eran factores independientes de pronóstico de mutaciones en líneas germinales *MSH2* y *MLH1*. Recientemente, la búsqueda de mutaciones en los genes de reparación de bases desapareadas, incluyendo el gen MSH6, fue ampliado a una serie de 287 familias en las que se sospechaba la existencia del síndrome de Lynch. Se detectaron mutaciones en el 30% de las familias: el 13% presentó mutación en *MSH2*, el 14% mutación en *MLH1* y el 3% mutación en *MSH6*. Las tasas de detección de mutaciones en familias que cumplen con los criterios de Ámsterdam I y las que cumplen con los criterios de Ámsterdam II resultaron idénticas (50%). En aquellas familias que cumplen con los criterios de Bethesda, la tasa de detección resultó ser inferior al 15%.

En la mayoría de los países europeos, el coste del análisis de mutaciones de todos los genes de importancia, excluyendo los coste del asesoramiento genético, asciende a una cantidad comprendida entre 1.500 y 2.000 euros. Afortunadamente, a diferencia de otros cánceres hereditarios, existen pruebas de más bajo coste para el cáncer colorrectal familiar, como por ejemplo IMS y análisis inmunohistoquímico de proteínas de reparación de bases desapareadas, que pueden ser utilizadas para identificar aquellas familias en quienes se ha predicho una alta probabilidad de ser portadoras de una mutación.

EL ANÁLISIS DE LA INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES (IMS) EN TUMORES COLORRECTALES

La inestabilidad de microsatélites (IMS) registrada por primera vez en el año 1993, se debe a un fallo en el sistema de reparación de bases desapareadas en el ADN[55]. Los microsatélites son secuencias repetitivas en el ADN encontradas en todo el genoma. La pérdida de la función de reparación de bases desapareadas puede dar lugar a mutaciones en regiones repetitivas que codifican o no genes, incluyendo todos los genes involucrados en la iniciación y progresión de tumores. Acorde a las directrices internacionales para la evaluación de IMS, se debe emplear un panel de cinco marcadores de microsatélites. En el caso de que dos de los cinco marcadores muestren inestabilidad, el tumor se describe como de alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H en inglés). Si solamente uno de los marcadores muestra inestabilidad, el tumor se considera como baja inestabilidad de microsatélites (MSI-L en inglés). Los tumores sin ningún marcador inestable se consideran MS-estable (MSS en inglés). Teniendo en cuenta que más de un 90% de los cánceres colorrectales en pacientes con síndrome de Lynch presentan un alto nivel de IMS, la IMS puede facilitar el diagnóstico de este síndrome. Sin embargo, la inestabilidad de microsatélites (IMS) no es específica al síndrome de Lynch, ya que se presenta en un 15% de

los tumores colorrectales aparentemente esporádicos, así como en otros tumores. Se recomienda practicar un análisis de IMS en todos los tumores colorrectales presentados en pacientes que satisfacen los criterios de Bethesda[53].

EL PAPEL DEL ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO DE LAS PROTEÍNAS DE REPARACIÓN DE BASES DESAPAREADAS

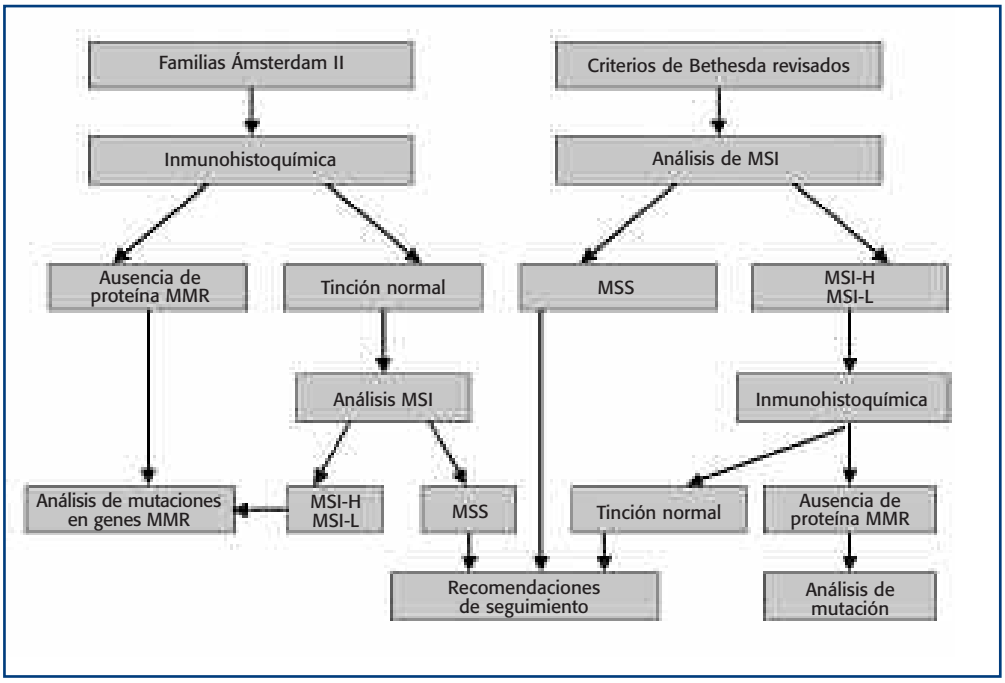
Otra técnica rápida y de bajo coste que ha sido introducida recientemente para la identificación de la deficiencia en la reparación de bases desapareadas, es el análisis inmunohistoquímico de las proteínas de reparación de bases desapareadas en tumores. Mediante anticuerpos específicos se puede detectar la presencia o ausencia de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2[34,56]. La tinción inmunohistoquímica puede realizarse sobre secciones de tejidos impregnados de parafina, fijados en formalina. Cuando se realiza el análisis de expresión MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 se utilizan como controles internos estromas tisulares y epitelio normal. En el caso de que no exista tinción nuclear del tumor para uno de los anticuerpos y al mismo tiempo exista tinción normal en el tejido de control interno, se puede llegar a la conclusión de que estamos ante una pérdida de expresión de la proteína de reparación de bases desapareadas en cuestión.

Al tener en cuenta que las proteínas de reparación de bases desapareadas forman complejos heterodiméricos, pueden presentarse patrones inmunohistoquímicos bien diferenciados en los tumores de los portadores de diversas mutaciones. El patrón característico que se presenta en los tumores colorrectales en portadores de una mutación en *MLH1* consiste en la ausencia de tinción para MLH1 y PMS2 y tinción normal para MSH2 y MSH6. Este patrón se explica por el hecho de que la proteína MLH1 forma un heterodímero con la proteína PMS2. En ausencia de la proteína MLH1, no se formaría el heterodímero y la proteína PMS2 se degradaría, dando como resultado la ausencia de tinción en ambas proteínas. Teniendo en cuenta que la proteína MSH2 forma un heterodímero con MSH6, el patrón inmunohistoquímico específico observado en tumores de portadores con la mutación *MSH2*, consta de ausencia de tinción en MSH2 y MSH6 y de una tinción normal en MLH1 y PMS2. En los tumores de portadores de la mutación *MSH6*, sólo se observa la ausencia de tinción en la proteína MSH6, mientras que en tumores de portadores de la mutación *PMS2*, hay ausencia de la proteína PMS2.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO EN PACIENTES POTENCIALES DE SÍNDROME DE LYNCH

Una historia familiar detallada de todos los pacientes que padecen cáncer es la manera más sencilla y con mayor coste/efectividad para identificar el cáncer colorrectal hereditario. Debido a que el cáncer es una enfermedad común, la incidencia de cáncer colorrectal en varios miembros de la misma familia puede ser debida a un agrupamiento casual. Las características de los tipos hereditarios de cáncer colorrectal que pueden ser de gran utilidad para el diagnóstico diferencial

Figura 2. Enfoque para familias con agrupamiento de cáncer colorrectal no-polipósico o con un inicio precoz de cáncer colorrectal



de casos no hereditarios son: un inicio precoz inusual, la presentación de múltiples cánceres, y la aparición combinada de cáncer colorrectal con cáncer de endometrio o cualquier otro cáncer asociado con el síndrome de Lynch (en un sujeto o en una familia).

En el caso de pacientes que cumplen con los criterios de Bethesda (Tabla 5), el tumor debe ser analizado mediante IMS o el análisis inmunohistoquímico de los genes de reparación de bases desapareadas, en función de la experiencia del laboratorio en cuestión. Un reciente estudio alemán ha registrado que el análisis de IMS es más sensible que un análisis inmunohistoqúimico para la identificación de las mutaciones *MSH2* y *MLH1* [57]. Sin embargo, según nuestra propia experiencia, el análisis inmunohistoquímico utilizando anticuerpos contra cuatro proteínas de reparación de bases desapareadas (MSH2, MLH1, MSH6 y PMS2), la sensibilidad fue similar al de la sensibilidad en el análisis mediante IMS [34]. Sin embargo, teóricamente el análisis inmunohistoquímico de las proteínas de reparación de bases desapareadas no puede sustituir completamente al análisis de IMS, mientras que no se haya esclarecido el papel de otros supuestos genes de reparación de bases desapareadas, en el síndrome Lynch. Por este motivo, preferimos el análisis de IMS como

un primer paso en pacientes que satisfacen los criterios de Bethesda. En estos casos, el análisis de IMS ofrecerá información global sobre la pérdida de la función de reparación de bases desapareadas, incluyendo alteraciones en genes de reparación de bases desapareadas, aparte de los genes ya conocidos. En los casos IMS-H y IMS-L, el análisis inmunohistoquímico debe ser realizado como un segundo paso.

Sin embargo, en familias que satisfacen los criterios de Ámsterdam, en las cuales la probabilidad de detectar una mutación es relativamente alta (>50%), recomendamos el análisis inmunohistoquímico como primer paso en el diagnóstico, debido a que el resultado puede indicar qué gen ha mutado. Si se encuentra un patrón de tinción negativo, el siguiente paso será el análisis de mutación del gen en cuestión. En caso de dudosa interpretación o de tinción positiva de todas las proteínas de reparación de bases desapareadas, deberá realizarse el análisis de IMS. En el caso de ausencia de IMS en un tumor de un paciente que pertenece a una familia muy sospechosa, se recomienda el análisis de un segundo tumor de la misma familia para excluir la posibilidad de fenocopias. La Figura 2 muestra el esquema de nuestro enfoque.

DIAGNÓSTICO PRESINTOMÁTICO

Una información detallada suministrada por un genetista clínico experimentado y un buen apoyo psicosocial son prerrequisitos para el diagnóstico presintomático basado en las pruebas del ADN. Miembros de dichas familias que optan por someterse a las pruebas genéticas acuden a una o más sesiones individuales de asesoramiento antes de someterse a las pruebas. Las cuestiones mencionadas durante la primera sesión incluyen los motivos para la realización de pruebas, las características clínicas del síndrome de cáncer hereditario, el modo de herencia, las consecuencias de los resultados de las pruebas, opciones disponibles para el tratamiento en el caso de resultado positivo, y los procedimientos de pruebas de ADN. Se ofrece apoyo psicológico a todos los sujetos a lo largo de todo el proceso de pruebas. Se comunican los resultados de las pruebas en un plazo de 6 a 12 semanas después de la toma de la muestra de sangre.

Estudios recientes han demostrado que la aceptación de someterse a pruebas genéticas en familias con síndrome de Lynch, varía entre un 43% en los EE.UU., a un 57% en los Países Bajos y a un 75% en Finlandia[58-60]. Las razones de dicha variación podrían ser diferencias en el planteamiento del estudio. Otros motivos podrían ser diferencias fundamentales entre los sistemas sanitarios y de seguridad social en los Estados Unidos y Europa. En Europa, donde hasta la fecha los seguros médicos privados han desempeñado un papel menos importante, se podría aceptar más fácilmente el someterse a una prueba de predicción de una enfermedad para la cual hay tratamientos disponibles.

VIGILANCIA

COLORRECTO

El protocolo de screening recomendado por el Grupo Colaborativo Internacional (ICG-CCHNP) consiste en la realización de una colonoscopia cada 1-2 años, empezado a partir de los 25 años (Tabla 6). Varios estudios han demostrado que el screening de cáncer colorrectal en el síndrome de Lynch es efectivo. Los investigadores finlandeses han detectado que las revisiones periódicas por endoscopía de 22 familias CCHNP a lo largo de un periodo de 10 años, llevaron a una reducción del 60% en la incidencia de cáncer colorrectal [61]. En un segundo estudio, con un seguimiento de 15 años, también mostraron que el screening condujo a una disminución significativa de la mortalidad asociada al cáncer colorrectal [62]. Un reciente estudio holandés realizado en 114 familias CCHNP registró que alrededor del 10% de los portadores de la mutación (reparación de bases desapareadas), desarrolló cáncer colorrectal bajo detección al cabo de un seguimiento de aproximadamente 10 años (es decir, un porcentaje similar al de la serie finlandesa) [63]. Todos los cánceres detectados por el screening en el plazo de 2 años después de la colonoscopia anterior se presentaron en un estadío de cáncer precoz (Dukes A y B). Esta observación muestra que el intervalo recomendado de screening de 1 a 2 años es el adecuado.

En cuanto identificamos una familia que cumple con los criterios de Ámsterdam, nuestra política es remitir inmediatamente a los parientes de primer grado a un centro para que sean sometidos a

Tabla 6. Protocolo de vigilancia en el síndrome de Lynch y el agrupamiento familiar de cáncer colorrectal

Trastorno	Límite inferior de edad	Pruebas	Intervalo
CCHNP	20-25 años	Colonoscopia	2 años
	30-35 años	Revisión ginecológica, ultrasonido transvaginal	1-2 años
	30-35 años	Gastroduodenoscopia[1]	1-2 años
	30-35 años	Ultrasonido abdominal, citología de urina[2]	1-2 años
Agrupamiento de cáncer colorrectal familiar sin evidencia de IMS	45-50 años	Colonoscopia	3- 5 años

[1]. Si se presenta cáncer gástrico en la familia; [2] Si se presenta cáncer del conducto urinario en la familia.

vigilancia colonoscópica sin esperar siquiera por los resultados de los estudios genéticos moleculares.

En una pequeña proporción de las familias que cumplen con los criterios de Ámsterdam, los resultados de la IMS y el análisis inmunohistoquímico de tumor(es) colorrectal(es) son negativos[64]. El agrupamiento casual de cáncer colorrectal con otros defectos genéticos (no defectos de reparación de bases desapareadas) puede ser el motivo causante de la enfermedad en dichas familias y no estamos ante el síndrome de Lynch. Estas familias se caracterizan por el inicio tardío (>50 años) y la ausencia de cáncer de endometrio y de tumores múltiples. En dichas familias, no se recomienda vigilancia de cáncer de endometrio y un programa menos intensivo de vigilancia colonoscópica (por ejemplo colonoscopia: 1 cada 5 años) podría ser adecuado.

SCREENING DEL CÁNCER EXTRACOLÓNICO

Claramente, las mujeres tienen un riesgo considerable de cáncer de endometrio y un riesgo moderado de cáncer de ovario. Para ninguno de estos dos tipos de cáncer existe régimen de vigilancia alguno que haya sido demostrado. Investigadores británicos y holandeses evaluaron los resultados de la vigilancia en 269 mujeres pertenecientes a familias sospechosas de padecer síndrome de Lynch [65]. El programa de vigilancia, que consistía en realizar una prueba de ultrasonido cada 1 o 2 años, no condujo a la detección de lesiones pre-malignas ni a detectar cáncer de endometrio. Sin embargo, dos mujeres presentaron molestias al cabo de los 6 y de los 24 meses después del ultrasonido normal y fueron diagnosticadas de cáncer de endometrio. Ambos tumores se encontraban en un estadío precoz (FIGO I). En otro estudio realizado en los Países Bajos, 41 mujeres de familias Lynch se sometieron a vigilancia por ultrasonido transvaginal [66]. Tras un seguimiento medio de 5 años, lesiones pre-malignas, es decir complejos atípicos, fueron detectadas en tres pacientes. Hubo un cáncer de intervalo diagnosticado a los ocho meses de la prueba de ultrasonido que fue normal (este tumor también se encontraba en un estadío precoz). Como conclusión, es necesario realizar más estudios para confirmar la efectividad de la vigilancia en el caso de cáncer de endometrio. Debido a que las portadoras de la mutación *MSH6* presentan un alto riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio, una histerectomía tras la menopausia [27] podría ser contemplada. También en las mujeres sometidas a una resección de cáncer colorrectal, la histerectomía podría ser contemplada en el mismo acto quirúrgico.

Una salpingo-ovariectomía bilateral puede ser contemplada para portadoras de la mutación *MSH2, MLH1* y *MSH6* después de la maternidad, si se observan numerosos casos (clusters) de cáncer de ovario en la familia.

El riesgo de cáncer gástrico es bajo en el síndrome de Lynch en los países occidentales. Se ha propuesto screening mediante endoscopia pero aún no ha sido demostrado su utilidad. La vigilancia gástrica sólo deber contemplarse en aquella familias con una alta incidencia de este tipo de tumor. En países como Japón y Corea, donde el riesgo de cáncer gástrico es muy alto, se ha sugerido realizar un screening.

La detección del cáncer de conducto urotelial es cuestionable. No existe asociación alguna con un genotipo específico y un planteamiento pragmático es el ofrecer dicho screening sólo a aquellas familias cuyos miembros hayan presentado estos tipos de cáncer. En dichos casos se han realizado anualmente un análisis de orina, una citología de orina y un ultrasonido renal a partir de los 30-35 años.

TRATAMIENTO

MANEJO QUIRÚRGICO

Antes de proceder a la resección de un tumor de colon, resulta importante visualizar todo el colon debido al riesgo de un tumor sincrónico. Un reciente estudio ha registrado que el riesgo de desarrollar un segundo tumor de colon después del tratamiento de cáncer colorrectal primario, fue de un 16% al cabo de 10 años de seguimiento [63]. A la vista de este riesgo significativo, uno se plantea si la realización de una colectomía subtotal en lugar de una resección segmentaria, podría ser el tratamiento de preferencia en pacientes de familias con síndrome de Lynch que presentan un tumor primario. En un estudio reciente, se ha realizado un análisis de toma de decisiones para comparar la esperanza de vida para pacientes que se someten a una colectomía subtotal o a una resección parcial en el caso de un cáncer colorrectal primario detectado en el screening [35]. Los resultados indicaron que la realización de una colectomía subtotal a una edad temprana (≤ 47 años) conlleva un aumento de la esperanza de vida de hasta 2,3 años. Teniendo en cuenta estos hallazgos, además del riesgo significativo de desarrollar un segundo tumor, una colectomía con anastomosis ileorrectal puede ser contemplado en caso de detectar un cáncer colorrectal en un paciente joven que forma parte de un programa de vigilancia.

QUIMIOTERAPIA

En gran medida la quimioterapia consigue su efecto dañando el ADN. Las células normales con mecanismos de reparación intactos y crecimiento regulado son menos susceptibles a los agentes quimioterapéuticos que muchas células cancerígenas, por lo tanto existe la posibilidad de tratamiento. Sin embargo, hasta hace muy poco, esto ha sido un efecto disminuido. Con un mejor conocimiento molecular de las diferencias entre las células tumorales y las células normales, ahora

nos centramos en considerar las células tumorales como dianas específicas y en personalizar la quimioterapia para maximizar la eficacia contra el tipo de tumor en cuestión. En estos momentos, los regímenes basados en fluorouracilo representan el "patrón oro" en la quimioterapia adyuvante para el cáncer de intestino. Estudios *in vitro* muestran que células sin problemas de reparación de bases desapareadas (mismatch repair proficient) tratadas con 5-FU crecen más lentamente que las células deficientes de reparación de bases desapareadas (mismatch repair deficient)[67]. Esto sugiere que un sistema competente de reparación de bases desapareadas es una condición crítica para la citotoxicidad del 5-FU. Los estudios clínicos realizados para comprobar la eficacia de 5-FU en cáncer de colon IMS-H resultan contradictorios. Por una parte se ha postulado que la IMS constituye un factor predictivo de la respuesta positiva a la quimioterapia con 5-FU[68] y por otra parte, un amplio estudio ha sugerido que pacientes con tumores IMS-H sometidos a quimioterapia basada en 5-FU tienen una tendencia a presentar peor pronóstico, comparados con aquellos que no se someten al tratamiento[69]. A pesar de que esto puede parecer un paso negativo para pacientes con este tipo de tumores, representa el comienzo de un proceso en el cual sólo se utilizarán fármacos efectivos para el tumor en cuestión.

QUIMIOPREVENCIÓN

Hay algunas pruebas que sugieren que el síndrome de Lynch podría ser susceptible a manipulaciones medioambientales, tal y como se ha demostrado por la disminución de la incidencia de cáncer gástrico y tal vez mediante las diferencias aparentes de penetración entre hombres y mujeres.

Hay interés en este momento en cuanto al papel de la aspirina para prevenir el cáncer de intestino. Varios estudios amplios han demostrado que la aspirina reduce el riesgo de cáncer del intestino en la población general. Hay pruebas aisladas que sugieren que el almidón resistente (un isómero del almidón) también podría desempeñar un papel en la reducción de riesgo de cáncer de intestino. En los momentos actuales un amplio estudio internacional intenta responder a estas preguntas sobre dichas intervenciones en el síndrome de Lynch y si, o bien la aspirina o bien el almidón, o ambos, pueden ofrecer suficientes beneficios para ser recomendados como tratamiento preventivo.

CONCLUSIONES

Es importante identificar a los sujetos con predisposición al cáncer colorrectal, ya que es posible prevenir la morbilidad y la muerte precoz asociadas con cáncer avanzado. A pesar de

que se dispone de varias pruebas moleculares para ayudarnos a realizar o a confirmar el diagnóstico, lo fundamental sigue siendo una precisa historia familiar. Hasta hace poco, los criterios de Ámsterdam representaban la herramienta más importante para la identificación del síndrome de Lynch. Sin embargo, ahora que sabemos que el síndrome de Lynch está causado por un defecto en la reparación de bases desapareadas (mismatch repair defect) y que la característica principal del síndrome es IMS, deberá prestarse más atención a los criterios de Bethesda que describen todas las condiciones clínicas en las cuales se requiere la confirmación de IMS. Todos los especialistas involucrados en el tratamiento de pacientes de cáncer deben conocer dichos criterios a fin de identificar todas las familias que potencialmente padecen síndrome de Lynch. Mediante el análisis de IMS o el análisis inmunohistoquímico de las proteínas de reparación de bases desapareadas, los pacientes con alta probabilidad de ser portadores de mutaciones pueden ser identificados y estos pacientes deberán ser remitidos a clínicas de valoración de cáncer familiar para ser sometidos a pruebas genéticas. Las pruebas genéticas deberán solamente ser realizadas después de haberles ofrecido una información detallada sobre las ventajas e inconvenientes de las pruebas de las mismas, y siempre con un buen apoyo psicosocial.

En estos momentos, el estudio de IMS y el análisis inmunohistoquímico se recomiendan solamente en aquellas familias que cumplen con criterios específicos, debido a que existen otras evidencias que muestran que la IMS es un importante factor pronóstico y podría predecir la respuesta a la quimioterapia; en un futuro próximo dichas pruebas podrían ser realizados a una escala mucha mayor, incluso en todos los casos de cáncer colorrectal.

El tratamiento se realiza principalmente mediante screening (los regímenes variarán en función de los recursos locales). Una vez empezados los programas de detección continúan realizándose de por vida. Para promover una máxima adherencia a los protocolos de vigilancia recomendados, una educación cuidadosa y asesoramiento sobre todos los detalles de la enfermedad son primordiales. La experiencia ha demostrado que la vigilancia a largo plazo de familias de alto riesgo no puede ser garantizada de manera adecuada por especialistas individuales, lo que podría llevar a una importante morbi-mortalidad. En varios países dichos problemas han servido de estímulo a especialistas para establecer registros nacionales y regionales que supervisan la continuidad de los programas de vigilancia mediante evaluación periódica de los resultados del screening. Los registros también garantizan que se ofrezca el mismo protocolo a las diferentes ramas de las familias cuando son varios especialistas quienes llevan a cabo el seguimiento. Los registros de cáncer hereditario desempeñan por lo tanto su papel en el asesoramiento de los resultados de la vigilancia a largo plazo. Esto es importante, ya que todavía se desconoce el valor de la mayoría de los protocolos sugeridos.

RESUMEN

Las característica principal del síndrome de Lynch es la inestabilidad de microsatélite.

Las características clínicas de este síndrome se engloban dentro de los criterios conocidos como Ámsterdam I, Ámsterdam II y Bethesda.

El riesgo de padecer cáncer colorrectal a lo largo de la vida en el síndrome de Lynch es del 65-80% (para hombres) y 30-70% en mujeres.

En cuanto a la inestabilidad de microsatélites, el 90% de los cánceres colorrectales la presentan en el síndrome de Lynch.

El porcentaje de mutaciones detectadas en el estudio de los genes MMR está en relación directa con lo estricto de los criterios.

El manejo preventivo en estas familias pasa por la detección precoz (colonoscopias, revisiones ginecológicas); sin embargo, pueden existir casos donde sea planteable la cirugía profiláctica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lynch HT, Chapelle de la A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-32
2. Peltomaki P, Vasen H. Mutaciones associated with HNPCC predisposition -- Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutación database. Dis Markers 2004;20:269-76
3. Harfe BD, Jinks-Robertson S. DNA mismatch repair and genetic instability. Annu Rev Genet 2000;34:359-99
4. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P et al. Screening for the Lynch síndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005;352:1851-60
5. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. N Engl J Med 1998;338:1481-7
6. Warthin A.S. Heredity with reference to carcinoma. Arch Int Med 2006. 12, 546-55. 2006
7. Lynch HT, Krush AJ. Cancer family "G" revisited: 1895-1970. Cancer 1971;27:1505-11
8. Mecklin JP, Jarvinen HJ, Peltokallio P. Cancer family síndrome. Genetic análisis of 22 Finnish kindreds. Gastroenterology 1986;90:328-33
9. Ponz dL, Sassatelli R, Sacchetti C, Zanghieri G, Scalmati A, Roncucci L. Familial aggregation of tumors in the three-year experience of a population-based colorectal cancer registry. Cancer Res 1989;49:4344-8
10. Vasen HF, Hartog Jager FC, Menko FH, Nagengast FM. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in The Netherlands. Am J Med 1989;86:278-81

11. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 1991;34:424-5
12. Desai DC, Lockman JC, Chadwick RB, Gao X, Percesepe A, Evans DG et al. Recurrent germline mutation in MSH2 arises frequently de novo. J Med Genet 2000;37:646-52
13. Kraus C, Kastl S, Gunther K, Klessinger S, Hohenberger W, Ballhausen WG. A proven de novo germline mutación in HNPCC. J Med Genet 1999;36:919-21
14. Wijnen J, De Leeuw W, Vasen H, van der KH, Moller P, Stormorken A et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. Nat Genet 1999;23:142-4
15. Park JG, Park YJ, Wijnen JT, Vasen HF. Gene-environment interaction in hereditary nonpolyposis colorectal cancer with implications for diagnostic and genetic testing. Int J Cancer 1999;82:516-9
16. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cancer 1993;71:677-85
17. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analisis. Gastroenterology 1996;110:1020-7
18. Vasen HF, Sanders EA, Taal BG, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH et al. The risk of brain tumours in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). Int J Cancer 1996;65:422-5
19. Sijmons RH, Kiemeney LA, Witjes JA, Vasen HF. Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. J Urol 1998;160:466-70
20. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la CA et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer 1999;81:214-8
21. Scott RJ, McPhillips M, Meldrum CJ, Fitzgerald PE, Adams K, Spigelman AD et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in 95 families: differences and similarities between mutation-positive and mutation-negative kindreds. Am J Hum Genet 2001;68:118-27
22. Vasen HF, Morreau H, Nortier JW. Is breast cancer part of the tumor spectrum of hereditary nonpolyposis colorectal cancer? Am J Hum Genet 2001;68:1533-5
23. Soravia C, van der KH, Brundler MA, Blouin JL, Wijnen J, Hutter P et al. Prostate cancer is part of the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) tumor spectrum. Am J Med Genet 2003;121:159-62
24. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) síndrome. Int J Cancer 1995;64:430-3
25. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutación carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer familias. J Clin Oncol 2001;19:4074-80
26. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. Hum Mol Genet 1997;6:105-10
27. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. Gastroenterology 2004;127:17-25
28. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. J Med Genet 2005;42:491-6
29. Lin KM, Shashidharan M, Ternent CA, Thorson AG, Blatchford GJ, Christensen MA et al. Colorectal and extracolonic cancer variations in MLH1/MSH2 hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds and the general population. Dis Colon Rectum 1998;41:428-33
30. Hendriks Y., Jagmohan-Changur, S., van der, Klift H., Morreau, H., van Puijenbroek, M., Tops, C. et al. Heterozygous mutations in PMS2 cause Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch síndrome). Gastroenterology. 2006
31. Menko FH, te Meerman GJ, Sampson JR. Variable age of onset in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: clinical implications. Gastroenterology 1993;104:946-7

32. Voskuil DW, Vasen HF, Kampman E, van't Veer P. Colorectal cancer risk in HNPCC families: development during lifetime and in successive generations. National Collaborative Group on HNPCC. Int J Cancer 1997;72:205-9
33. Tsai YY, Petersen GM, Booker SV, Bacon JA, Hamilton SR, Giardiello FM. Evidence against genetic anticipation in familial colorectal cancer. Genet Epidemiol 1997;14:435-46
34. de Jong AE, van Puijenbroek M, Hendriks Y, Tops C, Wijnen J, Ausems MG et al. Microstellite instability, immunohistochemistry, and additional PMS2 staining in suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Clin Cancer Res 2004;10:972-80
35. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, Cats A, Menko FH, Griffioen G et al. Decision analisis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. Gut 2003;52:1752-5
36. de Jong AE, Morreau H, van Puijenbroek M, Eilers PH, Wijnen J, Nagengast FM et al. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. Gastroenterology 2004;126:42-8
37. Jass JR, Stewart SM, Stewart J, Lane MR. Hereditary non-polyposis colorectal cancer--morphologies, genes and mutations. Mutat Res 1994;310:125-33
38. Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). Lancet 1995;345:1183-4
39. Sankila R, Aaltonen LA, Jarvinen HJ, Mecklin JP. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. Gastroenterology 1996;110:682-7
40. Jass JR, Walsh MD, Barker M, Simms LA, Young J, Leggett BA. Distinction between familial and sporadic forms of colorectal cancer showing DNA microsatellite instability. Eur J Cancer 2002;38:858-66
41. de Leeuw WJ, Dierssen J, Vasen HF, Wijnen JT, Kenter GG, Meijers-Heijboer H et al. Prediction of a Mismatch repair gene defect by inestabilidad microsatélite and immunohistochemical análisis in endometrial tumours from HNPCC patients. J Pathol 2000;192:328-35
42. van den BM, van den HM, Jongejan E, van der LF, Michels M, Schakenraad S et al. More differences between HNPCC-related and sporadic carcinomas from the endometrium as compared to the colon. Am J Surg Pathol 2004;28:706-11
43. Crijnen TE, Janssen-Heijnen ML, Gelderblom H, Morreau J, Nooij MA, Kenter GG et al. Survival of Patients with Ovarian Cancer due to a Mismatch repair Defect. Fam Cancer 2005;4:301-5
44. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrom. Int J Cancer 1997;74:551-5
45. Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Lynch HT, Watson P, Myrhoj T, Jarvinen HJ et al. Characteristics of small bowel carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. International Collaborative Group on HNPCC. Cancer 1998;83:240-4
46. Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E, Engel C, Pagenstecher C, Vogelsang H et al. HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. Gastroenterology 2005;128:590-9
47. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM et al. The molecular basis of Turcot's syndrom. N Engl J Med 1995;332:839-47
48. de Jong AE. Shift in mortality due to surveillance in the Lynch síndrome. Gastroenterology. 2006
49. Ponti G, Ponz dL. Muir-Torre syndrome. Lancet Oncol 2005;6:980-7
50. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. Gastroenterology 1999;116:1453-6
51. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Síndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. J Natl Cancer Inst 1997;89:1758-62

52. Pinol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, inestabilidad microsatélite, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. JAMA 2005;293:1986-94

53. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la CA, Ruschoff J et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004;96:261-8

54. Wijnen JT, Vasen HF, Khan PM, Zwinderman AH, van der KH, Mulder A et al. Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. N Engl J Med 1998;339:511-8

55. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. Science 1993;260:812-6

56. Hendriks Y, Franken P, Dierssen JW, De Leeuw W, Wijnen J, Dreef E et al. Conventional and tissue microarray immunohistochemical expression analysis of mismatch repair in hereditary colorectal tumors. Am J Pathol 2003;162:469-77

57. Engel C, Forberg C, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Plaschke J, Kloor M et al. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnostic of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Int J Cancer. 2006

58. Lerman C, Hughes C, Trock BJ, Myers RE, Main D, Bonney A et al. Genetic testing in families with hereditary nonpolyposis colon cancer. JAMA 1999;281:1618-22

59. Aktan-Collan K, Mecklin JP, Jarvinen H, Nystrom-Lahti M, Peltomaki P, Soderling I et al. Predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: uptake and long-term satisfaction. Int J Cancer 2000;89:44-50

60. Wagner A, Tops C, Wijnen JT, Zwinderman K, van der MC, Kets M et al. Genetic testing in hereditary non-polyposis colorectal cancer families with a MSH2, MLH1, or MSH6 mutation. J Med Genet 2002;39:833-7

61. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology 1995;108:1405-11

62. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P et al. Controlled 15 years trial on screening for colorectal cancer in familias with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology 2000;118:829-34

63. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibeuker JH, Vasen HF. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. Dis Colon Rectum 2002;45:1588-94

64. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. JAMA 2005;293:1979-85.

65. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. Cancer 2002;94:1708-12

66. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AG. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gynecol Oncol 2003;91:74-80

67. Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, Nebel S, Bresalier RS, Howell SB et al. Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. Gastroenterology 1999;117:123-31

68. Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. Lancet 2000;355:1745-50

69. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003;349:247-57