

PROGRAMA  
DE ASESORAMIENTO  
GENÉTICO  
EN CÁNCER FAMILIAR



*CM20*



Se estima que entre un 5 % y un 10 % de todos los tumores tienen carácter hereditario. En estos casos, las alteraciones genéticas que determinan la aparición de una serie de tipos de cáncer puede transmitirse de padres e hijos y con ellas una alta probabilidad de que las personas portadoras de estas mutaciones puedan llegar a desarrollar un tumor. Esto implica la necesidad de realizar un control genético de familias enteras a las que se informa, no sólo de la probabilidad de presentar una neoplasia y de transmitir a su descendencia la predisposición al cáncer, sino también del pronóstico, estrategias de detección precoz y tratamiento más adecuado.

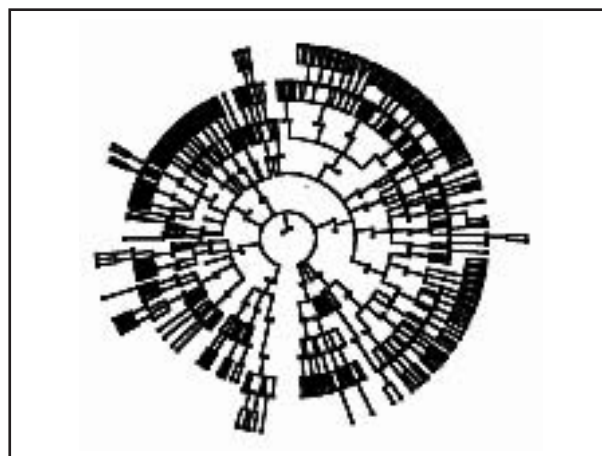
En algunos tipos de cáncer hereditario y en algunos síndromes se conocen ya genes implicados en el desarrollo de la enfermedad, por ejemplo cáncer de mama, colon, estómago, endocrino, sistema nervioso, anemia de Fanconi, Li Fraumeni, ataxia teleangiectasia. Esto, permite hacer los estudios genéticos correspondientes que conducen a confirmar o descartar el carácter hereditario de la enfermedad, conocer la condición de la persona que consulta, así como valorar su riesgo futuro y el de sus familiares permitiendo, por último, establecer el manejo clínico y quirúrgico adecuado. Sin embargo, en otros tipos no se conoce cuál es el gen que se hereda y sólo se puede hablar del riesgo genético en términos de probabilidades.

En Octubre de 2001 el CNIO firmó un convenio de colaboración con la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) para el desarrollo de un Programa de Asesoramiento Genético en Cáncer Familiar. A través del Programa el CNIO se ha convertido en centro de referencia al que los clínicos remiten las muestras de individuos y familias con sospecha de cáncer hereditario para su estudio desde un punto

de vista genético y citogenético. Desde la creación del Programa se han evaluado 2.862 pacientes/familias (media anual 572), remitidas desde todos los hospitales y desde los Centros de Salud de la Red Pública.

El 43% de los casos fueron remitidos por sospecha de cáncer de mama/ovario hereditario. La segunda patología en frecuencia fue el cáncer colorrectal hereditario con el 25% de las familias. El 11% fueron remitidos por sospecha de alguno de los síndromes de cánceres endocrino, y el 21% restante por otros síndromes de predisposición al cáncer.

Se han recogido 4.567 muestras biológicas (3.205 sangres periféricas y 1.362 muestras tumorales), para la realización de estudios genéticos específicos. En nuestros laboratorios se ha trabajado en el diagnóstico de alteraciones en más de 20 genes de susceptibilidad al cáncer (ver Tabla), y se han realizado estudios citogenéticos convencionales y moleculares y otras detecciones moleculares.



Arbol genealógico de familia con cáncer hereditario de mama/ovario por mutación en el gen de susceptibilidad BRCA2

## Relación de enfermedades y análisis realizados dentro del programa:

Enfermedad	Gen o genes
Mama y ovario	BRCA1 and BRCA2
Colorectal no Polipósico	Microsatellite Bat26, MSH1, MSH6 y MLH2
Colorectal Polipósico	APC
Adenomatosis endocrina múltiple	RET, MEN1
Feocromocitoma Familiar	SDHD y SDHB
Von Hippel Lindau	VHL
Neurofibromatosis I	NFI
Li Fraumeni	P53
Melanoma / agregación	P16
Síndromes Cowden/Rubalcaba	PTEN
Gástrico	CDH1
Síndrome Peutz Jegher	STK11
Síndrome Gorlin	PATCH
Varios	NF2/JAG1/c-KIT
Anemia Fanconi	Fragilidad cromosómica

El porcentaje de familias positivas, en las que se detecta una alteración genética, ha variado en función del síndrome y de la precisión en la información clínica. Por término medio en los síndromes más frecuentes, un 20-25% de las familias resultan positivas. En cada una de éstas se estudian 4-5 miembros familiares por término medio.

Una de las cuestiones de mayor interés es el seguimiento de las personas asintomáticas portadoras de una mutación en un gen mayor de susceptibilidad al cáncer. A tal fin, en el año 2003 se firmó un acuerdo con el Servicio de Oncología del Hospital Alcorcón que facilitaba el seguimiento de estos pacientes. Desde 2003 hasta 2006, en este Servicio de Oncología se está realizando el seguimiento y la vigilancia médica continuada de 69 pacientes portadores de mutaciones de genes de susceptibilidad.

Por razones de economía y de eficacia se han concentrado las funciones de diagnóstico molecular en las instalaciones del CNIO, mientras que la evaluación y el seguimiento de las familias se está empezando a llevar a cabo en los hospitales en los que se han establecido unidades de cáncer familiar. A tal fin, en Septiembre de 2005 se creó en el CNIO la

Unidad de Cáncer Familiar. Los objetivos de esta Unidad son los de acelerar el tiempo de realización de los análisis genéticos, ampliar el espectro de genes objeto de estudio y, promover puntos de encuentro e intercambio de información con los Servicios hospitalarios implicados en la atención del cáncer familiar; contribuyendo en consecuencia, a la mejora de la atención de los pacientes y familias.

Asimismo, la actividad de este Programa de Asesoramiento Genético y Cáncer Familiar permite desarrollar al CNIO una importante labor de investigación en la búsqueda e identificación de los genes responsables de ciertos tipos de cáncer familiar que actualmente no son conocidos. Asimismo, se han incorporado nuevas tecnologías y se han establecido líneas de participación en consorcios internacionales y promovido consorcios nacionales para la realización de estudios específicos de determinados genes.

Uno de los proyectos en curso en el CNIO es el estudio del cáncer de colon familiar. Se ha trabajado en la caracterización de los tumores colorrectales asociados al síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC) o síndrome de

Lynch. Se ha dispuesto de material de más de 400 pacientes con sospecha del síndrome. Se ha obtenido resultados de interés clínico referentes a las herramientas más útiles para la selección de familias candidatas al estudio genético y se ha propuesto un procedimiento para el estudio de las familias. Este procedimiento mejora la sensibilidad y especificidad de los criterios previamente utilizados y, al mismo tiempo, reduce el coste económico y el tiempo empleados en el estudio. Así mismo se han identificado marcadores moleculares que diferencian los tumores asociados en mutaciones germinales en los genes de reparación de los errores de emparejamiento del ADN. Por último, este trabajo ha servido para identificar y definir las características de un grupo de familias que cumplen los criterios clínicos más restrictivos y en las que no parecen estar implicados los genes de reparación del ADN mencio-

nados. El objetivo ahora es investigar la naturaleza de estos genes implicados en formas familiares de cáncer colorrectal.

La **Unidad de Cáncer Familiar del CNIO** es un buen ejemplo de cómo la investigación de transferencia determina una mejor asistencia del paciente oncológico y de cómo éste es el beneficiario directo de los avances en la investigación de la que él mismo forma parte. Por un lado, los hospitales disponen de un apoyo de indudable valor en el diagnóstico de estas familias. Por otro, los investigadores disponen de una base real sobre la que iniciar estudios de primera línea que permitirán la identificación de alteraciones genéticas específicas de tumores hereditarios que en la actualidad no son conocidas, así como el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos más rápidos y eficaces.