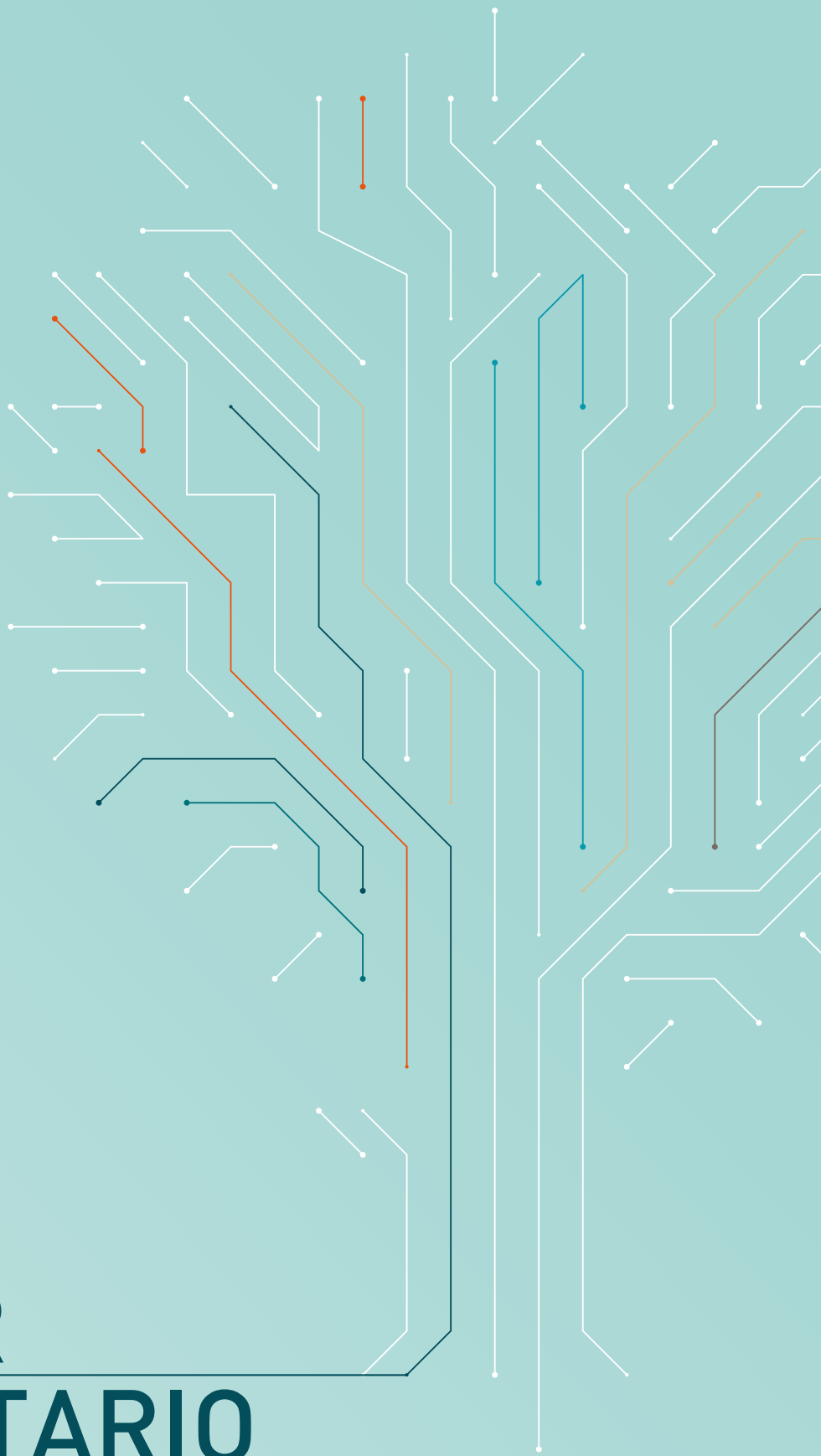


# SEOM

Sociedad Española  
de Oncología Médica

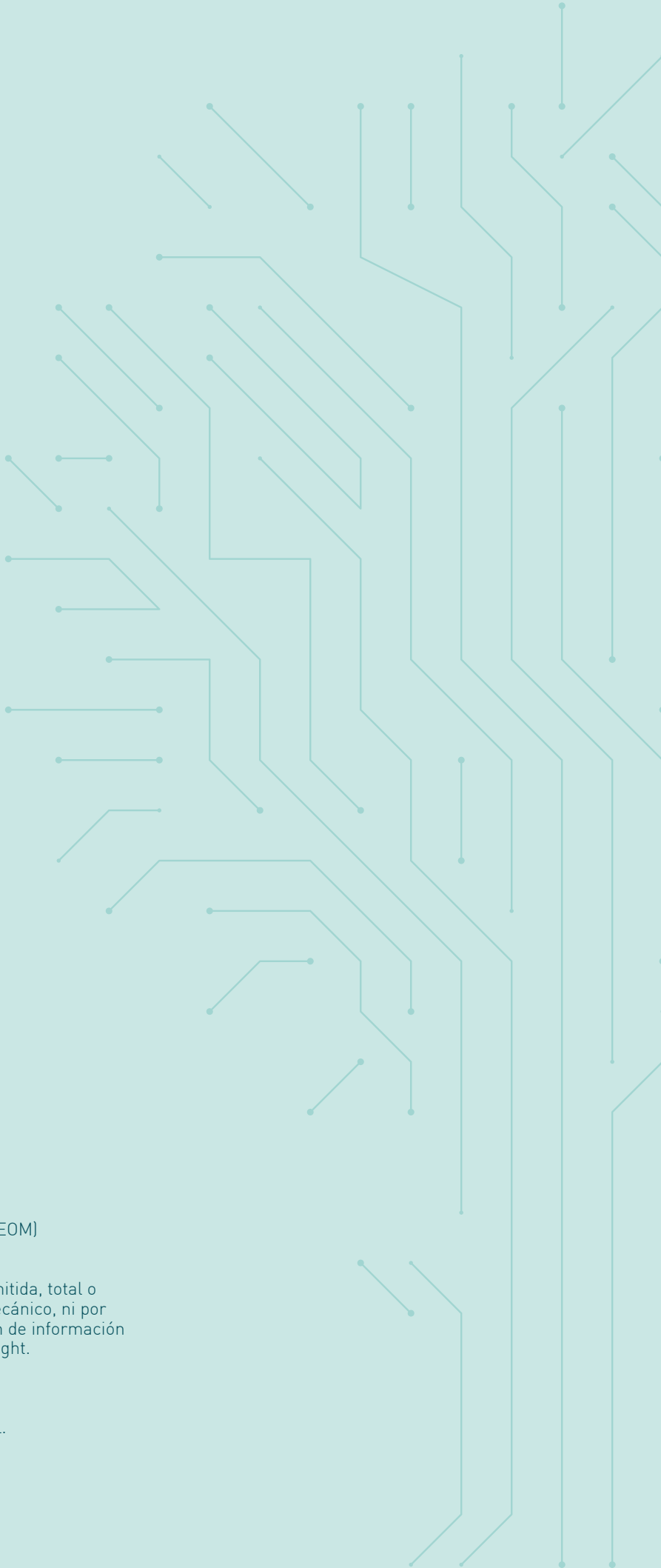


# CÁNCER HEREDITARIO

3ª Edición

Con la colaboración de:





© 2019. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

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: 978-84-09-10462-8

Maquetación e impresión: GoNext Producciones S.L.  
Edita: GoNext Producciones S.L.



# COMITÉ EDITORIAL

**Dra. Elena Aguirre Ortega**  
Hospital Quirón. Zaragoza

**Dr. José Enrique Alés Martínez**  
Hospital de Ávila

**Dra. Raquel Andrés Conejero**  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

**Dr. Orland Díez Gibert**  
Hospital Vall d´Hebron. Barcelona

**Dra. Aránzazu González del Alba Baamonde**  
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid)

**Dra. Begoña Graña Suárez**  
Complejo Hospitalario de La Coruña

**Dra. Carmen Guillén Ponce**  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Dra. Isabel Lorenzo Lorenzo**  
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra)

**Dra. Raquel Macías Montero**  
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

**Dra. Teresa Martín Gómez**  
Hospital Universitario de Salamanca

**Dr. Rafael Morales Chamorro**  
Hospital La Mancha Centro. Alcázar de San Juan (Ciudad Real)

**Dra. Teresa Ramón y Cajal Asensio**  
Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona

**Dra. Ana Beatriz Sánchez Heras**  
Hospital Universitario de Elche (Alicante)

**Dr. José Luis Soto Martínez**  
Hospital Universitario de Elche (Alicante)



# ÍNDICE DE AUTORES

**Dra. Elena Aguirre Ortega**

Hospital Quirón. Zaragoza

**Dr. José Enrique Alés Martínez**

Hospital de Ávila

**Dra. Raquel Andrés Conejero**

Hospital Lozano Blesa. Zaragoza

**Dra. Julia Balaguer Guill**

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Dra. Judith Balmaña Gelpí**

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

**Dra. Elena Beristain Mendizabal**

Hospital Universitario Araba-Sede Txagorritxu.  
Vitoria (Álava)

**Dr. Ignacio Blanco Guillermo**

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol,  
Badalona (Barcelona)

**Dr. Joan Brunet i Vidal**

ICO Josep Trueta. Gerona

**Dra. Trinidad Caldés Llopis.**

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

**Dr. Gabriel Capellá Munar**

ICO Hospitalet. Barcelona

**Dra. Adela Castillejo Castillo**

Hospital Universitario de Elche (Alicante)

**Dña. Marisa Cots Ruano**

Presidenta de AMOH - Asociación Mama y  
Ovario Hereditario

**Dr. Miguel de la Hoya Mantecón.**

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

**Dr. Orland Díez Gibert**

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

**Dra. Irene Esteban Marcos**

Ninewells Hospital. Dundee. Reino Unido

**Dra. Isaura Fernández Pérez.**

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra)

### **Dra. Aránzazu González del Alba Baamonde**

Hospital Universitario Puerta de Hierro.  
Majadahonda (Madrid)

### **Dra. Paula González Villarroel**

Complejo Universitario Hospitalario de Vigo  
(Pontevedra)

### **Dra. Begoña Graña Suárez**

Complejo Hospitalario de La Coruña

### **Dra. Carmen Guillén Ponce**

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

### **Dra. Concepción Hernández Chico.**

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

### **Dr. Enrique Lastra Aras**

Complejo Hospitalario de Burgos

### **Dra. Conxi Lázaro García**

ICO Hospitalet. Barcelona

### **Dra. Gemma Llorc Pursals**

Parc Taulí Hospital Universitari / Consorci Sanitari  
de Terrassa. Barcelona

### **D. Adrià López Fernández**

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

### **Dra. Isabel Lorenzo Lorenzo**

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo  
(Pontevedra)

### **Dra. Raquel Macías Montero**

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

### **Dr. Iván Márquez Rodas**

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

### **Dra. Teresa Martín Gómez**

Hospital Universitario de Salamanca

### **Dra. Cristina Martínez Bouzas**

Hospital Universitario Cruces, Baracaldo (Vizcaya)

### **Dr. Rafael Morales Chamorro**

Hospital La Mancha Centro. Alcázar de San Juan  
(Ciudad Real)

### **Dra. Pilar Nicolás Jiménez**

Universidad del País Vasco. Bilbao

### **Dra. Marta Pineda Riu**

ICO Hospitalet. Barcelona

### **Dra. Teresa Ramón y Cajal Asensio**

Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona

### **Dr. Feliciano Ramos Fuentes**

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

### **Dña. María Ricart Bárcena**

Presidenta de AFALynch - Asociación de familias  
afectadas con el síndrome de Lynch

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

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas  
(CNIO). Madrid

### **Dr. Luis Robles Díaz**

Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid

### **Dra. Ana Beatriz Sánchez Heras**

Hospital Universitario de Elche (Alicante)

### **Dña. Esther Sarasola Díez.**

Hospital Universitario Basurto, Bilbao (Vizcaya)

### **Dra. Raquel Serrano Blanch**

Hospital Reina Sofía. Córdoba

### **Dr. José Luis Soto Martínez**

Hospital Universitario de Elche (Alicante)

### **Dra. Neda Stjepanovic**

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

### **Dra. M<sup>a</sup> Isabel Tejada Mínguez**

Hospital Universitario Cruces, Baracaldo (Vizcaya)

### **Dra. Isabel Tena García**

Hospital Provincial de Castellón

### **Dr. Álex Teulé Vega**

ICO Hospitalet. Barcelona

### **Dr. Miguel Urioste Azcorra**

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

### **Dra. Ruth Vera García**

Complejo Hospitalario de Navarra

# ÍNDICE CONTENIDOS

## 011 PRÓLOGO

Dra. Ruth Vera.  
Presidenta de SEOM

## MÓDULO I: BASES DEL CÁNCER HEREDITARIO

### 012 BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER

Dra. Trinidad Caldés Llopis.  
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

Dr. Miguel de la Hoya Mantecón.  
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

### 030 GENES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A CÁNCER Y RIESGO POLIGÉNICO

Dra. Conxi Lázaro.  
ICO Hospitalet. Barcelona.

Dr. Álex Teulé.  
ICO Hospitalet. Barcelona

### 044 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN ONCOLOGÍA

Dra. M<sup>a</sup> Isabel Tejada Mínguez.  
Hospital Universitario Cruces, Baracaldo (Vizcaya)

Dra. Elena Beristain Mendizabal. Hospital Universitario  
de Araba-Sede Txagorritxu. Vitoria (Álava)

Dra. Cristina Martínez Bouzas.  
Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo (Vizcaya)

Dña. Esther Sarasola Díez.  
Hospital Universitario de Basurto, Bilbao. (Vizcaya)

### 065 CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LAS VARIANTES GENÉTICAS SEGÚN SU SIGNIFICADO CLÍNICO

Dra. Marta Pineda.  
ICO Hospitalet. Barcelona

Dr. Gabriel Capellá.  
ICO Hospitalet. Barcelona

## MÓDULO II: PRINCIPIOS DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO

### 079 EL CONSEJO GENÉTICO COMO PROCESO Y LA COMUNICACIÓN

Dr. Enrique Lastra.  
Complejo Hospitalario de Burgos

Dr. Luis Robles.  
Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid

### 099 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.

Dra. Pilar Nicolás.  
Universidad del País Vasco. Bilbao

### 116 IMPACTO PSICOLÓGICO DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO EN CÁNCER.

Dña. Irene Esteban.  
Ninewells Hospital. Dundee. Reino Unido

D. Adrià López.  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Dra. Judit Balmaña.  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

## MÓDULO III: SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER

### 135 ASPECTOS MOLECULARES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER DE MAMA Y AL CÁNCER DE OVARIO

Dr. Orland Díez.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

### 155 ASPECTOS CLÍNICOS DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER DE MAMA Y AL CÁNCER DE OVARIO

Dra. Gemma Llorc. ParcTaulí  
Hospital Universitari / Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona

Dra. Teresa Ramón y Cajal.  
Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona

### 189 ASPECTOS MOLECULARES DEL SÍNDROME DE LYNCH Y DE OTROS SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER COLORRECTAL NO POLIPÓSICO.

Dr. José Luis Soto.  
Hospital Universitario de Elche (Alicante)

Dra. Adela Castillejo.  
Hospital Universitario de Elche (Alicante)

### 208 ASPECTOS CLÍNICOS DEL SÍNDROME DE LYNCH Y DE OTROS SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER COLORRECTAL NO POLIPÓSICO.

Dra. Carmen Guillén.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

### 225 ASPECTOS MOLECULARES DE LOS SÍNDROMES POLIPÓSICOS.

Dr. Miguel Urioste.  
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

### 243 ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS SÍNDROMES POLIPÓSICOS ADENOMATOSOS

Dr. Begoña Graña.  
Complejo Hospitalario de La Coruña

### 255 ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS SÍNDROMES POLIPÓSICOS HAMARTOMATOSOS.

Dra. Raquel Serrano.  
Hospital Reina Sofía. Córdoba

# ÍNDICE CONTENIDOS (continuación)

## **267 PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A OTROS TUMORES DEL TRACTO DIGESTIVO (NO COLORRECTALES)**

Dra. Teresa Martín.

Hospital Universitario de Salamanca

Dra. Ana Beatriz Sánchez.

Hospital Universitario de Elche (Alicante)

## **283 ASPECTOS MOLECULARES DE LA PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A TUMORES ENDOCRINOS**

Dra. Mercedes Robledo.

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid

## **303 ASPECTOS CLÍNICOS DE LA PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A TUMORES ENDOCRINOS Y NEUROENDOCRINOS**

Dra. Isabel Tena.

Hospital Provincial de Castellón

## **322 MELANOMA FAMILIAR Y GENODERMATOSIS.**

Dr. Iván Márquez.

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dra. Raquel Andrés.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

## **334 NEUROFIBROMATOSIS HEREDITARIA.**

Dra. Concepción Hernández Chico.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

## **354 PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A TUMORES GENITOURINARIOS**

Dra. Aránzazu González de Alba.

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid)

Dr. Rafael Morales.

Hospital La Mancha Centro. Alcázar de San Juan (Ciudad Real)



#### **374 SÍNDROMES HEREDITARIOS EN ONCOLOGIA PEDIATRICA**

Dra. Julia Balaguer.  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

---

Dr. Feliciano Ramos.  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

---

#### **384 SÍNDROME DE LI-FRAUMENI.**

Dra. Elena Aguirre.  
Hospital Quirón. Zaragoza

---

### **MÓDULO IV: NUEVAS PERSPECTIVAS EN CÁNCER HEREDITARIO.**

#### **402 GENES DE PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER COMO DIANAS TERAPÉUTICAS.**

Dra. Judith Balmaña.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

---

Dra. Neda Stjepanovic.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

---

#### **421 PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA DE OTROS TIPOS DE CÁNCER DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA.**

Dra. Isabel Lorenzo.  
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra)

---

Paula González Villarroel.  
Complejo Universitario Hospitalario de Vigo (Pontevedra)

---

Isaura Fernández Pérez.  
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra)

---

#### **441 PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA**

Dr. José Enrique Alés.  
Complejo Asistencial de Ávila

---

#### **449 RECURSOS NACIONALES E INTERNACIONALES DE TRABAJO COLABORATIVO Y EN RED EN CÁNCER HEREDITARIO**

Dr. Joan Brunet.  
ICO Josep Trueta. Gerona

---

Dr. Ignacio Blanco.  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona

---

#### **455 PAPEL DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES.**

Dña. María Ricart.  
Presidenta de AFALynch Asociación de familias afectadas con el síndrome de Lynch

---

Dña. Marisa Cots.  
Presidenta de AMOH - Asociación Mama y Ovario Hereditario

---

### **ANEXO**

#### **464 ENLACES DE INTERÉS EN CÁNCER HEREDITARIO**

Dra. Raquel Macías.  
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

---

The background features a complex, abstract pattern of thin, orange lines that resemble a circuit board or a network diagram. The lines are interconnected, forming various shapes and paths across the dark grey background. Some lines are straight, while others are bent at right angles, creating a sense of movement and connectivity. The overall effect is technical and modern.

# CÁNCER HEREDITARIO.

---

# PRÓLOGO

**Dra. Ruth Vera**  
Presidenta de SEOM.

Hace casi dos décadas que la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Fundación Instituto Roche aunaron sus esfuerzos para potenciar la formación de los oncólogos médicos en el campo del cáncer hereditario; fruto de esta unión, se publicó el primer Libro SEOM de Cáncer Hereditario, que se situó en poco tiempo como el referente en esta materia para los oncólogos médicos que iniciaban su andadura en las consultas de cáncer hereditario o consejo genético en cáncer, y también para aquéllos que estaban en formación o para los que querían profundizar en aspectos concretos de una determinada patología.

Tengo el honor de presentar la tercera edición del Libro SEOM de Cáncer Hereditario, que, al igual que las ediciones anteriores, está elaborado por profesionales de reconocido prestigio en el área de cáncer hereditario, los cuales han sido seleccionados con minucioso cuidado por el Comité Editorial, compuesto por oncólogos médicos y con la colaboración inestimable de biólogos moleculares expertos.

El contenido se ha actualizado para incorporar la información más reciente relacionada con las características genéticas hereditarias del cáncer, añadiendo aspectos clínicos de los síndromes hereditarios de cáncer más relevantes e introduciendo nuevos datos sobre la traslación de la genética molecular a la clínica, especialmente en los aspectos relacionados con la prevención y la terapéutica oncológica. Esta tercera edición se ha dividido en cuatro módulos: el primero, sobre las bases de cáncer hereditario, en el que se analizan los aspectos genéticos, abundando en la predisposición hereditaria al cáncer y el riesgo poligénico, la clasificación de las variantes genéticas, e incidiendo en las nuevas técnicas diagnósticas de secuenciación masiva que se han incorporado recientemente a la práctica clínica; el segundo módulo, sobre los principios del asesoramiento genético, atiende los aspectos relevantes del proceso de consejo genético y de la comunicación a los pacientes y a sus familiares, también se analizan aspectos éticos y legales, muy importantes estos últimos para la puesta al día respecto a la nueva Ley de Protección de Datos, y, además, se recoge el impacto psicológico de las actuaciones médicas en este ámbito; el tercer módulo hace referencia a los aspectos moleculares y clínicos de los principales síndromes de predisposición hereditaria al cáncer; y, finalmente, el cuarto módulo, examina las nuevas perspectivas en el cáncer hereditario, cuáles son los genes de predisposición que se utilizan como dianas terapéuticas y qué medidas de prevención farmacológica han demostrado eficacia para reducir el riesgo de cáncer, además, de sondear métodos de gestión de la información y de la investigación colaborativa en cáncer hereditario y el papel de las asociaciones de pacientes.

Espero que esta publicación ayude a los oncólogos médicos a manejar mejor a los pacientes y a sus familiares con cánceres hereditarios. Además, deseo que sea una fuente útil y de interés para que los profesionales aprendan más sobre el asesoramiento genético, la biología del cáncer, los estudios genéticos, la evaluación del riesgo, los tipos de síndromes y las implicaciones sociales, psicológicas y éticas del estudio de los cánceres hereditarios.



# MÓDULO I

---

## BASES DEL CÁNCER HEREDITARIO.

# BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER HEREDITARIO



## **Dra. Trinidad Caldés Llopis**

Facultativo Especialista de Análisis Clínicos. Jefa del Laboratorio de Oncología Molecular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

E-mail: [Trinidad.caldes@salud.madrid.org](mailto:Trinidad.caldes@salud.madrid.org)

## **Dr Miguel de la Hoya Mantecon**

Investigador I3 del Sistema Nacional de Salud (I3-SNS). Laboratorio de Oncología Molecular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

E-mail: [mdhoya@hotmail.com](mailto:mdhoya@hotmail.com)

## **BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER**

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 más 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 ha habido una disminución de la mortalidad en los últimos años, siendo este hecho consecuencia directa de los grandes avances producidos 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 así 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 en el gran número de alteraciones moleculares oncogénicas descritas. Estas 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.

## **EL CÁNCER ES UNA ENFERMEDAD GENÉTICA**

A veces se describe el cáncer como una enfermedad del DNA, lo que intenta reflejar el hecho de que cualquier cáncer es una enfermedad genética en el sentido más profundo del

término. El cáncer se considera una enfermedad genética esporádica y excepcionalmente hereditaria.

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 p16INK4a, el gen *MLH1* o el gen *BRCA1*.

Podemos resumir que los distintos procesos moleculares que se asocian con la formación y progresión tumoral son:

- activación de oncogenes
- inactivación de genes supresores
- alteración en los genes de reparación del ADN
- alteración de genes relacionados con la apoptosis
- otros mecanismos tales como la activación de telomerasa, reparación de la oxidación mediada por radicales libres procedentes del metabolismo celular, de desaminación, etc.
- inestabilidad genética (microsatélites y cromosómica)

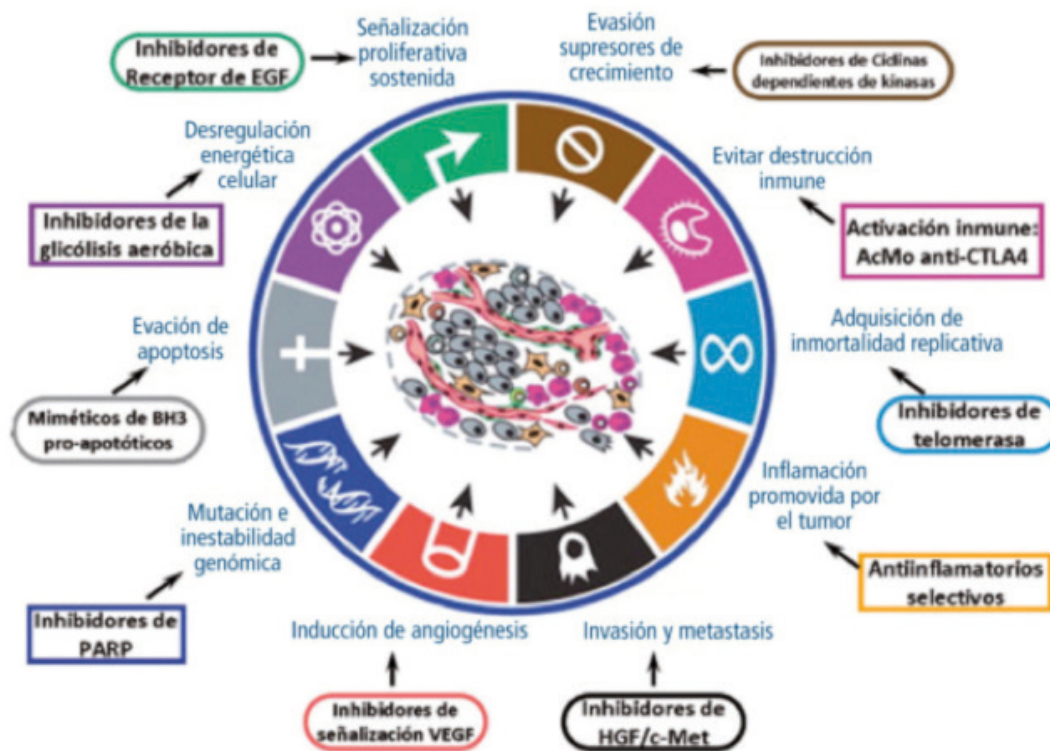


Figura 1. Procesos que interfieren en cada una de las capacidades adquiridas y necesarias para el crecimiento y la progresión tumoral. [Modificado de Hallmarks of Cancer: The next generation1].

El reciente desarrollo de nuevas tecnologías de análisis genético, en particular la secuenciación masiva en paralelo (NGS, del inglés *Next-Generation Sequencing*), ha permitido la caracterización del genoma de numerosos tumores sólidos individuales con un nivel de resolución sin precedentes. En conjunto, estos análisis han demostrado de forma concluyente la hipótesis de que el cáncer es en último término un proceso evolutivo impulsado por la selección natural actuando sobre mutaciones somáticas pre-existentes adquiridas de forma estocástica<sup>2</sup>.

Este modelo darwiniano de carcinogénesis (modelo CGE, del inglés *Clonal Genome Evolution*) predice que las alteraciones genéticas identificadas en las muestras tumorales pueden clasificarse en mutaciones *drivers* y mutaciones *passenger*, en función de su papel evolutivo<sup>3</sup>. Por definición, las mutaciones *drivers* proporcionan una ventaja adaptativa fundamental, mientras que las mutaciones *passenger* no tienen ningún valor adaptativo, aunque puedan contener información clínicamente relevante, como puede ser el tipo de inestabilidad genética en el tumor<sup>4</sup>, o la capacidad del tumor para evolucionar en el futuro adaptándose a nuevos cambios ambientales (como, por ejemplo, la aparición de poblaciones resistentes a determinados fármacos anticancerígenos).

Por supuesto, las mutaciones *drivers* no ocurren con igual probabilidad en todos los genes del genoma. Estimaciones recientes indican que el número de genes humanos capaz de comportarse como *drivers* del proceso carcinogénico es relativamente bajo: probablemente menos de 200 genes de un genoma que contiene aproximadamente 20.000 genes codificadores de proteínas<sup>3</sup>.

Las mutaciones *drivers* deben permitir a las células tumorales (o en proceso de llegar a ser tumorales) adquirir habilidades tales como la capacidad de proliferación celular rápida, indefinida e independiente de señales externas (lo que a su vez implica alterar los mecanismos de señalización entre la membrana y el núcleo celulares, suprimir los mecanismos de senescencia inducidos por stress replicativo, reactivar mecanismos preservadores de la longitud telomérica, y modificar el metabolismo energético), la capacidad de evadir los controles del sistema inmune, la capacidad de suprimir los mecanismos inductores de apoptosis (mecanismos exógenos y endógenos), la capacidad de neo-vascularización del tejido tumoral en crecimiento (angiogénesis), y la capacidad de movilidad, extravasación, invasión y metástasis<sup>3</sup>. De acuerdo al modelo CGE, la adquisición de todas estas características se alcanza mediante un proceso secuencial de expansiones clonales, cada una de ellas motivada por la adquisición de una mutación en un gen *driver* que confiere ciertas ventajas selectivas a un sub-clon de células. Probablemente, el número de mutaciones *drivers* (y por tanto el número de expansiones clonales) que “explican” cada tumor individual en el momento del diagnóstico es relativamente bajo. Algunos estudios lo cifran en torno a 10 mutaciones *drivers* por tumor<sup>3</sup>.

En cualquier caso, es fácil comprender que en un proceso de este tipo la probabilidad de que llegue a emerger un tumor clínicamente relevante en el periodo relativamente corto de la vida de un individuo aumenta si aumenta la tasa de mutaciones. De hecho, hoy en día está firmemente establecida la noción de que una de las características de las células tumorales es la adquisición temprana de inestabilidad genética<sup>3</sup>. Sin embargo, la relación entre inestabilidad genética y cáncer (¿causa o consecuencia?) fue fuente de acaloradas disputas científicas durante años. Como veremos, algunos de los síndromes hereditarios de cáncer más comunes en la población están causados por mutaciones en genes relacionados con el mantenimiento de la estabilidad genética. Esta observación fue una de las primeras evidencias que apuntaban a la naturaleza causal de la inestabilidad genética<sup>2</sup>.

Desde un punto de vista genético, el modelo CGE permite clasificar cualquier gen involucrado en cáncer (independientemente de su función biológica precisa) como oncogén (si el proceso carcinogénico ha seleccionado mutaciones que implica ganancia de función), o gen supresor (si el proceso carcinogénico ha seleccionado mutaciones que implican reducción o pérdida de función).

## SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA AL CÁNCER.

El modelo CGE nos habla de un proceso eminentemente estocástico. Sin embargo, de forma en apariencia paradójica, el cáncer es una enfermedad que tiende a ocurrir en individuos genéticamente predispuestos. Numerosos estudios epidemiológicos realizados desde mediados del siglo XX han venido indicando de forma consistente que los familiares en primer grado de afectos de cáncer tienen un riesgo de desarrollar la enfermedad 2 o 3 veces superior a la población general, lo que parece implicar un componente de susceptibilidad genética al cáncer (compatible con factores no genéticos como los ambientales y/o los infecciosos).

En el año 2000, el grupo de Lichtenstein y colaboradores logró discriminar la importancia relativa de los factores ambientales y genéticos como causantes del cáncer<sup>5</sup>. Los investigadores pudieron estimar la Heredabilidad de numerosos cánceres considerando esta como una medida de la carga genética asociada a un fenotipo dado. De forma rigurosa, la Heredabilidad se define como la proporción (normalmente expresada en tanto por uno) de la variabilidad fenotípica observada en una población (en este caso concreto desarrollar o no desarrollar cáncer) que puede atribuirse a una variabilidad genética en dicha población. Por tanto, una Heredabilidad de 0 equivale a ausencia de componente genético, mientras que una Heredabilidad de 1 equivale a un fenotipo completamente determinado genéticamente. De acuerdo al estudio de Lichtenstein, la Heredabilidad de algunos de los cánceres más comunes en la población oscila entre 0,22 (cáncer de ovario) y 0,42 (cáncer de próstata), con valores de 0,26, 0,27, 0,35 y 0,36 para los cánceres de pulmón, mama, colorrectal y páncreas, respectivamente<sup>5</sup>.

## HEREDABILIDAD Y ARQUITECTURA GENÉTICA SUBYACENTE.

Desde el punto de vista de la traslación a la clínica (asesoramiento genético en cáncer familiar), mucho más relevante que el valor absoluto de la Heredabilidad de un cáncer, es la arquitectura genética subyacente a dicha Heredabilidad. Por arquitectura genética entendemos el número total de *loci* asociados al riesgo de desarrollar la enfermedad, la frecuencia poblacional de los alelos de riesgo existentes en cada *locus*, la magnitud de la asociación al riesgo para cada uno de los alelos individuales y la existencia o no de interacciones genéticas entre *loci*. Lógicamente, cuanto mayor sea la magnitud de la asociación con el riesgo atribuida a un *locus* individual y mayor la frecuencia poblacional de los alelos de riesgo presentes en dicho locus, mayor será la contribución individual de dicho locus a la Heredabilidad (y más fácil su traslación a la clínica). Por ejemplo, en una situación extremadamente simple donde tan sólo existiese un *locus* en el genoma asociado con el riesgo de desarrollar un determinado tipo de cáncer, la contribución de dicho locus a la Heredabilidad sería del 100%, y el valor absoluto de la Heredabilidad vendría determinado por la frecuencia poblacional de los alelos de riesgo existente en dicho *locus* y la magnitud de la asociación con el riesgo. En otra situación



teórica en la cual existiesen 5 *loci* asociados con riesgo de desarrollar un determinado tipo de cáncer, con frecuencias alélicas y asociaciones con el riesgo equivalentes en los 5 *loci*, cada uno de los *loci* explicaría un 20% de la Heredabilidad. Pero, la arquitectura genética real subyacente al cáncer (y por tanto la contribución de cada uno de los *loci* individuales a la Heredabilidad) es mucho más compleja, pudiendo estar determinada por centenares de *loci* asociados a niveles de riesgo y frecuencias poblacionales enormemente variables.

De forma un tanto arbitraria, aunque justificable desde un punto de vista metodológico, la arquitectura genética subyacente a la Heredabilidad del cáncer se suele descomponer en 3 modelos principales: *loci* donde se localizan variantes genéticas muy poco frecuentes en la población pero asociadas a riesgo muy elevado de desarrollar la enfermedad (muchos de estos *loci* se identificaron en el periodo 1985-1995 mediante análisis de ligamiento y clonaje posicional), *loci* donde se localizan variantes genéticas comunes en la población asociadas a incrementos muy modestos en el riesgo de desarrollar cáncer (la mayoría localizados en el periodo 2005-2018 mediante estudios GWAS, del inglés *genome-wide asociación studies*), y *loci* donde se localizan variantes genéticas relativamente raras de riesgo intermedio, con toda la ambigüedad que esta definición implica (precisamente, la identificación de este tipo de *loci* y la caracterización precisa de su contribución al riesgo es una de las áreas de la investigación en genética del cáncer más activa en la actualidad). Figura 2

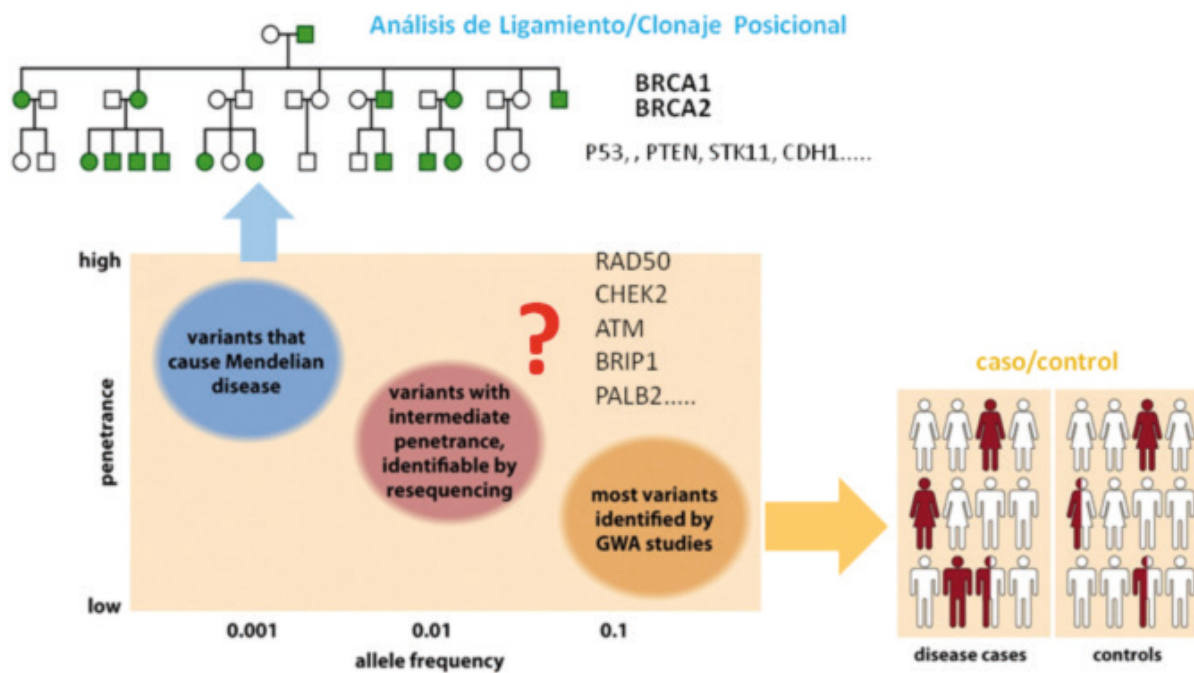


Figura 2: Heredabilidad genética asociada a niveles de riesgo a desarrollar un cáncer

Desde un punto de vista clínico, tiene mucho más sentido diferenciar entre susceptibilidad genética asociada a niveles de riesgo accionables o no accionables. Por ejemplo, en el Reino Unido, con una incidencia de cáncer de mama en la población general en torno al 9%, un Riesgo Relativo (RR) de 4 corresponda aproximadamente a un riesgo absoluto (riesgo acumulado a lo largo de la vida) del 32%<sup>6</sup>. Si desde un punto de vista clínico está justificado manejar a las mujeres sanas con un RR de 4 de forma distinta a las mujeres sanas de la población general (por ejemplo proponiendo cirugías reductoras de riesgo a determinada edad), tendrá sentido identificar mujeres con ese nivel de riesgo genético (el nivel de riesgo será accionable, independientemente de que lo queramos describir como

riesgo intermedio o alto). Del mismo modo, un RR de 2 corresponde aproximadamente a un riesgo absoluto del 18%. Si desde un punto de vista clínico también está justificado manejar a las mujeres sanas con un RR de 2 de forma distinta a las mujeres de la población general (tal vez adelantando la edad a la que se inician las pruebas mamográfica de screening, o reduciendo el intervalo entre pruebas), tendrá sentido identificar mujeres con ese nivel de riesgo genético (independientemente de que lo consideremos riesgo bajo o intermedio). Si por el contrario consideramos que ese nivel de riesgo no justifica ningún manejo clínico diferenciado del que se realiza en la población general, estaremos ante un nivel de riesgo no accionable. Por ejemplo, en Estados Unidos tanto las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network) como la Sociedad Americana de Cáncer recomiendan complementar el screening mamográfico con una exploración anual por resonancia magnética siempre que el riesgo acumulado a lo largo de la vida de desarrollar cáncer de mama alcance el 20%<sup>7</sup>.  
less expensive sequencing of multiple genes than was possible only a few years ago. Advances in bioinformatics also facilitate the interpretation of large amounts of genomic data. New strategies for cancer genetic risk assessment include multiplex sequencing panels of 5 to more than 100 genes (in which rare mutations are often associated with at least two times the average risk of developing breast cancer. De acuerdo a estas guías consenso, un RR de 2 estaría en el límite de ser accionable.

Es fácil comprender que dependiendo del tipo de tumor, de su incidencia en la población general, de las opciones de manejo clínicos disponibles para prevenir y/o detectar precozmente la enfermedad y de las guías de consenso existentes en cada país, los niveles de RR accionables pueden ser muy distintos.

A modo de ejemplo, vamos a describir lo que conocemos hoy en día de la arquitectura genética subyacente al cáncer de mama, destacando en su caso semejanzas y diferencias notables en relación a otros tumores comunes en la población. En la Figura 3 se representa de forma esquemática el espacio bidimensional imaginario que suele emplearse para describir la arquitectura genética, definido por coordenadas de frecuencia alélica (abscisa) y riesgo (ordenada). Las frecuencias alélicas en la población ( $f$ ) normalmente se expresan en tanto por uno. El riesgo en forma de riesgo relativo (RR). Por tanto, la posición que cada *locus* ocupa en el espacio bidimensional define tanto el riesgo como la frecuencia poblacional.

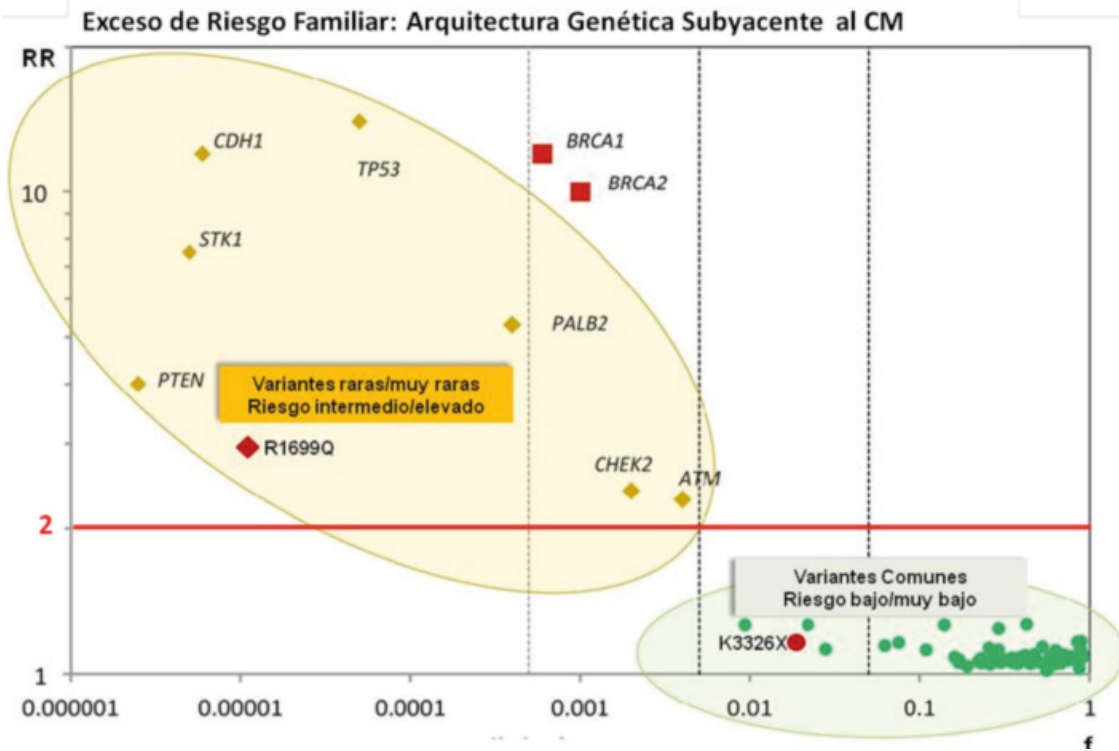


Figura 3: Arquitectura genética subyacente en el cáncer de mama relación entre frecuencia alélica y riesgo relativo (Figura adaptada de Ghossaini et al, 2013 PMID: 23973388)

Lo primero que llama la atención de la gráfica es la correlación inversamente proporcional entre RR y  $f$  (la mayor riesgo, menor frecuencia). Esta correlación inversa es generalizable a otros cánceres y tiene una doble justificación epidemiológica y analítica. Por un lado, la incidencia del cáncer en la población es afortunadamente incompatible con la existencia de alelos frecuentes en la población ( $MAF > 0,01$ ) asociados a riesgos moderados o elevados ( $\approx RR > 2$ ) de desarrollar cáncer. Por otro lado, cuanto menor sea la  $f$  de una variante genética en la población, mayor deberá ser el RR asociado si queremos tener poder estadístico para detectar la asociación. Los epidemiólogos estiman que las variantes genéticas conocidas en la actualidad (resumidas en las figura 2) explican en torno al 30%-50% de la Heredabilidad existente en la población (figura 3). Dicho de otro modo, las estimaciones actuales indican que pese a los enormes avances experimentados en los últimos años, una parte muy significativa de la susceptibilidad genética al cáncer sigue sin ser identificada.

## GENES DE RIESGO ELEVADO (GENES DE ALTA PENETRANCIA)

Si nos fijamos en la región correspondiente a  $f \leq 0,001$  identificamos un mínimo de 7 señales. Corresponden a genes (*BRCA2*, *BRCA1*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *STK11*, y *PTEN*) en los que se han identificado determinadas variantes genéticas (*variantes patogénicas*) que se asocian con riesgos que podemos considerar entre elevados (*PTEN*, *PALB2* se asocian con riesgos relativos en torno a 4) y muy elevados (*BRCA2*, *BRCA1*, *TP53*, *CDH1* y *STK11* se asocian con  $RRs > 6$ ). Es común referirse a estos genes (en particular a los segundos) como Genes de Alta Penetrancia. Por supuesto, la  $f < 0,001$  no se refiere al total de variantes genéticas existentes en estos genes, sino al subgrupo de *variantes patogénicas*. Con la excepción de *BRCA1*, *BRCA2*, y *PALB2*, el cáncer de mama no es la principal manifestación clínica asociada

con defectos en estos genes. Como veremos, la pleiotropía es un tema recurrente en la arquitectura genética de la susceptibilidad al cáncer. Determinados *loci* son escasamente pleiotrópicos (*BRCA1*, se asocia fundamentalmente al riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario, *PALB2* al riesgo de desarrollar cáncer de mama y páncreas), mientras otros *loci* son enormemente pleiotrópicos (se asocian con el riesgo de desarrollar tumores muy diversos y otras manifestaciones clínicas). También es común la heterogeneidad genética. Por ejemplo, las manifestaciones clínicas asociadas a variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2* son difíciles de diferenciar. Si por algo se caracteriza la arquitectura genética subyacente a la susceptibilidad del cáncer de mama, es por la “excepcionalidad” que representa el hecho de que *variantes patogénicas* en dos únicos loci (*BRCA1* y *BRCA2*) expliquen un porcentaje muy elevado ( $\approx 17\%$ - $20\%$ ) de la Heredabilidad<sup>7</sup> less expensive sequencing of multiple genes than was possible only a few years ago. Advances in bioinformatics also facilitate the interpretation of large amounts of genomic data. New strategies for cancer genetic risk assessment include multiplex sequencing panels of 5 to more than 100 genes (in which rare mutations are often associated with at least two times the average risk of developing breast cancer. Esto es así porque los loci *BRCA1* y *BRCA2* combinan de forma excepcional RRs muy elevados con  $f$  relativamente elevadas ( $\approx 0,001$ ). Las *variantes patogénicas* en los genes *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *STK1*, y *NF1* se asocian con RRs similares o incluso superiores (*TP53*, *CDH1*), pero las *variantes patogénicas* tienen una  $f$  tan baja en la población ( $< 0,0001$ ) que su contribución a la Heredabilidad del Cáncer de Mama es mínima. En este sentido, el cáncer de ovario podría ser incluso más excepcional, pues *BRCA1* y *BRCA2* podrían explicar hasta un 40% de la Heredabilidad existente en la población<sup>8</sup>. Este aumento en el porcentaje de Heredabilidad explicado no se debe a variaciones en la  $f$  (nos estamos refiriendo esencialmente a las mismas variantes genéticas en los mismos genes) si no al hecho de que los RRs asociados a cáncer de ovario (en particular en el caso de *BRCA1*) son muy elevados. En el caso del cáncer colorrectal, las *variantes patogénicas* en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* constituyen el síndrome familiar conocido como Síndrome de Lynch y esto lo diferencia de otros síndromes familiares no ligados a mutaciones en los genes *MMR*<sup>9</sup> y también de otros tumores colorrectales con inmunohistoquímica alterada y presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI) pero sin mutaciones en los genes *MMR* estando caracterizado este grupo por la presencia de hipermetilación del promotor del gen *MLH1* y representa el 10-12% de todos los tumores colorrectales<sup>9</sup>. De esta forma, podemos considerar que todos los tumores colorrectales con MSI son el resultado del Síndrome de Lynch o de la metilación adquirida de *MLH1*<sup>10</sup>. En relación a la poliposis familiar son las mutaciones en el gen *APC* las responsables de este síndrome y representan menos del 1% de todos los tumores colorrectales. Los GWAS llevados a cabo desde el año 2007 han identificado genes de baja penetrancia asociados al riesgo de cáncer colorrectal y esta asociación se ha confirmado en estudios casos control independientes de tal forma que se estima que explican en conjunto como máximo un 10% de la Heredabilidad<sup>11</sup>, un porcentaje relevante pero sensiblemente menor al explicado por *BRCA1* y *BRCA2* en cáncer de mama. La diferencia no puede atribuirse a diferencias en los RRs (son semejantes), sino más bien a una menor  $f$  de variantes patogénica en la población (en el caso de *APC*, mucho menor). Hay otros tumores sólidos comunes, como el cáncer de pulmón o el de próstata, donde la contribución de este tipo de genes a la Heredabilidad es mucho menor. En el caso del cáncer de pulmón, tanto *TP53* como *RB* se asocian con RRs muy elevados, pero la  $f$  de las variantes patogénicas es muy baja en la población. En el caso del cáncer de próstata, lo más parecido a un gen de alta penetrancia descrito hasta la fecha es *BRCA2*, pero se asocia con un RR mucho más bajo que el descrito para cáncer de mama.

Se considera muy poco probable que en el futuro se identifiquen nuevos genes de susceptibilidad a cánceres comunes en la población, que de forma individual tengan una contribución relevante a la Heredabilidad (dicho de otro modo, si existen genes no identificados que se asocien a RRs elevados, la  $f$  en la población de las variantes patogénicas será muy baja).

## VARIANTES GENÉTICAS COMUNES DE BAJO RIESGO

Si volvemos a la Figura 1 y nos fijamos en la región correspondiente a  $f \geq 0,05$ , observamos numerosas señales, la inmensa mayoría localizadas en coordenadas correspondientes a  $f > 0,1$  y  $RR < 1,2$  (es común referirse a estas señales como *variantes genéticas comunes de bajo riesgo*). A diferencia de lo que hemos comentado anteriormente, estas señales no corresponden necesariamente a genes concretos en los que se identifican variantes genéticas de riesgo. Muy al contrario, corresponden generalmente a marcadores genéticos de riesgo (en general Single Nucleotide Polymorphism: SNPs) identificados en estudios de asociación (comparando la  $f$  de los marcadores genéticos en casos y controles). En la mayoría de los casos, se desconoce cuál es la variante genética responsable de la asociación (en algunos casos podría ser el propio SNP marcador, pero lo más probable es que se trate de alguna otra variante, o variantes, en desequilibrio de ligamiento con el marcador). El cualquier caso, la mayoría de SNPs asociados con el riesgo de desarrollar cáncer de mama (y en general con el riesgo de desarrollar cáncer) se han identificado y/o confirmado mediante grandes estudios pan-genómicos de asociación (GWAS) realizados en los últimos 5 años. En principio, este tipo de estudios permite interrogar el genoma de forma agnóstica para identificar marcadores SNP en loci moduladores del riesgo. Diferentes estudios GWAS realizados en los últimos años han identificado loci altamente pleiotrópicos que se asocian al riesgo de desarrollar múltiples cánceres<sup>12</sup>, loci que modulan el riesgo de desarrollar un tipo de cáncer en particular: por ejemplo cáncer de mama<sup>13</sup>, cáncer de ovario<sup>14</sup>, cáncer de próstata<sup>15</sup>, cáncer colorrectal<sup>16</sup>, cáncer de pulmón<sup>17</sup> y loci que modulan el riesgo de desarrollar un sub-tipo de cáncer en particular: por ejemplo cáncer de mama RE negativo<sup>18</sup>, o cáncer de ovario mucinoso<sup>19</sup>. En el caso de los estudios en cáncer de pulmón (particularmente complejo por existir un modificador del riesgo ambiental tan potente como el tabaco) los datos sugieren que la arquitectura genética subyacente a la Heredabilidad en fumadores y no fumadores es fundamentalmente distinta<sup>17</sup>.

Finalmente, es importante señalar que todos los hallazgos comentados en esta sección se han centrado en población blanca de origen europeo, y no son necesariamente trasladables a otras poblaciones. En el caso de los genes de riesgo elevado (o de los genes de riesgo intermedio que discutiremos a continuación) somos capaces de identificar las variantes genéticas causales. En el caso de las variantes genéticas comunes de bajo riesgo tan sólo estamos hablando de marcadores genéticos (SNPs) de riesgo, presumiblemente en desequilibrio de ligamiento con las variantes genéticas causales. Dado que la estructura del desequilibrio de ligamiento puede ser muy distinta en distintas poblaciones (por ejemplo, en población africana subsahariana los bloques de desequilibrio de ligamiento suelen tener un tamaño medio mucho más pequeño que en población europea), los marcadores genéticos asociados al riesgo no tienen por qué ser necesariamente los mismos. En este sentido, es probable que los estudios GWAS que se han comenzado a realizar en poblaciones no europeas aporten información muy relevante que ayude, entre otras cosas, a realizar un mapeo fino de las regiones de interés que permita en última instancia identificar las variantes genéticas causales<sup>20</sup>.

## GENES DE RIESGO INTERMEDIO

Si volvemos a la Figura 1 y nos fijamos en la región correspondiente a f en el rango 0,0001-0,05 observamos 5 señales, dos de ellas correspondientes a los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Ya hemos comentado en la sección 3.1 lo excepcional que resulta encontrar genes con variantes de alta penetrancia y frecuencias relativamente altas (lo que se traduce en una contribución muy alta a la Heredabilidad del cáncer de mama y ovario). El resto de señales corresponden a 3 genes (*PALB2*, *CHEK2*, y *ATM*) en los que se han identificado determinadas variantes genéticas (*variantes patogénicas*) que se asocian con riesgos que podemos calificar, por comparación con lo descrito en las secciones 3.1 y 3.2, de intermedios. Bajo la denominación común de genes de riesgo intermedio se suelen agrupar un conjunto de loci de susceptibilidad al cáncer enormemente heterogéneos en lo que se refiere a frecuencia y riesgo relativo (compárese en la figura 1 *ATM* con *PALB2*) cuyo único denominador común es que suelen tener riesgos demasiado bajos para poder ser identificados fácilmente por análisis de ligamiento y frecuencias demasiado bajas para poder ser detectados fácilmente por estudios de asociación.

En principio, el mejor método agnóstico disponible hoy en día para identificar este tipo de loci *intermedios* es la secuenciación de exomas (o más raramente genomas) en individuos o familias candidatas. Sin embargo, esta aproximación ha sido relativamente poco productiva en lo que se refiere a la identificación de genes de susceptibilidad implicados en cáncer. En el caso de la susceptibilidad al cáncer de mama, la secuenciación de exomas ha permitido identificar algunos genes candidatos como *FANCC*, *BLM*, *FANCM* (en cáncer de mama triple negativo), *XRCC*, y *RECQL*, pero se requieren más estudios para poder confirmar su asociación y definir de forma precisa el RR asociado<sup>6,7</sup>.

Mucho más informativo que la secuenciación de exomas ha sido la secuenciación de “genes candidatos” en individuos seleccionados en función de su historia familiar y/o personal de cáncer y sin alteraciones conocidas en genes de alta penetrancia. La historia del gen *PALB2* y su implicación en la susceptibilidad genética al cáncer de mama ilustra perfectamente esta aproximación. En el año 2002 se descubrió que las mutaciones bialélicas en *BRCA2* eran responsables de un subtipo de Anemia de Fanconi denominado FANCD1<sup>21</sup>. Con la perspectiva de los años, este descubrimiento se ha revelado fundamental para la mejor comprensión de la susceptibilidad genética al cáncer de mama y ovario. En el año 2006 se identificó *PALB2* (*partner and localizer of BRCA2*) como una proteína que interactuaba físicamente con *BRCA2*. En el año 2007 se comprobó que las mutaciones bialélicas en *PALB2* eran responsables de un subtipo de Anemia de Fanconi (FANCN) asociado a manifestaciones clínicas muy parecidas a las del subtipo FANCD1<sup>22</sup>. Inmediatamente, los investigadores concluyeron que *PALB2* que podía ser un gen de susceptibilidad al cáncer de mama y ovario, era un “gen candidato” obvio. Para testar la hipótesis, secuenciaron *PALB2* en 923 casos índice de familias BRCAx (familias con múltiples casos de cáncer de mamas no relacionadas con defectos *BRCA1* y *BRCA2*) y en 1084 controles, identificando mutaciones deletéreas en 10 casos y ningún control. El estudio demostraba que *PALB2* era un “nuevo gen de susceptibilidad al cáncer de mama”<sup>23</sup>, con un RR estimado de  $\approx 2,2$ , aunque el diseño del estudio no permitía estimar con precisión el riesgo. El estudio también demostraba que el porcentaje de familias con mutaciones deletéreas en *PALB2* era muy bajo. Recientemente se ha publicado un estudio que, analizando 154 familias con mutación deletérea en *PALB2*. El estudio concluye que en lo que se refiere al cáncer de mama, el riesgo acumulado a los 70 años podría ser similar al observado para las mutaciones deletéreas en *BRCA2*<sup>24</sup>. Sin embargo, las estimaciones de riesgo son muy imprecisas en este

tipo de genes. De hecho, en muchos de los genes descritos en la literatura científica actual como de riesgo intermedio, las estimaciones de riesgo son suficientemente imprecisas como para no poder decir si son o no accionables en una consulta de cáncer familiar. En el caso de *PALB2*, un meta-análisis reciente habla de un RR de 5,3 (corresponde a lo representado en la Figura 1), con un intervalo de confianza del 90% en el rango 3,0-9,0 <sup>6</sup> Tabla 1.

Método	CM (RR)	RA
Meta-análisis (Easton et al, 2015) <sup>6</sup>	BRCA1 (11,4)	75%
	BRCA2 (11,7)	76%
	PALB2 (5,3;3-9,4, p=4x10 <sup>-10</sup> )	45%
	ATM (2,8; 2,2-3,7, p=5x10 <sup>-11</sup> )	27%
	CHECK 1100delC (3,0;2,6-3,5, p=8x10 <sup>-37</sup> )	29%

Tabla 1: Variantes genéticas que contribuyen al riesgo familiar de cáncer de mama. RR (riesgo relativo) RO (riesgo absoluto). Añadir Easton et al 2015 a la bibliografía

Otros estudios recientes asignan a *PALB2* un RR algo más bajo, en el rango 3,0-5,0<sup>7</sup>. Lo que sí parece claro es que las mutaciones deletéreas en *PALB2* son raras (dependiendo de la población se han identificado mutaciones en aproximadamente el 0,4-3,4% de las familias BRCAX analizadas) y por tanto, su contribución a la Heredabilidad del Cáncer de Mama, modesta<sup>25</sup>. Además de *PALB2*, hoy en día se considera que la asociación con cáncer de mama está firmemente establecida para *CHEK2* (RR de  $\approx 3$ , aunque la estimación está basada casi exclusivamente en la mutación fundadora 1100delC), *ATM* (RR de  $\approx 3$ ) y *NBN* (RR de  $\approx 3$ , aunque de nuevo basado en una única mutación fundadora c.657del5), aunque se han propuesto muchos otros genes candidatos con diverso grado de evidencia<sup>6,7</sup>. El papel de los genes *RAD51C*, *RAD51D* y *BRIP1* como genes de susceptibilidad a cáncer de mama no está claro, aunque si está firmemente establecido su papel en cáncer de ovario<sup>6</sup>. Es evidente que en esta situación resulta muy difícil trasladar “los nuevos genes de susceptibilidad” a la clínica<sup>7</sup>. La situación sólo se podrá aclarar cuando se concluyan diversos proyectos de investigación actualmente en marcha que están secuenciando paneles de genes candidatos en varias decenas de miles de casos y controles. Estos estudios prometen proporcionarnos en un plazo de unos 3 años estimaciones precisas de riesgo para muchos de estos genes. En cualquier caso, los datos existentes en la actualidad sugieren que pueden existir numerosos genes de susceptibilidad al cáncer con variantes genéticas que se asocien a RRs en el rango 2-5, por lo que su contribución global a la Heredabilidad si podría ser relevante.

## EL MODELO POLIGÉNICO DE SUSCEPTIBILIDAD AL CÁNCER.

En esencia, el modelo poligénico establece que para determinar con precisión el nivel de susceptibilidad genética al cáncer de un individuo (y por tanto su manejo clínico) se deberían analizar no solo genes de alta penetrancia (la práctica habitual en los últimos 20 años), sino todos los loci implicados conocidos (independientemente del RR conferido por cada uno de ellos). Si esto fuese posible, podríamos en principio estratificar toda la población en función de su riesgo genético de un modo mucho más preciso que el actual y, muy importante, las estimaciones de riesgo serían independientes de los antecedentes familiares.

Recientemente se ha analizado esta cuestión testando todas las posibles interacciones por parejas en SNPs asociados al riesgo de cáncer de mama, sin encontrar ninguna evidencia de desviación respecto a la combinación de riesgos multiplicativa<sup>26</sup>. De este modo, se ha estimado que el cálculo de un RR poligénico (PRS, del inglés polygenic risk score) simplemente multiplicando los RR de 90 SNPs permite estratificar la población en niveles de riesgo que pueden tener relevancia clínica. En base al PRS, el 5% de las mujeres tienen un RR de 2 de desarrollar la enfermedad, y el 0.7% alcanzan un RR de 3<sup>26</sup>. El PRS es capaz de estratificar el riesgo tanto en mujeres sin historia familiar como en mujeres con historia familiar<sup>26</sup>. Se han definido PRSs con capacidad de estratificar el riesgo en otros tumores, como el cáncer de próstata<sup>27</sup>, melanoma<sup>28</sup>, ovario<sup>29</sup>, cáncer colorrectal<sup>30</sup> y cáncer de mama en varón<sup>31</sup>.

También se ha podido comprobar que el modelo de RRs multiplicativo es válido cuando se introducen en el modelo genes de alta penetrancia. En concreto, en cáncer de mama se puede combinar multiplicativamente un PRS basado en SNPs con el RR conferido por mutaciones patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2*. En este caso, es común referirse a los SNPs como "modificadores del riesgo" en portadores de mutación. Las evidencias actuales indican que, una vez estratificados los tumores en RE positivos y negativos, el efecto modificador del riesgo asociado al PRS es equivalente en portadoras de mutación patogénica en *BRCA1*, en *BRCA2*, y el observado en la población general<sup>7</sup>. Lógicamente, el riesgo absoluto es mucho mayor en portadores. El PRS permite una estratificación del riesgo en portadores de mutación patogénica en *BRCA1* y *BRCA2* que puede tener implicaciones clínicas. Por ejemplo, utilizando un PRS del cáncer de mama basado únicamente en 10 SNPs, se puede estratificar el riesgo absoluto de las portadoras de mutación en *BRCA1* (Figura 4) de tal modo que el grupo de mayor riesgo alcanza un riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama del 100% (penetrancia completa) mientras el grupo de menor riesgo tiene un riesgo acumulado de alrededor del 25%. Del mismo modo, utilizando un PRS de cáncer de ovario basado exclusivamente en 7 SNPs (Figura 4), se puede estratificar el riesgo de tal modo que el grupo de mayor riesgo tiene un riesgo acumulado de más del 90%, mientras el grupo de menor riesgo no llega al 10%<sup>32</sup>.



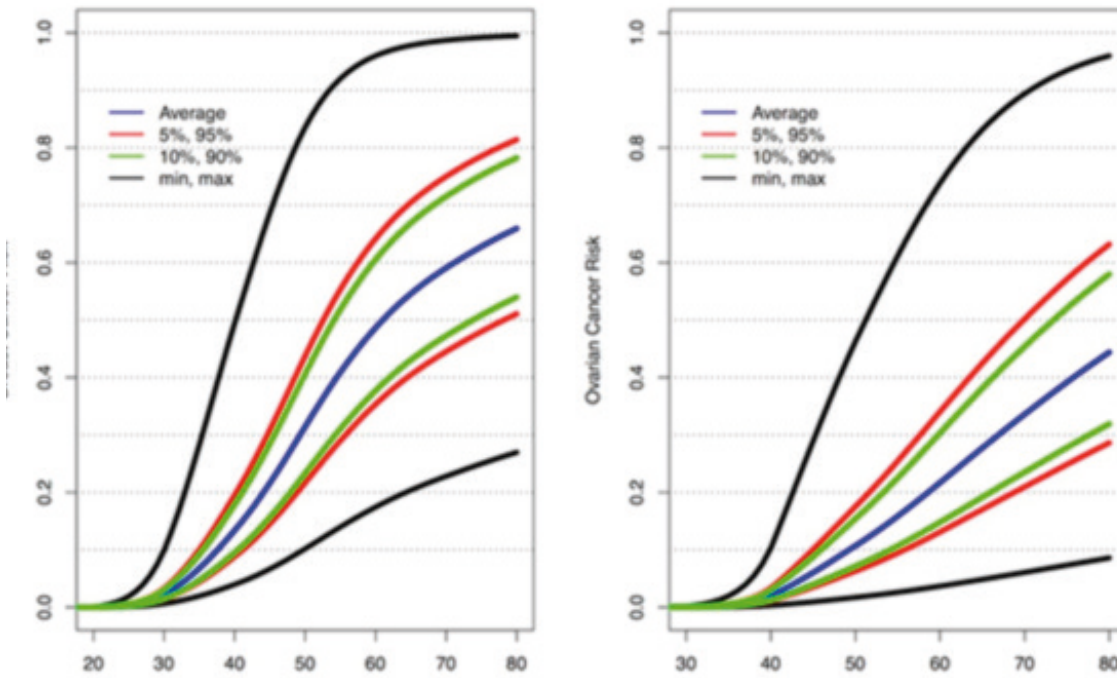


Figura 4: Modelo poligénico riesgo acumulado en portadores de *BRCA1* (adaptado de Couch et al, *PLoS Genetics*, 2013<sup>32</sup>)

Por supuesto, para desarrollar un modelo que permita establecer con precisión el RR de desarrollar cáncer, habrá que combinar el modelo poligénico en desarrollo con factores no genéticos (ambientales, hábitos de vida) que pueden ser tan o más determinantes que los factores genéticos. Los pocos datos existentes en relación a la interacción de factores no genéticos con portadores de mutación en *BRCA1* y *BRCA2* no son concluyentes<sup>33</sup>. Otro estudio sugiere que en cáncer de mama, un modelo multiplicativo explica la interacción entre factores ambientales (historia reproductiva, consumo de alcohol, terapia hormonal sustitutiva, altura e índice de masa corporal) y un PRS basado en 77 SNPs<sup>34</sup>.

## SÍNDROMES HEREDITARIOS DE CÁNCER.

Al describir la arquitectura genética de la susceptibilidad al cáncer nos hemos referido a los loci de riesgo elevado (o genes de alta penetrancia). Son precisamente estos loci los que explican la existencia de síndromes hereditarios de cáncer y los únicos que, hasta fechas muy recientes, han tenido un impacto real en las consultas de cáncer familiar y consejo genético.

Se han descrito alrededor de 200 genes capaces de causar síndromes hereditarios de cáncer<sup>35</sup>. Estos síndromes, la mayoría extraordinariamente raros en la población, pueden no obstante llegar a explicar en conjunto aproximadamente el ~5-10% de todos los casos de cáncer<sup>35</sup>. Se suelen caracterizar por edades de diagnóstico más tempranas, múltiples casos de cáncer en un individuo (y/o bilateralidad) y antecedentes familiares.

La mayor parte de los síndromes hereditarios de cáncer se ajustan a un patrón de herencia autosómica dominante, y están causados por mutaciones germinales que causan pérdida de función en genes supresores de tumores (en el sentido amplio del término gen supresor sugerido en el modelo CGE). Algunos ejemplos clásicos son el Síndrome de Li-Fraumeni (OMIM: 151623) causado por mutaciones germinales en el gen *TP53* (OMIM: 191170), la

Poliposis Adenomatosa Familiar (OMIM: 175100) causada por mutaciones en el gen *APC* (OMIM: 611731), el Síndrome de Lynch (OMIM: 114500) causado mayoritariamente por mutaciones en los genes *MLH1* (OMIM: 120436) y *MSH2* (OMIM: 120435) y el Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (OMIM: 604370) causado por mutaciones en los genes supresores de tumor *BRCA1* (OMIM: 113705) y *BRCA2* (OMIM: 600185). Existen no obstante síndromes hereditarios de cáncer que se desvían de la norma, bien por asociarse a patrones de herencia recesivos, bien por estar causados por mutaciones germinales en oncogenes. Un ejemplo clásico de síndrome hereditario de cáncer autosómico recesivo es la poliposis atenuada causada por mutaciones germinales bi-alélicas (homocigotas o heterocigotos compuestos) en *MYH*<sup>11</sup>. La Neoplasia Múltiple Endocrina Tipo 2 (*MEN-2*) es un ejemplo clásico de síndrome autosómico dominante de cáncer causado por mutaciones germinales que provocan ganancia de función en un oncogén (en este caso el oncogén *RET*)<sup>35</sup> (Tabla 2).

**Tabla 2. Principales síndromes de predisposición hereditaria al cáncer**

Patología	Incidencia	Gen
Síndrome de Lynch Cáncer de mama/ovario Hereditario (CMOH)	1/200-1000	MSH2 MLH1 MSH6 PMS2
Neoplasia Endocrina Multiple 1 (MEN1)	1/500-2.500	BRCA1 BRCA2
Neoplasia Endocrina Multiple 2 (MEN2)	2-10/100.000	MEN1
Poliposis adenomatosa de colon familiar (PAF)	1/25.000	RET
Síndrome de PTEN – hamartomas	1/8.000-13.000	APC
Síndrome de von Hippel-Lindau	1/200.000	PTEN
Retinoblastoma hereditario	1/36.000-45.000	VHL
	1/13.500-25.000	Rb1

En estas familias la descendencia de un individuo portador de mutación tiene un 50% de probabilidades de heredar el gen alterado y un alto riesgo de desarrollar un cáncer a lo largo de su vida.

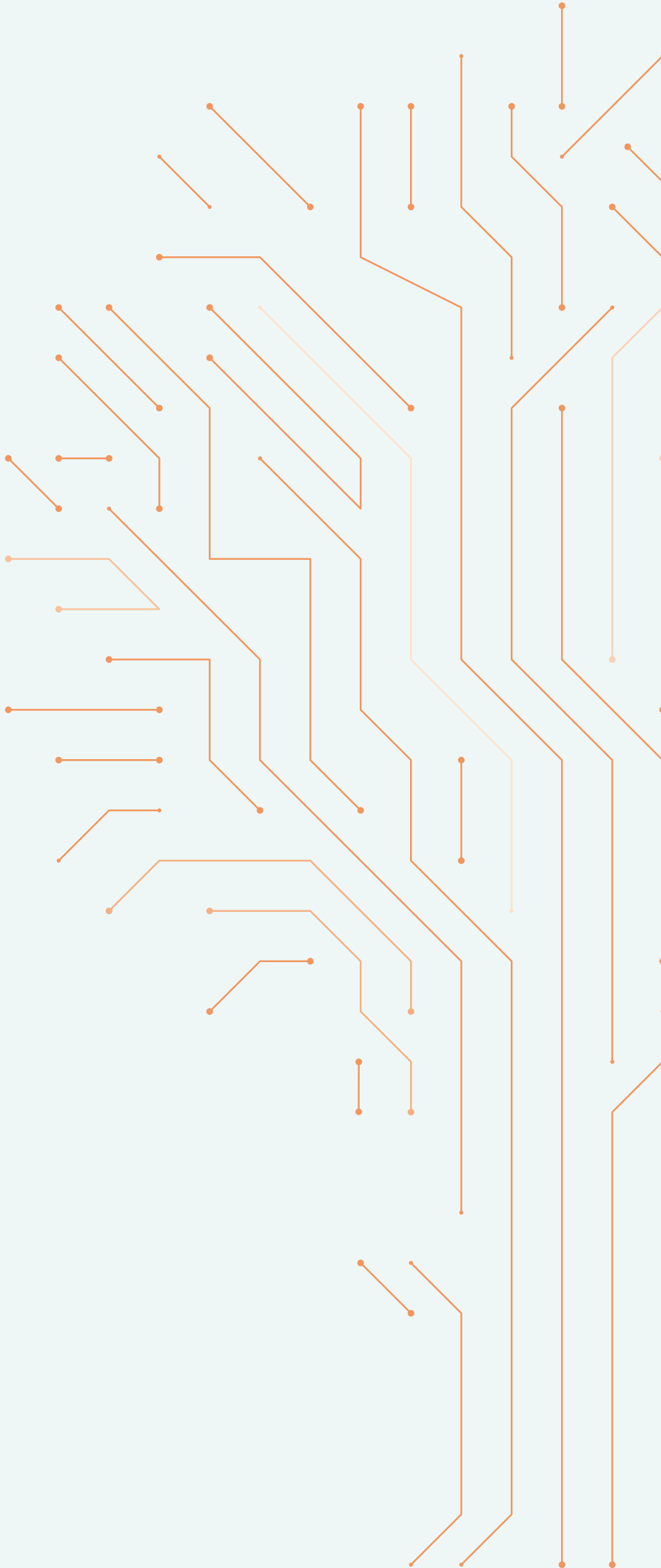
El cáncer es una enfermedad compleja, cada vez más presente en la población. Es el resultado, entre otros factores, del aumento en la esperanza de vida, ya que más individuos alcanzan una edad promedio donde la frecuencia de las enfermedades malignas se incrementa. Por esta razón, es necesario contar con mejores herramientas de prevención, diagnóstico, y tratamiento que estén al alcance de nuestra población y estar al día de los nuevos hallazgos encontrados. Es aquí donde la investigación traslacional juega un papel crucial trasladando el conocimiento generado al ámbito clínico redundando en el beneficio de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

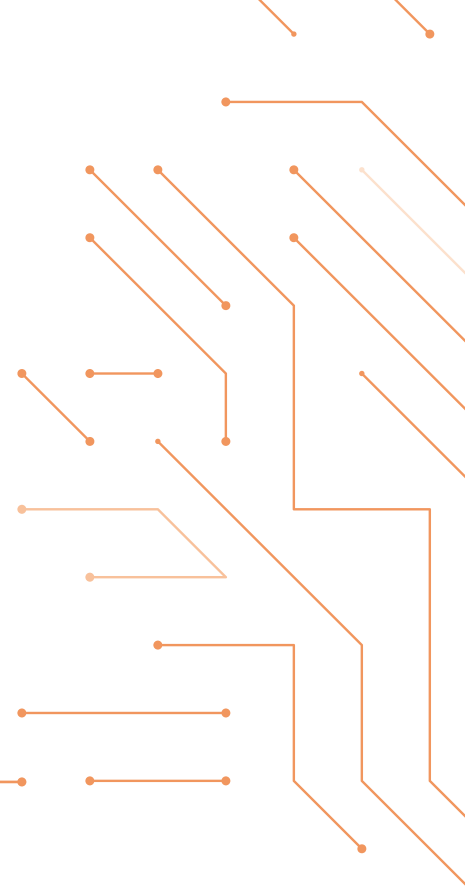
1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 4 de marzo de 2011;144(5):646-74.
2. Fox EJ, Salk JJ, Loeb LA. Exploring the implications of distinct mutational signatures and mutation rates in aging and cancer. *Genome Med*. 2016;8(1):30.
3. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 29 de marzo de 2013;339(6127):1546-58.
4. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 22 de agosto de 2013;500(7463):415-21.
5. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 13 de julio de 2000;343(2):78-85.
6. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 4 de junio de 2015;372(23):2243-57.
7. Kurian AW, Antoniou AC, Domchek SM. Refining Breast Cancer Risk Stratification: Additional Genes, Additional Information. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:44-56.
8. Pharoah PDP, Tsai Y-Y, Ramus SJ, Phelan CM, Goode EL, Lawrenson K, et al. GWAS meta-analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer. *Nat Genet*. abril de 2013;45(4):362-70, 370e1-2.
9. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. junio de 2010;138(6):2073-2087.e3.
10. Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Guarinos C, Zapater P, Castillejo A, Barberá VM, et al. Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterology*. mayo de 2013;144(5):926-932.e1; quiz e13-14.
11. Valle L. Genetic predisposition to colorectal cancer: where we stand and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 7 de agosto de 2014;20(29):9828-49.
12. Fehring G, Kraft P, Pharoah PDP, Eeles RA, Chatterjee N, Schumacher FR, et al. Cross-cancer genome-wide analysis of lung, ovary, breast, prostate and colorectal cancer reveals novel pleiotropic associations. *Cancer Res*. 20 de abril de 2016;
13. Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S, Canisius S, Dennis J, Lush MJ, et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet*. abril de 2015;47(4):373-80.
14. Kuchenbaecker KB, Ramus SJ, Tyrer J, Lee A, Shen HC, Beesley J, et al. Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer. *Nat Genet*. febrero de 2015;47(2):164-71.
15. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, Conti DV, Schumacher F, Han Y, et al. A meta-

- analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet.* octubre de 2014;46(10):1103-9.
16. Whiffin N, Hosking FJ, Farrington SM, Palles C, Dobbins SE, Zgaga L, et al. Identification of susceptibility loci for colorectal cancer in a genome-wide meta-analysis. *Hum Mol Genet.* 1 de septiembre de 2014;23(17):4729-37.
  17. Sampson JN, Wheeler WA, Yeager M, Panagiotou O, Wang Z, Berndt SI, et al. Analysis of Heritability and Shared Heritability Based on Genome-Wide Association Studies for Thirteen Cancer Types. *J Natl Cancer Inst.* diciembre de 2015;107(12):djv279.
  18. Couch FJ, Kuchenbaecker KB, Michailidou K, Mendoza-Fandino GA, Nord S, Lilyquist J, et al. Identification of four novel susceptibility loci for oestrogen receptor negative breast cancer. *Nat Commun.* 2016;7:11375.
  19. Kelemen LE, Lawrenson K, Tyrer J, Li Q, Lee JM, Seo J-H, et al. Genome-wide significant risk associations for mucinous ovarian carcinoma. *Nat Genet.* agosto de 2015;47(8):888-97.
  20. Feng Y, Stram DO, Rhie SK, Millikan RC, Ambrosone CB, John EM, et al. A comprehensive examination of breast cancer risk loci in African American women. *Hum Mol Genet.* 15 de octubre de 2014;23(20):5518-26.
  21. Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, Cox B, Waisfisz Q, De Die-Smulders C, et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science.* 26 de julio de 2002;297(5581):606-9.
  22. Reid S, Schindler D, Hanenberg H, Barker K, Hanks S, Kalb R, et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet.* febrero de 2007;39(2):162-4.
  23. Rahman N, Seal S, Thompson D, Kelly P, Renwick A, Elliott A, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet.* febrero de 2007;39(2):165-7.
  24. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 7 de agosto de 2014;371(6):497-506.
  25. Damiola F, Schultz I, Barjhoux L, Sornin V, Dondon M-G, Eon-Marchais S, et al. Mutation analysis of PALB2 gene in French breast cancer families. *Breast Cancer Res Treat.* diciembre de 2015;154(3):463-71.
  26. Mavaddat N, Pharoah PDP, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst.* mayo de 2015;107(5).
  27. Amin Al Olama A, Benlloch S, Antoniou AC, Giles GG, Severi G, Neal DE, et al. Risk Analysis of Prostate Cancer in PRACTICAL, a Multinational Consortium, Using 25 Known Prostate Cancer Susceptibility Loci. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* julio de 2015;24(7):1121-9.
  28. Kypreou KP, Stefanaki I, Antonopoulou K, Karagianni F, Ntritsos G, Zaras A, et al. Prediction of Melanoma Risk in a Southern European Population Based on a Weighted Genetic Risk Score. *J Invest Dermatol.* marzo de 2016;136(3):690-5.

29. Jervis S, Song H, Lee A, Dicks E, Harrington P, Baynes C, et al. A risk prediction algorithm for ovarian cancer incorporating BRCA1, BRCA2, common alleles and other familial effects. *J Med Genet.* julio de 2015;52(7):465-75.
30. Frampton MJE, Law P, Litchfield K, Morris EJ, Kerr D, Turnbull C, et al. Implications of polygenic risk for personalised colorectal cancer screening. *Ann Oncol.* marzo de 2016;27(3):429-34.
31. Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB, Barrowdale D, Dennis J, McGuffog L, et al. Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores. *J Clin Oncol.* 10 de julio de 2017;35(20):2240-50.
32. Couch FJ, Wang X, McGuffog L, Lee A, Olswold C, Kuchenbaecker KB, et al. Genome-wide association study in BRCA1 mutation carriers identifies novel loci associated with breast and ovarian cancer risk. *PLoS Genet.* 2013;9(3):e1003212.
33. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* junio de 2014;106(6):dju091.
34. Rudolph A, Song M, Brook MN, Milne RL, Mavaddat N, Michailidou K, et al. Joint associations of a polygenic risk score and environmental risk factors for breast cancer in the Breast Cancer Association Consortium. *Int J Epidemiol.* 5 de enero de 2018;
35. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene.* 23 de agosto de 2004;23(38):6445-70.



# GENES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER Y RIESGO POLIGÉNICO



## **Dr Alex Teulé Vega**

Médico adjunto de la Unidad de Consejo Genético.  
Programa de Cáncer Hereditario.  
ICO Hospitalet. Barcelona.  
E-mail: [ateule@iconcologia.net](mailto:ateule@iconcologia.net)

## **Dra Conxi Lázaro García**

Coordinadora de la Unidad de Diagnóstico  
Molecular. Programa de Cáncer Hereditario.  
ICO Hospitalet. Barcelona.  
E-mail: [clazaro@iconcologia.net](mailto:clazaro@iconcologia.net)

## **INTRODUCCIÓN**

Todos los tumores se desarrollan como resultado de variantes patogénicas (VP) en genes implicados en la regulación del ciclo celular o en la reparación del DNA, pero no todas las VP son heredadas de algún progenitor. En la mayoría de casos aparecen en células somáticas (tumores esporádicos) y menos frecuentemente pueden aparecer VP *de novo* en la célula germinal (óvulo o espermatozoide) o incluso ya en el cigoto o en las primeras fases de la embriogénesis<sup>1</sup>. A pesar de la importancia de la carga genética en el desarrollo de los tumores, la etiología de éstos es multifactorial ya que son múltiples los factores genéticos y ambientales que interactúan en el desarrollo de una neoplasia<sup>2</sup>.

Se estima que el cáncer hereditario representa entre el 5-10% del total de los cánceres diagnosticados. En términos globales esto representaría aproximadamente una incidencia de 1,4 millones de casos nuevos diagnosticados al año en todo el mundo<sup>3</sup>.

Los cánceres hereditarios se caracterizan por presentar VP germinales en determinados genes, como por ejemplo *BRCA1* o *MLH1* (asociados con cáncer de mama y cáncer de colon, respectivamente), que son genes de alta penetrancia y que se heredan siguiendo un modelo mendeliano, normalmente autosómico dominante. En estos tumores existe una primera

mutación germinal heredada, pero normalmente se requiere una segunda mutación (“*second hit*”) o pérdida del otro alelo para que se desarrolle el tumor. Los individuos portadores de una mutación germinal en algún gen de predisposición al cáncer tienen un riesgo mayor de desarrollar determinados tumores a lo largo de la vida y normalmente a edad más temprana que en la población general. La mayoría de genes que se analizan con utilidad diagnóstica suelen presentar alta penetrancia y modelos de herencia autosómica dominante, aunque existen algunos síndromes con herencia autosómica recesiva o herencia ligada al cromosoma X.

En algunas familias se observa una agregación familiar de un determinado tipo de cáncer con una frecuencia superior a la observada en la población general pero sin un patrón de herencia claro. En estos casos se hipotetiza que esta agregación es debida a la combinación de variaciones genéticas en genes de baja penetrancia sumada a factores ambientales compartidos en la familia<sup>4</sup>.

El diagnóstico de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer es importante en la prevención (estrategias reductoras de riesgo y diagnóstico precoz) y también, en el caso de pacientes ya diagnosticados de cáncer, en el tratamiento<sup>5</sup>. Cada vez disponemos de más tratamientos dirigidos contra los tumores de base hereditaria como son, entre otros, los inhibidores del PARP en el cáncer de ovario o la inmunoterapia en el cáncer colorrectal. También la elección del tipo de cirugía puede variar en función de la identificación o no de una mutación genética germinal. Otro aspecto a destacar es el importante papel que juega la identificación de una mutación germinal en un individuo para la planificación familiar (diagnóstico prenatal y preimplantacional). La identificación de VP genéticas germinales en determinados individuos es fundamental para personalizar la estrategia preventiva permitiendo escoger las mejores alternativas en cada caso, separando los individuos en diferentes grupos de riesgo, optimizando el beneficio del cribado y minimizando los posibles daños asociados al mismo<sup>6</sup>.

## USO DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA Y PANELES MULTIGENES EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER HEREDITARIO

Aproximadamente se han descrito en la literatura unos 100 genes de predisposición hereditaria al cáncer (revisado en Rahman 2014<sup>7</sup>) asociados a un gran número de neoplasias (Tabla 1). La introducción de la secuenciación masiva (NGS, por sus siglas en inglés) en los análisis genéticos de la práctica clínica diaria ha cambiado la manera en que se realizan estos estudios genéticos, tanto en la forma como en los tiempos de obtención de los resultados<sup>8</sup>. La secuenciación Sanger, considerada el *gold estándar* hasta la fecha, es un procedimiento laborioso y costoso; la secuenciación masiva para el diagnóstico genético permite estudiar un mayor número de genes simultáneamente a un coste menor y se está utilizando de forma rutinaria en muchos laboratorios<sup>9,10</sup>. Así, actualmente se realiza un estudio simultáneo de múltiples genes usando paneles multigenes sustituyendo el estudio secuencial (gen a gen) realizado hasta entonces. Existen más de 50 síndromes de predisposición hereditaria al cáncer (revisado en Lindor 2008<sup>11</sup>), además, un mismo síndrome o síndromes parecidos pueden estar causados por VP en más de un gen (Tabla 2). El uso de paneles multigenes permite añadir un cribado oportunista de genes de alta penetrancia con elevada utilidad clínica preventiva (Feliubadaló et al, manuscrito sometido a publicación) así como añadir también genes descritos asociados con predisposición hereditaria al cáncer de riesgo moderado, con la intención de aumentar el número de individuos y familias identificadas con



predisposición hereditaria al cáncer<sup>12,13</sup>. A pesar de esto, debe tenerse en cuenta que el uso de paneles multigenes aumenta de forma significativa el número de variantes de significado desconocido detectadas, por lo que se deberá ser especialmente cuidadoso en la interpretación y comunicación de las mismas, minimizando la incertidumbre que a menudo puede provocar su interpretación en los pacientes y facultativos clínicos no especializados en genética<sup>14</sup>.

Otra consecuencia derivada del uso de paneles multigenes en la práctica clínica diaria es la identificación de individuos con VP en más de un gen, conocido como MINAS (siglas en inglés *de Multilocus Inherited Neoplasia Alleles Syndrome*)<sup>15</sup>, que se está evaluando actualmente, y clínicamente supone un gran desafío en el proceso de consejo genético y personalización del riesgo.

**Tabla 1. Principales genes de predisposición hereditaria al cáncer y tumores asociados.**

GENES	MAM	OVA	COL	END	MEL	PAN	GAS	PRO	REN	OTR
BRCA1	√	√				√		√		
BRCA2	√	√			√	√		√		
BRCA2 BIALÉLICAS										√
MLH1		√	√	√		√	√	√		√
MSH2		√	√	√		√	√	√		√
MSH6		√	√	√		√	√	√		√
PMS2		√	√	√		√	√	√		√
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 BIALÉLICAS		√	√	√		√	√	√		√
EPCAM		√	√	√		√	√	√		√
ATM	√		√			√		√		
ATM BIALELICAS										√
CHEK2	√		√					√		√
PALB2	√					√		√		
TP53	√	√	√	√	√	√	√	√		√
PTEN	√		√	√	√				√	√
BRIP1		√								
RAD51C		√								
RAD51D		√								
BARD1	√									
MUTYH BIALÉLICAS			√							√
APC			√			√	√			√
POLD1			√							
POLE			√							
CDH1	√		√				√			
CDKN2A					√	√				
CDK4					√	√				
STK11	√	√	√	√		√	√			√
BMPR1A			√			√	√			√
NTHL1 BIALÉLICAS			√							
SMAD4			√			√	√			√
NBN	√							√		
GALNT12			√							
GREM1			√							
AXIN2			√							
NF1	√					√	√			√
NF2										√
SMARCB1										√
LZTR1										√

Genes de predisposición hereditaria a cáncer y riesgo poligénico

SMARCA4		✓								
DICER1		✓								
BAP1					✓				✓	✓
MEN1						✓	✓			✓
RET										✓
CDKN1B						✓	✓		✓	✓
VHL						✓			✓	✓
TSC1						✓			✓	✓
TSC2						✓			✓	✓
MET									✓	
FH									✓	✓
FLCN									✓	
SDHA										✓
SDHB									✓	✓
SDHC										✓
SDHD									✓	✓
SDHAF2										✓
MAX										✓
TMEM127										✓
BLM	✓		✓							✓
PTCH1										✓
PTCH2										✓
SUFU										✓
SPRED1									✓	✓
RECQL2	✓				✓		✓			✓
RB1					✓					✓
RECQL3									✓	✓
MC1R					✓					
TERT					✓					
POT1					✓					✓
TERF2					✓					
MITF					✓					
XPA-XPB					✓					✓
KIT										✓
PDGFRA										✓
FANCA-FANCM BIALÉLICAS										✓
MRE11A BIALÉLICAS										✓
PRKAR1A										✓
PRSS1							✓			
HABP2										✓
HOXB13									✓	
WT1									✓	
LYST										✓
RECQL4										✓
DDB2										✓
DKC1										✓
SH2D1A										✓
NSD1										✓
HLXB9										✓
KIP2 [CDKN1C]									✓	✓
HRAS										✓
NBS1										✓

Mam= Mama; Ova:Ovario; Col:Colorrectal; En: Endometrio; Mel:Melanoma; Pan: Pancreas; Gas: Gastrico; Pro: Próstata; Ren: Renal; Otr: Otros

**Tabla 2. Síndromes de predisposición hereditaria al cáncer y genes responsables**

SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER	HERENCIA	GEN
CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO	AD	BRCA1, BRCA2
CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO	AD	ATM, PALB2, BARD1, NBN
CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO	AD	BRIP, RAD51C, RAD51D
SÍNDROME DE LYNCH	AD	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (FAP)	AD	APC
NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1	AD	MEN1
NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2	AD	RET
NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 4	AD	CDKN1B
POLIPOSIS ASOCIADA A MUTYH (MAP)	AR	MUTYH
SÍNDROME DE COWDEN	AD	PTEN
VON HIPPEL - LINDAU	AD	VHL
RETINOBLASTOMA HEREDITARIO	AD	RB1
SÍNDROME PEUTZ-JEGHERS	AD	STK11
SÍNDROME DE LI-FRAUMENI	AD	TP53, CHEK2
SÍNDROME GÖRLIN	AD	PTCH1, SUFU, PTCH2
ESCLEROSIS TUBEROSA	AD	TSC1, TSC2
MELANOMA FAMILIAR	AD	CDKN2A, CDK4, TERT, MITF
NEUROFIBROMATOSIS 1	AD	NF1
NEUROFIBROMATOSIS 2	AD	NF2
SCHWANNOMATOSIS	AD	SMARCB1
PARAGANGLIOMA/FEOCROMOCITOMA FAMILIAR	AD	SDHB, SDHC, SDHA, SDHAF2
CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO	AD	CDH1
POLIPOSIS JUVENIL	AD	SMAD4, BMPR1A
SÍNDROME BIRT-HOGG-DUBÉ	AD	FLCN
ANEMIA FANCONI	AR	FANCA-FANCM
SÍNDROME BLOOM	AR	RECQL3
COMPLEJO DE CARNEY	AD	PRKRA1A
DISQUERATOSIS CONGÉNITA	AD, LIGADA AL X	DKC1
CÁNCER DE PRÓSTATA HEREDITARIO	AD	HOXB13
SÍNDROME WERNER	AR	RECQL2
XERODERMA PIGMENTOSUM	AR	XPA-XPB, DDB2
ATAXIA TELEANGIECTASIA	AR	ATM
DÉFICIT CONSTITUCIONAL DEL MISS-MATCH REPAIR	AR	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2,
SÍNDROME CARNEY-STRATAKIS	AD	SDHB, SDHC, SDHD
CARCINOMA RENAL PAPILAR FAMILIAR	AD	MET
LEIOMIOMATOSIS CUTÁNEA Y UTERINA HEREDITARIA	AD	FH
ENFERMEDAD DE DUNCAN	LIGADA AL X	SH2D1A
SÍNDROME DE SOTOS	AD	NSD1
SÍNDROME DE CURRARINO	AD	HLXB9
SÍNDROME CHEDIAK-HIGASHI	AR	LYST
SÍNDROME DE TUMORES ASOCIADOS A BAP-1	AD	BAP1
SÍNDROME DE ROTHMUND-THOMSON	AR	RECQL4
SÍNDROME DICER1	AD	DICER1
TUMORS DE WILMS FAMILIAR	AD	WT1
SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMAN	AD	KIP2 (CDKN1C)
SÍNDROME DE COSTELLO	AD	HRAS
GIST FAMILIAR	AD	KIT, PDGFRA
SÍNDROME NIJMEGEN	AR	NBS1
PANCREATITIS HEREDITARIA	AD	PRSS1
SÍNDROME POLE/POLD	AD	POLE, POLD
SÍNDROME SIMPSON-GOLABI-BEHMEL	LIGADA AL X RECESIVA	GPC3
CANCER DE TIROIDES NO-MEDULAR FAMILIAR	AD	HABP2

AD: Autosómica dominante; AR: Autosómica recesiva

## USO DE LOS GENES DE MODERADA PENETRANCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

La aplicación de las técnicas de secuenciación masiva no sólo ha conllevado la identificación de nuevos genes de alta penetrancia responsables de síndromes de cáncer hereditario sino también el descubrimiento de variantes genéticas que confieren un riesgo moderado a cáncer (riesgo relativo entre 2-5); aunque el límite que separa los genes de moderada penetrancia de los de alta sea una definición completamente arbitraria. Así, por ejemplo, las guías NICE para cáncer de mama familiar consideran un riesgo moderado de cáncer de mama aquel entre el 17-30% a lo largo de la vida; implicando un riesgo del 3-8% entre los 40 y los 50 años (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/ifp/chapter/How-breast-cancer-risk-is-described>).

En los últimos cinco años múltiples estudios han identificado variantes de moderada penetrancia en un 1,1–9,4% de los individuos analizados (revisado en Tung et al. 2016)<sup>16</sup> y este número sigue creciendo de forma constante con la publicación de nuevos estudios. Estos resultados han originado un gran debate científico y clínico sobre el uso de estas variantes genéticas de riesgo moderado. Por un lado, técnicamente es factible, fácil y económico el análisis de cientos de genes o incluso de todo el exoma de forma casi rutinaria; por otro lado, existe una gran incertidumbre sobre el manejo clínico adecuado en los portadores de las mismas.

El problema en nuestro contexto radica en la validez clínica de la asociación entre una variante en un gen de moderada penetrancia y la probabilidad de desarrollar cáncer así como la falta de evidencias que muestren mejores resultados clínicos tras la intervención clínica en los pacientes portadores de la misma (utilidad clínica).

La Sociedad Americana de Oncología (ASCO, por sus siglas en inglés) considera que en paneles destinados a la clínica deberían incluirse únicamente aquellos genes con utilidad y accionabilidad clínicas claras para el manejo de los portadores<sup>17</sup> mientras que el resto de genes/variantes deberían estudiarse en un contexto de investigación e incorporarse a la práctica clínica una vez validados (Tabla 3).

En definitiva, aunque el uso de paneles extensos (o exomas e incluso genomas) es factible a un precio comparable al de otras pruebas clínicas, el desafío más importante está en el uso e interpretación de los resultados y en no perjudicar al paciente con actuaciones médicas e intervenciones clínicas inapropiadas que puedan conllevar desde un estrés psicológico por un hallazgo inesperado a un manejo clínico agresivo frente a un resultado de una variante genética en un gen de moderada penetrancia (o incluso frente a una variante de significado biológico desconocido). Es por todo lo expuesto que el proceso de asesoramiento genético pre y post test es fundamental y debe realizarlo personal adecuadamente preparado y siempre acompañado de un consentimiento informado apropiado (revisado en Robson 2015<sup>14</sup>).

**Tabla 3. Genes de moderada penetrancia con accionabilidad clínica (16,34,35)**

TIPO DE CÁNCER	GEN	RIESGO RELATIVO MEDIO
CÁNCER DE MAMA	ATM	2,8 (90% CI 2,2-3,7)
	CHEK2 (TRUNCANTE)	3 (90% CI 2,6-3,5)
	CHEK2 (I157T)	1,58 (95% CI 1,42-1,78)
	NBN (C.657DEL5)	2,8 (90% CI 1,9-3,7)
	PALB2	5,3 (90% CI 3-9,4)
CÁNCER DE OVARIO	BRIP 1	3,41 (95% CI 2,12-5,54)
	RAD51C	5,2 (95% CI 1,1-24)
	RAD51D	12 (95% CI 1,5-90)
CÁNCER DE COLON	APC(I130K)	2,17 (95% CI 1,64-2,86)
	CHEK2 (I100DEL5)	1,88 (95% CI 1,29-2,73)
	MUTYH (MONOALÉLICA)	1,18 (95% CI 1,01-1,34)

## RIESGO POLIGÉNICO

Hasta la fecha el cribado poblacional del cáncer de mama o colon se basa principalmente en la edad. Por ejemplo, el cribado poblacional para cáncer de mama en nuestro país consiste en la realización de una mamografía bienal de los 50 a los 69 años (<https://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/prevencion-cancer?start=2>). Considerar únicamente la edad para valorar el riesgo de desarrollar cáncer de mama es insuficiente, ya que este riesgo está también determinado por factores genéticos de susceptibilidad, el estilo de vida y la historia reproductiva. Otras formas de calcular el riesgo de un individuo a desarrollar cáncer pueden ser mediante modelos matemáticos, como el modelo de Gail, o mediante la historia familiar, como en el caso del modelo BOADICEA.

Actualmente el riesgo basado en variantes genéticas comunes se está incorporando en modelos de predicción de riesgo clínico de varios tumores.

Los estudios de asociación de todo el genoma (conocidos como GWAS, por sus siglas en inglés) han permitido descubrir múltiples SNP comunes de bajo riesgo asociados a diversas patologías. En el caso del cáncer de mama se han publicado más de 90 polimorfismos de un solo nucleótido ("single-nucleotide polymorphisms" o SNP) que se cree que explican entre el 15 y 20% del riesgo de cáncer de mama hereditario<sup>18</sup>. El riesgo asociado a un solo SNP es bajo con una *odds ratio* de 0,8-1,3, pero la combinación de múltiples SNP puede tener un impacto relevante clínicamente<sup>19</sup>. El riesgo poligénico (PRS, por sus siglas en inglés) puede calcularse a partir de las *odds ratio* asociadas a cada genotipo y modelos de regresión logística o también mediante métodos bayesianos<sup>20</sup>.

En estudios de gran escala dentro del entorno de COGS (Collaborative Oncological Gene-environment Study) se ha identificado un gran número de estas variantes de bajo riesgo. La investigación COGS trata de determinar la contribución de variaciones genéticas comunes en el cáncer de mama, próstata y ovario mediante el genotipado de SNP en una amplia población de casos y controles. Esta investigación ha permitido identificar 74 nuevos loci de cáncer de mama, ovario y próstata y ha permitido calcular la magnitud de la contribución total de estas variantes comunes en estos tumores. El porcentaje del riesgo relativo familiar (FRR, por sus siglas en inglés) atribuido a estos *loci* y a los genes de alta-moderada penetrancia en el cáncer de mama es del 15 y 21%, respectivamente, en el cáncer de próstata es del 31 y 5%, respectivamente, y en el cáncer de ovario es del 4 y 36%, respectivamente (Figura 1). Estos análisis se han realizado asumiendo un efecto multiplicativo de estas variantes asociadas a la enfermedad. Su efecto podría verse influenciado también por factores ambientales.

La utilización de forma combinada del efecto de múltiples SNP puede lograr un grado de discriminación del riesgo que podría ser de utilidad en los programas de prevención del cáncer, como en el caso del cribado de cáncer de mama (Burton 2013). Mavaddat et al<sup>19</sup> estudiaron el riesgo de cáncer de mama, tanto en tumores con receptores estrogénicos positivos como negativos, en diferentes grupos de edad en función de 77 SNP identificados previamente por COGS. El riesgo estimado de cáncer de mama a los 80 años para las mujeres con el menor y mayor 1% de PRS era respectivamente de 3,5% (IC95%=2,6 a 4,6%) y 29% (IC95%=24,9% a 33,5%). Para el menor y el mayor quintil de PRS era respectivamente de 5,3% (IC95%=5,1 a 5,7%) y 17,2% (IC95%=16,1 a 18,1%). En función de la historia familiar el riesgo de desarrollar cáncer de mama a los 80 años era en el menor y el mayor quintil de PRS respectivamente de 5,2% y 16% en el grupo sin historia familiar, y de 8,6% y 24,4% en el grupo con historia familiar.

El porcentaje de riesgo de cáncer de mama a 10 años que tiene una mujer de 47 años en la población general es del 2.4%. Utilizando este riesgo como ejemplo para indicar el cribado con mamografía, en este estudio este riesgo se alcanzaba a los 32 años en el percentil 99% de PRS, mientras que en los percentiles del 20 al 40 se alcanzaba a los 57 años y en los percentiles menores nunca llegaba a alcanzarse (población que quizás no requeriría cribado poblacional).

El efecto conjunto del PRS y la historia familiar era consistente con un modelo multiplicativo. Se observó un mayor FRR en menores de 40 años, sugiriéndose un mayor efecto de los SNP en edades jóvenes. El PRS en este estudio identificaba el 8% de todas las mujeres en un grupo de riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida superior al 17% (porcentaje de riesgo a partir del cual las guías NICE recomiendan incrementar el cribado de cáncer de mama), independientemente de la historia familiar u otros factores de riesgo. Es posible que en un futuro el PRS pueda incorporarse a modelos basados en la historia familiar como BOADICEA, aunque tanto el PRS como la historia familiar deberían combinarse también con otros factores de riesgo relacionados con el cáncer de mama. En este sentido, se ha publicado recientemente un estudio de casos-controles<sup>21</sup> que examina conjuntamente múltiples factores bien establecidos de cáncer de mama como son el PRS (calculados en este caso con 67 SNP), la densidad mamaria (medida en mamografía) y niveles hormonales tras la menopausia dentro de los modelos de Gail y Rosner-Colditz, mejorando dichos modelos sin la incorporación de estos tres biomarcadores en el cálculo del riesgo. Dichos estudios deberían validarse de forma prospectiva en una población independiente. Se ha estudiado la utilidad también del PRS en la determinación del riesgo de cáncer de mama contralateral a 10 años<sup>22</sup>, en mujeres con cáncer de mama familiar sin VP identificadas en *BRCA1/BRCA2*<sup>23</sup> e incluso en un contexto de tratamiento preventivo con tamoxifeno en mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama<sup>24</sup>.

Se han identificado también SNP de riesgo para otros tumores, como el cáncer de páncreas familiar<sup>25</sup> y el cáncer colorrectal<sup>26</sup>.

## **MODIFICADORES DEL RIESGO EN INDIVIDUOS CON VARIANTES PATOGENÉTICAS EN GENES DE ALTA PENETRANCIA**

Incluso en aquellos casos de mayor predisposición al cáncer asociados a genes de alta penetrancia existe una significativa variabilidad tanto entre familias con la misma mutación,

como dentro de una misma familia, sugiriendo que existen factores modificadores genéticos y ambientales que pueden alterar este riesgo en cada uno de los portadores<sup>27</sup>. Los estudios de GWAS en pacientes con VP en genes de alta penetrancia como *BRCA1* y *BRCA2* han reportado fuertes asociaciones con SNP y riesgo de cáncer<sup>28,29</sup>. En varones portadores de VP germinales en *BRCA1* y *BRCA2*, Lecarpentier et al<sup>30</sup> han estudiado el riesgo de cáncer utilizando un PRS mediante SNP modificadores determinados por GWAS. Las VP en *BRCA1* y *BRCA2* representan el 10% de cáncer de mama en hombres y el 2% del cáncer de próstata. El riesgo de cáncer de mama en hombres es del 5-10% para *BRCA2* y del 1 al 5% para *BRCA1*, mientras que el riesgo de cáncer de próstata es del 40% para *BRCA2* y del 20% para *BRCA1*. Se observaron importantes diferencias en el riesgo de cáncer de próstata a 80 años entre hombres en el percentil 5 y 95 de PRS, siendo en *BRCA1* del 7% al 26%, y en *BRCA2* del 19% al 61%, y un riesgo de cáncer de mama en este grupo para *BRCA2* del 5% al 14%, en ambos percentiles respectivamente. Esto podría permitir optimizar el cribado en estas poblaciones. Este estudio representa una validación externa de los SNP de riesgo utilizados, aunque no analizó el efecto de la historia familiar en estos grupos.

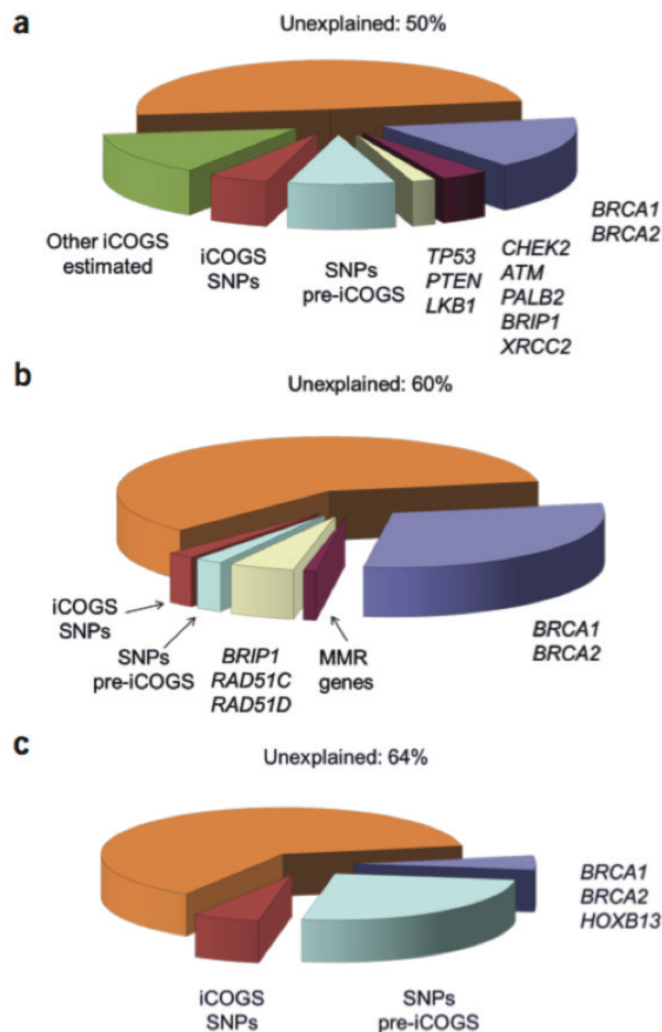


Figura 1. Proporción de cáncer del FRR atribuida a las diferentes variantes genéticas en (a): mama; (b): ovario; y (c) próstata. Extraída de <https://www.nature.com/icogs/primer/common-variation-and-heritability-estimates-for-breast-ovarian-and-prostate-cancers/#60>

## ESTUDIOS DE CRIBADO PERSONALIZADOS

Actualmente en EEUU está en marcha el estudio WISDOM<sup>31</sup> con la finalidad de evaluar el cribado de cáncer de mama basado en una clasificación previa de riesgo para cada mujer. Este estudio tiene como objetivo determinar si el cribado personalizado en función del riesgo de cada mujer es una estrategia de prevención mejor que la actual. Las mujeres se reparten al azar para realizar el cribado estándar anual en EEUU o el cribado personalizado. La rama estudio (personalizada) incluye una valoración del riesgo basado en la determinación de SNP de riesgo (<http://wisdomstudy.org>). El estudio internacional MyPeBS (My Personalized Breast Cancer Screening) evalúa la posibilidad de incrementar la frecuencia de cribado mediante Resonancia Magnética mamaria en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, a la vez que evalúa también prolongar los intervalos de cribado en mujeres de bajo riesgo o incluso eliminar el cribado en estos grupos. Este estudio incorpora también datos de SNP y variables clínicas (<http://mypebs.eu>). El Swedish Karolinska Mammography Project for Risk Prediction (Karma study) es un estudio que trata de caracterizar las mujeres y sus tumores para entender mejor el riesgo de desarrollar subtipos específicos de cáncer de mama y la posibilidad de prevenirlos (<https://karmastudy.org/>). El estudio PERSPECTIVE I&I (Personalized Risk Assessment for Prevention and Early Detection of Breast Cancer: Integration and Implementation Study) tiene también el objetivo de mejorar la evaluación personalizada del riesgo (<https://www.genomecanada.ca/en/personalized-risk-assessment-and-early-detection-breast-cancer-integration-and>).

Todos estos estudios permitirán mejorar el cribado poblacional y minimizar sus riesgos. Se prevé que estos estudios identifiquen una importante proporción de mujeres con un riesgo muy bajo de cáncer de mama que realmente no se benefician del cribado y en cambio se exponen a los riesgos y perjuicios del mismo <sup>(32)</sup>, y por otro lado identifiquen mujeres con un riesgo superior beneficiarias de un cribado más intensivo.

Debe tenerse especial precaución en la comunicación del riesgo poligénico, ya que su utilidad puede variar en función de otros factores como el tipo de cáncer o factores ambientales asociados al estilo de vida <sup>(33)</sup>. También debe tenerse en cuenta que en la mayoría de estudios el PRS se ha calculado en individuos de origen mayoritariamente europeo.

## RESUMEN

Existen más de 50 síndromes y más de 100 genes asociados a cáncer hereditario. A día de hoy, la utilización de paneles multigenes por NGS en la práctica clínica diaria permite estudiar de forma rápida y precisa síndromes hereditarios que pueden estar causados por más de un gen, y también permiten realizar un cribado oportunista o identificar pacientes con más de una mutación (MINAS). Aunque la mayoría de paneles incluyen genes de moderada penetrancia, el uso clínico de los mismos se debería limitar a los genes con accionabilidad clínica demostrada. Se debe ser cuidadoso en la interpretación de los resultados de estos paneles multigenes y tener en cuenta que van asociados a un incremento en el número de Variantes de Significado Desconocido (VSD) identificadas. Los SNP confieren de forma individual un bajo riesgo, pero en conjunto tienen un peso importante en la etiología de los cánceres hereditarios. Del mismo modo, se han descrito múltiples SNP con efecto modificador de los genes de alta penetrancia. El riesgo conferido por un conjunto de SNP puede ser calculado de forma multiplicativa mediante un PRS. Existen múltiples estudios en marcha para tratar de incorporar el PRS junto con otros factores de riesgo de cáncer en la práctica clínica diaria, aunque a día de hoy dichos SNP requieren todavía, en la mayoría de casos, de una validación prospectiva independiente.

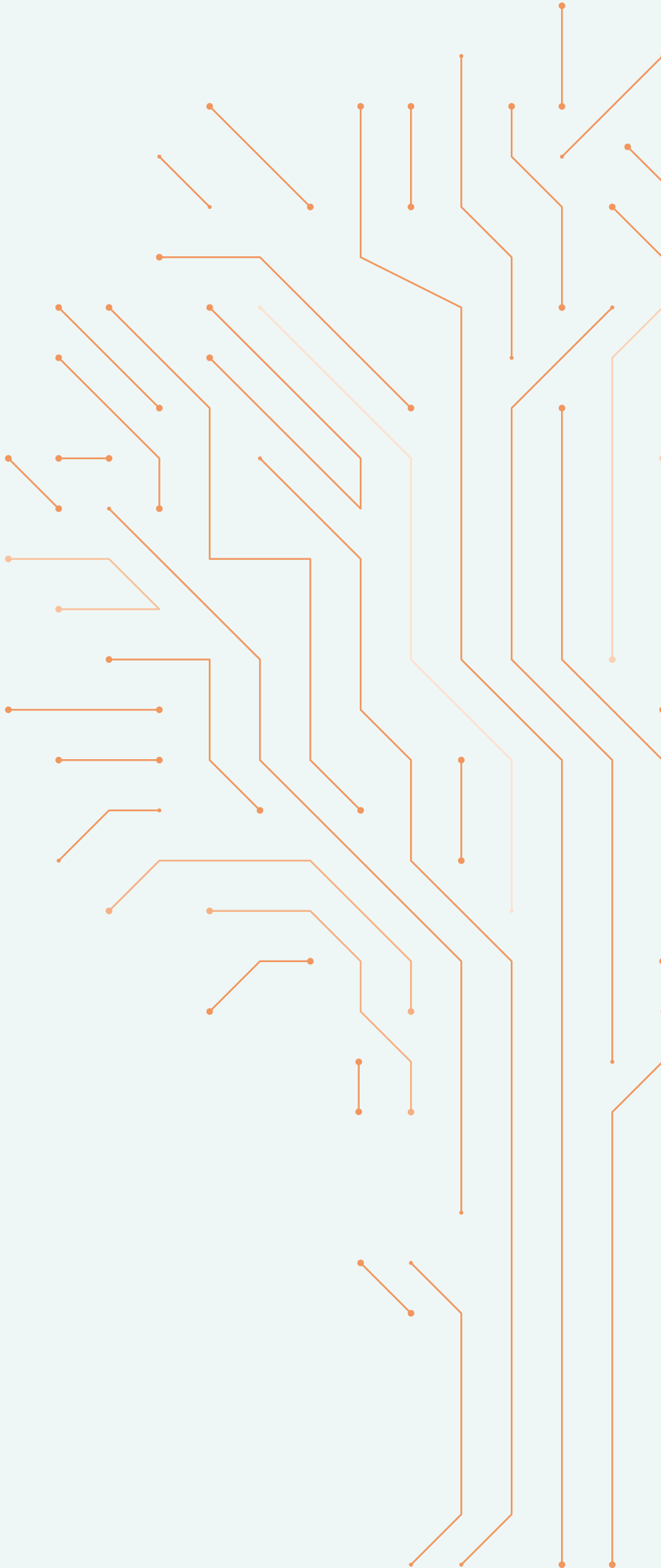


## BIBLIOGRAFÍA

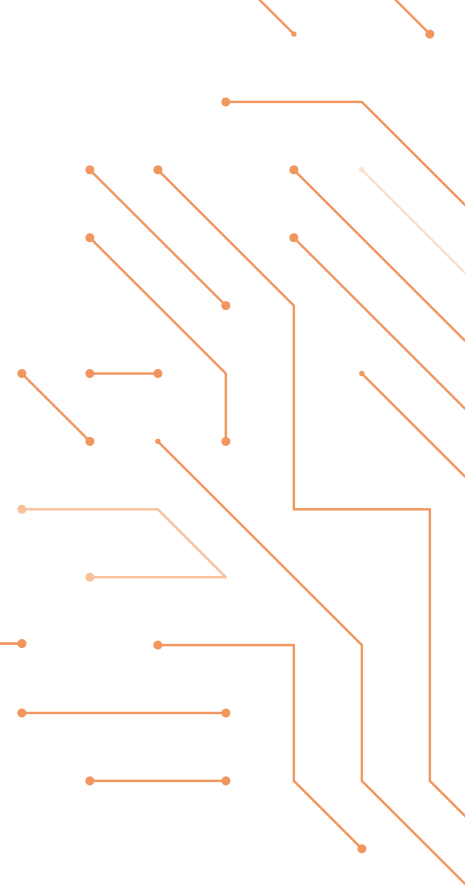
1. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993;9:138-41.
2. Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet* 2002;31:33-6.
3. Ngeow J, Eng C. Precision medicine in heritable cancer: when somatic tumour testing and germline mutations meet. *NPJ Genom Med* 2016;1:15006.
4. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2008; 359:2143-53.
5. Parkes A, Arun BK, Litton JK. Systemic Treatment Strategies for Patients with Hereditary Breast Cancer Syndromes. *Oncologist* 2017;22:655-666.
6. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social 2010. <https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>
7. Rahman N. Mainstreaming genetic testing of cancer predisposition genes. *Clin Med (Lond)* 2014;14:436-9.
8. Walsh T, Lee MK, Casadei S, Thornton AM, Stray SM, Pennil C et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:12629–12633.
9. Feliubadaló L, Tonda R, Gausachs M, Trotta JR, Castellanos E, López-Doriga A et al. Benchmarking of Whole Exome Sequencing and Ad Hoc Designed Panels for Genetic Testing of Hereditary Cancer. *Sci Rep* 2017;7:37984.
10. Castellanos E, Gel B, Rosas I, Tornero E, Santín S, Pluvinet R, et al. A comprehensive custom panel design for routine hereditary cancer testing: preserving control, improving diagnostics and revealing a complex variation landscape. *Sci Rep* 2017;7:39348.
11. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH; National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008; 38:1-93.
12. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, Kingham KE, McPherson L, Whittemore AS et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol* 2014; 32:2001–2009.
13. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015; 372:2243–2257.
14. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, Domchek SM, Ford JM, Hampel HL, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2015;33:3660-7.
15. Whitworth J, Skytte AB, Sunde L, Lim DH, Arends MJ, Happerfield L, et al. Multilocus Inherited Neoplasia Alleles Syndrome A Case Series and Review. *JAMA Oncol* 2016;2:373-379.
16. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling

- framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13:581-8.
17. Desmond A, Kurian AW, Gabree M, Mills MA, Anderson MJ, Kobayashi Y et al. Clinical actionability of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer risk assessment. *JAMA Oncol* 2015; 1:943-51.
  18. Shieh Y, Eklund M, Madlensky L, Sawyer SD, Thompson CK, Stover Fiscalini A et al; Athena Breast Health Network Investigators. Breast Cancer Screening in the Precision Medicine Era: Risk-Based Screening in a Population-Based Trial. *J Natl Cancer Inst* 2017;109.
  19. Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
  20. Mealiffe ME, Stokowski RP, Rhees BK, Prentice RL, Pettinger M, Hinds DA. Assessment of clinical validity of a breast cancer risk model combining genetic and clinical information. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1618-27.
  21. Zhang X, Rice M, Tworoger SS, Rosner BA, Eliassen AH, Tamimi RM et al. Addition of a polygenic risk score, mammographic density, and endogenous hormones to existing breast cancer risk prediction models: A nested case-control study. *PLoS Med* 2018;15:e1002644.
  22. Robson ME, Reiner AS, Brooks JD, Concannon PJ, John EM, Mellemkjaer L et al. Association of Common Genetic Variants With Contralateral Breast Cancer Risk in the WECARE Study. *J Natl Cancer Inst* 2017;109.
  23. Evans DG, Brentnall A, Byers H, Harkness E, Stavrinou P, Howell A et al. The impact of a panel of 18 SNP on breast cancer risk in women attending a UK familial screening clinic: a case-control study. *J Med Genet* 2017;54:111-113.
  24. Cuzick J, Brentnall AR, Segal C, Byers H, Reuter C, Detre S et al. Impact of a Panel of 88 Single Nucleotide Polymorphisms on the Risk of Breast Cancer in High-Risk Women: Results From Two Randomized Tamoxifen Prevention Trials. *J Clin Oncol* 2017;35:743-750.
  25. Nakatochi M, Lin Y, Ito H, Hara K, Kinoshita F, Kobayashi Y et al. Prediction model for pancreatic cancer risk in the general Japanese population. *PLoS One* 2018;13:e0203386.
  26. Frampton MJ, Law P, Litchfield K, Morris EJ, Kerr D, Turnbull C et al. Implications of polygenic risk for personalised colorectal cancer screening. *Ann Oncol* 2016;27:429-34.
  27. Kulkarni A and Carley H. Advances in the recognition and management of hereditary cancer. *Br Med Bull* 2016; 120:123-138.
  28. Kuchenbaecker KB, Ramus SJ, Tyrer J, Lee A, Shen HC, Beesley J et al. Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer. *Nat Genet.* 2015;47:164-71.
  29. Couch FJ, Wang X, McGuffog L, Lee A, Olswold C, Kuchenbaecker KB et al. Genome-wide association study in BRCA1 mutation carriers identifies novel loci associated with breast and ovarian cancer risk. *PLoS Genet* 2013;9:e1003212.
  30. Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB, Barrowdale D, Dennis J, McGuffog L, et al. Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores. *J Clin Oncol* 2017;35:2240-2250.

31. Esserman LJ; WISDOM Study and Athena Investigators. The WISDOM Study: breaking the deadlock in the breast cancer screening debate. NPJ Breast Cancer 2017;3:34
32. Esserman LJ, LaCroix AZ. Precision risk-based screening might maximize benefit and minimize harm. Nat Rev Clin Oncol 2018.
33. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet 2018;50:1219-1224.
34. NCCN Guidelines Version 1.2018. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal.
35. NCCN Guidelines Version 1.2018. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian



# TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN ONCOLOGÍA



## **Dra. M<sup>a</sup> Isabel Tejada Minguez.**

Laboratorio de Genética Molecular.  
Servicio de Genética. Facultativo y Líder  
de Grupo de Investigación. Hospital Universitario Cruces/  
Instituto de Investigación Médica Biocruces-Bizkaia  
Barakaldo (Bizkaia).  
Jefe de Grupo del GCV14/ER/4 del CIBERER.  
E-mail: [mariaisabel.tejadaminguez@osakidetza.eus](mailto:mariaisabel.tejadaminguez@osakidetza.eus)

## **Dra. Elena Beristain Mendizabal.**

Unidad de Gestión Clínica. Laboratorio de Genética  
Molecular. Facultativo. Hospital Universitario Araba-  
Txagorritxu Vitoria-Gasteiz (Araba).  
E-mail: [elena.beristainmendizabal@osakidetza.eus](mailto:elena.beristainmendizabal@osakidetza.eus).

## **Dra. Cristina Martínez Bouzas.**

Laboratorio de Genética Molecular. Servicio  
de Genética. Facultativo. Hospital Universitario Cruces.  
Barakaldo (Bizkaia).  
E-mail: [mariacristina.martinezbouzaS@osakidetza.eus](mailto:mariacristina.martinezbouzaS@osakidetza.eus)

## **Esther Sarasola Diez.**

Laboratorio de Genética Molecular.  
Unidad de Genética. Facultativo. Hospital Universitario  
Basurto. Bilbao (Bizkaia).  
E-mail: [esther.sarasoladiez@osakidetza.eus](mailto:esther.sarasoladiez@osakidetza.eus)

## ÍNDICE

### 0.- INTRODUCCIÓN

### 1.- EXTRACCIÓN DE ADN Y ARN A PARTIR DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

#### 1.1. Protocolos de extracción del ADN

##### 1.1.1. Sangre periférica

##### 1.1.2. Tejido fresco

##### 1.1.3. Tejido embebido en parafina

#### 1.2. Protocolos de extracción del ARN

### 2. – TÉCNICAS DE ANÁLISIS DEL MATERIAL GENÉTICO

#### 2.1. Las herramientas de la Genética Molecular

##### 2.1.1. Endonucleasas de restricción

##### 2.1.2. La Taq polimerasa

##### 2.1.3. Electroforesis

#### 2.2. Técnicas de amplificación

##### 2.2.1. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

##### 2.2.2. Reverse Transcriptase-PCR (RT-PCR)

##### 2.2.3. PCR a tiempo real

##### 2.2.4. PCR digital

### 3. TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS

#### 3.1. Secuenciación Sanger

#### 3.2. Tecnologías de secuenciación masiva

##### 3.2.1. Preparación de librerías

###### 3.2.1.1. Amplicones

###### 3.2.1.2. Genoma completo

###### 3.2.1.3. Enriquecimiento

##### 3.2.2. Plataformas de secuenciación

###### 3.2.2.1. Pirosecuenciación

###### 3.2.2.2. Secuenciación por síntesis

###### 3.2.2.3. Secuenciación por ligación

###### 3.2.2.4. Secuenciación mediante semiconductores

#### 3.3. Multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA)

#### 3.4. Tecnología de Micro Arrays

### 4. OTRAS TÉCNICAS

### 5. RESUMEN

### 6. BIBLIOGRAFÍA

## 0.- INTRODUCCIÓN

Las técnicas de Diagnóstico Molecular, mediante las cuales se realiza el estudio y análisis de las moléculas de la herencia, los ácidos nucleicos, desempeñan un papel cada vez más importante en el diagnóstico en Medicina.

Los ácidos nucleicos son dos: el ADN o ácido desoxirribonucleico y el ARN o ácido ribonucleico; de éste último podemos distinguir tres tipos: ARN ribosómico (ARNr), ARN de transferencia (ARNt) y ARN mensajero (ARNm). La especie humana tiene su ADN organizado en forma de doble hélice y empaquetado en el núcleo de las células en 23 pares de cromosomas, aunque hay que tener en cuenta que no es el único ADN presente en las células, ya que también existe ADN en el interior de las mitocondrias.

En el ADN genómico nuclear se encuentran la mayor parte de los genes (unos 22-25.000 en la especie humana), organizados en exones -regiones de ADN codificante-, e intrones -regiones de ADN no codificante-. Los exones son los fragmentos del gen que se transcribirán a ARNm y a través del proceso de traducción darán lugar a una proteína funcional. Estas proteínas son las moléculas que finalmente realizarán su función, que puede ser tanto estructural como funcional (metabólica por ej.), etc.

El ADN genómico se encuentra en todas las células nucleadas del organismo; por el contrario, el ARNm, específico de cada gen, se encuentra sólo en las células en las que dicho gen se expresa. Por ello, al realizar un diagnóstico estudiando el ADN, se obtiene información de las características estructurales de un gen, por ejemplo si existen alteraciones que puedan afectar a su función, pero no de cómo esa alteración está afectando al correcto funcionamiento celular. El estudio del ARNm nos indicará cómo influyen esas variaciones en la cantidad o el tamaño del ARN, pudiendo dar lugar a cambios en la proteína.

Las moléculas de ARNm son muy inestables, por lo que para su análisis en el laboratorio se pueden transformar en ADN complementario (ADNc). Se trata de una molécula que se produce *in vitro*, utilizando una reacción de retrotranscripción a partir del ARNm. Como el ADNc deriva del ARNm, es de cadena simple y su estructura estará formada solamente por los exones del gen, sin intrones (salvo que existan alteraciones).

En un laboratorio de Diagnóstico Molecular, no sólo es importante conocer en cada caso cuál es la molécula de elección para el estudio, 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 alteraciones germinales (aquellas que están en todas las células y se transmiten a la generación siguiente), una simple muestra de sangre nos bastará para el diagnóstico, esté donde esté el tumor. En cambio, las alteraciones somáticas (aquellas que aparecen *de novo* en un individuo y que sólo están en algún tipo celular del mismo) generalmente no se transmiten (salvo que ese tipo celular en el que se hayan producido *de novo* sean los gametos), por lo que la única manera de estudiarlas es tomando la muestra del tejido afectado.

En la práctica diaria, los genetistas expertos en laboratorio de Diagnóstico Molecular y los clínicos tienen que tener claro qué tipo de estudio se va a realizar para saber cuál es el tipo de muestra adecuado que deben solicitar y qué técnicas serán las más adecuadas para hacer el estudio en cada caso. Este capítulo pretende tratar todo esto de una forma rápida y sencilla. Para quién quiera 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, desde los más sencillos hasta el más completo existente para profesionales del laboratorio<sup>1</sup>, no olvidándonos por supuesto de las inmensas herramientas que nos facilita hoy día Internet, de las que citamos sólo un par de ellas<sup>2-3</sup> por su gran utilidad. Sólo algunas de las técnicas más recientes están referenciadas en este capítulo.

## 1.- EXTRACCIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS 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, las vellosidades coriales y las blastómeras obtenidas para el Diagnóstico Preimplantacional. De todas ellas, la sangre periférica es la fuente más utilizada para extraer el ADN genómico, ya que proporciona un ADN abundante y de alta calidad.

En la sangre se encuentran varios tipos celulares, los más abundantes son los glóbulos rojos y los glóbulos blancos, aunque únicamente las células nucleadas que en ella se encuentran, los glóbulos blancos, son la fuente de ADN empleada para los estudios de rutina. Se ha de trabajar preferentemente con sangre total, sin separar sus componentes y sin coagular, lo que se consigue recogiendo en tubos con anticoagulante, comúnmente ácido etilendiaminotetracético (EDTA). A partir de unos 10 ml de sangre recogidos en buenas condiciones, se obtienen suficientes microgramos de ADN como para realizar todo tipo de análisis.

En el caso de querer estudiar alteraciones o variantes somáticas, es necesario extraer el ADN del propio tejido afectado (como es el caso de los tumores o los aspirados de médula ósea), ya que estas alteraciones están presentes únicamente en dicho tejido. Lo ideal en estos casos es que la muestra 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  $-70^{\circ}\text{C}$  o bien sumergiéndolo directamente en nitrógeno líquido. Sin embargo, 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 fijación y conservación.

En el caso de síndromes hereditarios graves, en los que se plantea un Diagnóstico Prenatal, será necesario utilizar muestras fetales que pueden ser de diferente naturaleza. La mejor fuente de ADN de un feto es la biopsia de vellosidades coriales. Su extracción la realizan los ginecólogos, guiados por ecografía, hacia las 10-12 semanas de gestación; la muestra extraída se transfiere en el momento a un tubo estéril con una solución de suero salino fisiológico. Para el análisis de este tipo de muestra, cuya obtención se realiza atravesando tejido materno, es fundamental la eliminación de células maternas contaminantes con la ayuda de un microscopio binocular de bajo aumento. En los casos en los que el embarazo supera las 12-13 semanas, existe la posibilidad de extraer ADN fetal también de las células contenidas en el líquido amniótico mediante una amniocentesis o punción transabdominal ecoguiada. Según el tipo de estudio/técnica que se vaya a emplear a posteriori, para los que varían los requerimientos de calidad y cantidad de ADN fetal necesario, muchas veces el líquido amniótico se ha de cultivar, lo que ralentiza el estudio prenatal.

Sin embargo, con el desarrollo del Diagnóstico Genético Preimplantacional (más conocido como DGP), cada vez es más utilizada esta técnica con respecto al Diagnóstico Prenatal, siempre que las características del paciente (p.ej. dificultades en cuanto a la obtención de ovocitos viables)



y de la patología que presenta (p.ej. que el comité de ética nacional dé el visto bueno al DGP en esa patología) lo permitan. En el DGP, la extracción de ADN se realiza a partir de una o varias células, en el estadio de blastocisto de un embrión de 3-5 días. Como cabe esperar, y sin entrar en detalles, este procedimiento es extremadamente complejo y requiere de instalaciones y de personal altamente cualificado. Quién desee profundizar en las peculiaridades de este procedimiento puede consultar el *Atlas of Preimplantation Genetic Diagnosis*<sup>4</sup>.

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 RNAsas 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 completamente esterilizado, así como los materiales y soluciones utilizadas, que han de estar tratadas con inhibidores de las RNAsas como el dietilpirocarbonato (DEPC). Si se utilizan tejidos líquidos (sangre y aspirado medular) para extraer ARN, éstos han de tener anticoagulante para una buena obtención del mismo. Debido al problema mencionado de la degradación, se han comercializado tubos especiales que combinan un anticoagulante con reactivos libres de RNAsas que mantienen la estabilidad del ARN durante un periodo aproximado de 72 horas. Para la extracción de ARN de tejidos sólidos, ésta se debe realizar de inmediato o, si no fuera posible, introduciendo el tejido en soluciones estabilizadoras y congelándolo hasta su procesamiento.

## 1.1.- Protocolos de extracción de 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. Existen innumerables métodos que permiten obtener ADN: extracción orgánica, tecnología basada en sílica, separación magnética, tecnología de intercambio aniónico, precipitación por sales, gradientes de densidad de cloruro de cesio, resina chelex 100, etc.

La mayoría de los protocolos constan de las siguientes fases:

- 1 - Lisis celular: con mezcla de sus componentes, ya sea por métodos mecánicos, osmóticos y/o químicos, así como con detergentes que disuelven las membranas celulares.
- 2 - Incubación enzimática: para liberar al ADN de las proteínas que tiene asociadas; la más utilizada es la proteinasa K.
- 3 - Separación del ADN: del resto de constituyentes de la célula utilizando bolas magnéticas, una mezcla con fenol-cloroformo, soluciones salinas sobresaturadas...
- 4 - Precipitación y purificación del ADN: mediante la utilización de etanol para eliminar sustancias que puedan influir posteriormente en las técnicas en las que va a ser estudiado.
- 5 - Resuspensión del ADN: se disuelve nuevamente en agua o tampón (el más empleado 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  $-20/-70/-80^{\circ}\text{C}$ , 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.

### 1.1.1.- Sangre periférica

Las muestras de sangre periférica en tubos con EDTA se procesan inmediatamente, pero en el caso de que no pueda ser así, la muestra se puede congelar el tiempo necesario y descongelarla justo antes de que se vaya a extraer el ADN.

En los últimos años, debido al gran número de extracciones de ADN que se realizan, se dispone de extractores que llevan a cabo el proceso de forma automatizada.

Aunque en la mayoría de los laboratorios se han incorporado aparatos de extracción automatizados, sobre todo en el caso de sangre periférica, en algunos casos puede seguir utilizándose los métodos manuales tradicionales: extracción orgánica (en la que se da una precipitación con disolventes (fenol:cloroformo:isoamilalcohol), la precipitación por sales (o *salting out*) y tecnología basada en sílica (en la que se utilizan columnas con membranas a las que se une al ADN para realizar diversos lavados).

Todo lo aquí expuesto se puede aplicar a la **médula ósea**, pues tratándose de un tejido líquido, su procesamiento es muy parecido salvo pequeñas diferencias.

### 1.1.2.- 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; mientras que, 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 requiere un proceso previo: la homogenización, esto es, romper el tejido en trozos muy finos que permitan a las soluciones de extracción del ADN llegar mejor a las células, facilitando su lisis. Esto se puede realizar, bien cortando finamente la muestra con un bisturí, o, en el caso de tejido congelado, machacándola en un mortero. Una vez homogenizadas, las muestras se incuban en una solución de lisis el tiempo necesario para que el tejido se rompa y se libere el ADN de los núcleos celulares. Posteriormente, se continúa con el resto del proceso de extracción. Al igual que ocurre con la sangre, a partir de la homogenización la extracción puede ser automatizada utilizando los kit apropiados, o emplearse los métodos manuales con disolventes u otras tecnologías.

### 1.1.3.- 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 epítomos de sus proteínas, por lo que es utilizado de forma rutinaria por los anatomo-patólogos como método de conservación de muestras; sin embargo, hace que los ácidos nucleicos sufran modificaciones químicas, se fragmenten 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 cuando buscamos variantes somáticas.

Para trabajar con estas muestras y antes de extraer el ADN, los bloques se han de desparafinar, esto es, quitar la parafina mediante un tratamiento con xileno. Este proceso es muy agresivo y hace que el ADN se degrade aún más, por lo que las moléculas resultantes serán escasas y de pequeño tamaño. En el caso de biopsias de tumores, es muy importante diferenciar además qué parte de la muestra es tejido normal y qué parte es tumoral. Para ello, se han implantado hoy día técnicas muy precisas, como la microdissección láser, que permiten 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.

## 1.2.- Protocolos de extracción de ARN

Lo que diferencia esta extracción de la del ADN es que se han de tomar todas las precauciones necesarias en el laboratorio para evitar cualquier fuente de contaminación con RNAsas. Como hemos comentado, el ARN se degrada con mucha facilidad por estas enzimas por lo que habrá que seguir unas medidas previas en cuanto al tratamiento del material y de las superficies donde se va a trabajar: 1) todas las superficies de trabajo deben estar tratadas con etanol al 70% y con productos especiales como el RNase ZAP<sup>™</sup>; 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 tampones, 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 de ADN ha de ser diferente a la de ARN y se tendrá que incubar la muestra además con una enzima que degrada el ADN, llamada DNasa, para eliminar los posibles restos de ADN.

Siguiendo todas estas precauciones, las técnicas de extracción de ARN consisten en obtener, en primer lugar, 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  $-80^{\circ}\text{C}$  con una solución estabilizadora. En este caso, es aconsejable que el proceso de la congelación se haga en alícuotas debido a la inestabilidad del ARN, para asegurar que mientras se trabaja con un tubo, no se degradan los demás.

Existen diversos kits en el mercado. Salvo el protocolo de extracción con trizol, que fue el primero que se utilizó y cuya composición es algo diferente, básicamente todos siguen 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 ARN 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  $\beta$ -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 también libre de RNAsas.

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

## 2. 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.

Desde que se conoció la longitud del ADN ( $6 \times 10^9$  pares de bases en unos 2 m de longitud por célula), se supo que, para analizar esta molécula, sólo se podría hacer estudiándolo por fragmentos.

El primer paso se dio gracias al descubrimiento, a principios de los años 70, de unos enzimas que actúan como "tijeras" cortando el ADN: las endonucleasas de restricción. 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 Reacción en Cadena de la Polimerasa o PCR. Estas dos familias de enzimas son auténticas herramientas en la Biología molecular, 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 la profundización en el tema<sup>1</sup>.

### 2.1.- Las herramientas de la Genética Molecular

#### 2.1.1.- Endonucleasas de restricción

Las endonucleasas de restricción son enzimas que se caracterizan por cortar el ADN en zonas con secuencias de bases específicas. Las endonucleasas se descubrieron en bacterias y se conocen más de 1.000, nombrándose en la mayoría de los casos por medio de las 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 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 alteración en una zona de restricción altera ese corte y por lo tanto el tamaño del fragmento. Éste fue uno de los primeros métodos que permitió detectar de una forma sencilla las variantes genéticas puntuales. Las aplicaciones de las endonucleasas siguen siendo muy variadas hoy día; en el caso del cáncer, por ejemplo, en los estudios de metilación del promotor de varios genes, así como en algunos estudios de NGS que requieren de la fragmentación previa del ADN. Pero es importante recordar además, que han estado presentes 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 que se pueden producir con sus cortes.

Nombre	Secuencia
<b>Eco RI</b>	5' .....G <sup>▼</sup> AATT C.....3' 3' .....C TTAA <sup>▲</sup> G....5'
<b>Eag I</b>	5' .....C <sup>▼</sup> GGCC G...3' 3' .....G CCGG <sup>▲</sup> C....5'
<b>Hinf I</b>	5' .....G <sup>▼</sup> ANT C.....3' 3' .....C TNA <sup>▲</sup> G.....5'
<b>Pst I</b>	5' .....C TGCA <sup>▼</sup> G.....3' 3' .....G <sup>▲</sup> ACGT C.....5'
<b>Not I</b>	5' .....GC <sup>▼</sup> GGCC GC.....3' 3' .....CG CCGG <sup>▲</sup> CG.....5'

Figura 1: Algunas endonucleasas de restricción utilizadas en Diagnóstico Molecular con sus sitios de restricción o puntos de corte.

### 2.1.2.- 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 o *primers* y por supuesto muy inferior a los 95°C necesarios para la desnaturalización del ADN, lo que dificultaba hace unos años las reacciones *in vitro*. El gran hallazgo 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 PCR, aunque también pueden emplearse en la síntesis del ADNc, en la secuenciación, etc., como veremos en este capítulo.

### 2.1.3. Electroforesis

Dado que el ADN está cargado negativamente, se puede migrar mediante electroforesis colocándolo en el extremo del cátodo de una cubeta y aplicándole un voltaje que haga que se desplace hacia el ánodo. Ésta es la forma de separar los fragmentos de una digestión, o de visualizar si tienen el tamaño adecuado los fragmentos obtenidos tras una amplificación.

La electroforesis es un proceso que se ha ido automatizando, desarrollándose otras metodologías de migración, basadas fundamentalmente en la introducción de capilares en el proceso; algunos de los sistemas disponibles en el mercado son: QIAxcel, LabChip, Tape Station, Fragment Analyzer, etc. A pesar de todo, el gel de agarosa, un polisacárido purificado de agar, gelificante, sigue siendo el método más utilizado.

Existen varios factores que afectan a la migración del ADN: 1) la concentración de la agarosa, a mayor concentración, mayor dificultad tienen los fragmentos para migrar; 2) el tamaño de los fragmentos de ADN, es decir, de su peso molecular, migrando más rápidamente los de bajo peso molecular y 3) el voltaje aplicado, a mayor voltaje, mayor velocidad de migración. La adición de un colorante a la muestra de ADN –el más utilizado es el 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 el tamaño aproximado de el/los fragmentos que nos interesan. Los fragmentos de ADN se visualizan posteriormente bajo luz ultravioleta, gracias a compuestos que también se intercalan entre las moléculas de ADN produciendo fluorescencia y que son añadidos al gel de agarosa durante su preparación.

## 2.2. Técnicas de amplificación

### 2.2.1.- 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 80, 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 existentes previamente, obteniéndose así un número exponencial de copias de la secuencia concreta amplificada. Dicha metodología supuso 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 95°C, la **hibridación** de los *primers* con las secuencias de interés (habitualmente, entre 50 y 65°C) y la **síntesis del ADN** o elongación a 72°C. Las temperaturas varían en esos márgenes en función de la secuencia del fragmento que se desee amplificar, que es lo importante para determinar 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 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.

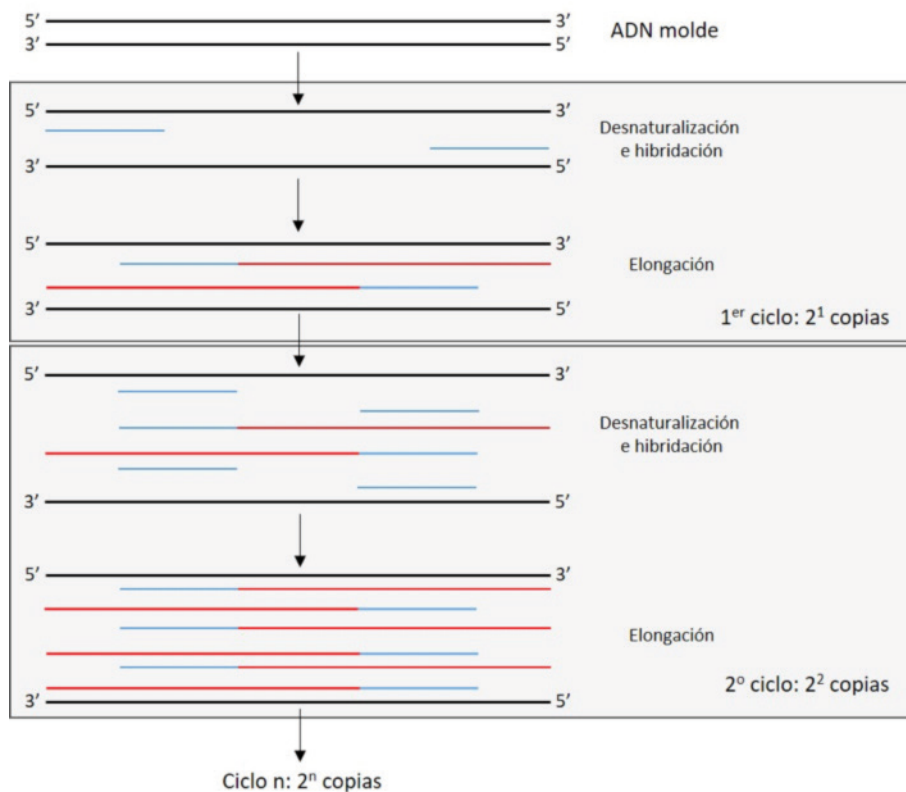


Figura 2: Esquema general del principio de la reacción de la PCR.

En una PCR, si se incluye sólo una pareja de *primers*, obtendremos un único producto de PCR; pero pueden añadirse más de una pareja de *primers* 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 *primers* en la reacción de PCR es necesario 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 analizar el fragmento amplificado.

### 2.2.2. Reverse Transcriptase-PCR (RT-PCR)

La RT-PCR es un método sensible y versátil empleado para obtener ADNc libre a partir de ARNm, que puede ser fácilmente adaptado para identificar alteraciones genéticas 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 ARNm, y el enzima que sintetiza las nuevas moléculas es una ADN polimerasa dependiente de ARN llamada transcriptasa inversa o reversa. La transcriptasa reversa es una enzima utilizada por todos los retrovirus y retrotransposones que transcriben a ADN su información genética en forma de 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 un ADNc de cadena simple antes de la formación de la doble cadena, para lo que se utiliza un *primer* sintético de oligodeoxinucleótidos que se hibrida al ARNm y es extendido por la 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 hexamers*. Estos son hexanucleótidos que actúan como *primers*, uniéndose a zonas del ARN comunes a la mayoría de los ARNm, de forma que son copiados a ADNc todos los ARNm que se han extraído y no sólo los de un gen en concreto.

### 2.2.3. PCR a tiempo real

La PCR a tiempo real, también llamada PCR cuantitativa a tiempo real (RTQ-PCR), es un método que permite amplificar y cuantificar simultáneamente el ADN. Para ello, se utiliza un marcaje fluorescente que se intercala en 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 cantidad 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 la 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 una fluorescencia que es recogida por un termociclador adecuado para este tipo de reacción, de esta forma se va cuantificando.

### 2.2.4. PCR Digital

La PCR digital es un método de cuantificación absoluta muy útil a la hora de identificar variantes genéticas presentes en porcentajes muy bajos. El concepto en el que se basa la PCR digital fue ideado en los años 90 por diferentes grupos (Sykes y col., Kalina y col. y Vogelstein y col.). Básicamente, consiste en dividir la muestra en multitud de particiones, en general cámaras o gotas, en las que se va a llevar a cabo la reacción de PCR, de tal manera que cada una de estas particiones albergue una única molécula de ADN o ninguna. El producto de PCR obtenido en cada partición se detecta gracias a que los *primers* utilizados están marcados fluorescentemente. Así se consigue una amplificación no sesgada de todas las moléculas de ADN, tanto las minoritarias como las mayoritarias, obteniendo una medida exacta de la proporción existente entre unas y otras. Presenta una sensibilidad mayor que la PCR cuantitativa. Se trata de un método con un gran potencial en la detección de grandes reordenamientos o CNVs (variaciones en el número de copias), variantes genéticas en mosaico y variantes somáticas presentes en una baja proporción<sup>5-6</sup>.



### 3. TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS

La detección de variantes genéticas es el aspecto fundamental en el diagnóstico molecular de las enfermedades hereditarias, 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, descubriendo portadores e intentando predecir el fenotipo clínico, sobre todo en los casos de familias con penetrancia incompleta o con variantes genéticas nuevas. La detección precisa de una variante genética la dará la lectura de su secuencia de ADN mediante técnicas de secuenciación. Durante los años 90 y primera década de los años 2000 existían diversas tecnologías (DGGE, CSGE, SSCP, DHPLC, etc) que servían para identificar la presencia de diferencias en las secuencias sin precisarlas, y así reducir el número de muestras que era necesario secuenciar. A lo largo de los años se ha ido viendo que estas tecnologías o técnicas de cribado de variantes genéticas presentaban especificidades y sensibilidades muy inferiores a la técnica de secuenciación directa. Este hecho, unido a la disminución en el coste de las técnicas de secuenciación, tanto la clásica como la secuenciación de segunda generación que veremos más adelante en este capítulo, ha hecho que el uso de estas tecnologías de cribado no esté actualmente recomendado en el área del diagnóstico genético.

Sin embargo, las técnicas de secuenciación no son capaces de identificar todos los tipos de variantes genéticas que se pueden encontrar en nuestro ADN, como puede ser el caso de grandes reordenamientos (deleciones e inserciones que afectan a varios exones o incluso a genes completos) o variantes genéticas en mosaico (presentes en un reducido número de células), por lo que se dispone de otras técnicas moleculares para identificarlas.

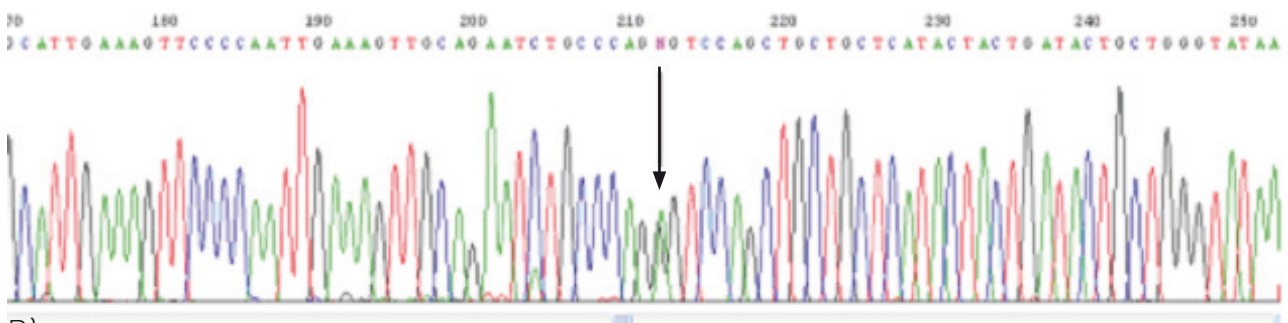
#### 3.1. Secuenciación Sanger

Para cambios de una o unas pocas bases, la secuenciación es considerada como la técnica última, la definitiva (Gold Standard), aquella por la cual se sabe exactamente si un fragmento está o no alterado y qué cambio lleva. Actualmente es la técnica recomendada para la detección de variantes en todo laboratorio de diagnóstico genético.

La secuenciación Sanger, también conocida como secuenciación directa o clásica, ideada por el equipo de Sanger y colaboradores en el año 1977<sup>7</sup>, se basa en la utilización de la ADN polimerasa y de los terminadores de cadenas llamados didesoxinucleótidos (ddNTPs). Se trata de una síntesis enzimática que, por acción de una ADN polimerasa y a partir de un *primer* de secuencia complementaria a la molécula del ADN a estudio, va incorporando al extremo 3' de la cadena en crecimiento dNTPs (2'-deseoxinucleótidos) y ddNTPs (2',3'-deseoxinucleótidos), marcados con diferentes moléculas fluorescentes, una por cada uno de los cuatro terminadores que se utilizan, 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 fosfodiéster entre la cadena en crecimiento y el siguiente nucleótido a incorporar, y esto consigue que no se incorporen más nucleótidos por lo que 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. Los fragmentos obtenidos 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 y la fluorescencia es detectada por una cámara de detección. Los datos obtenidos por esta cámara son transmitidos a un *software* adecuado que los interpreta y les asigna el nucleótido. Con ello, los resultados se muestran en forma de electroferogramas que presentan a los 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 3**).

A)



B)

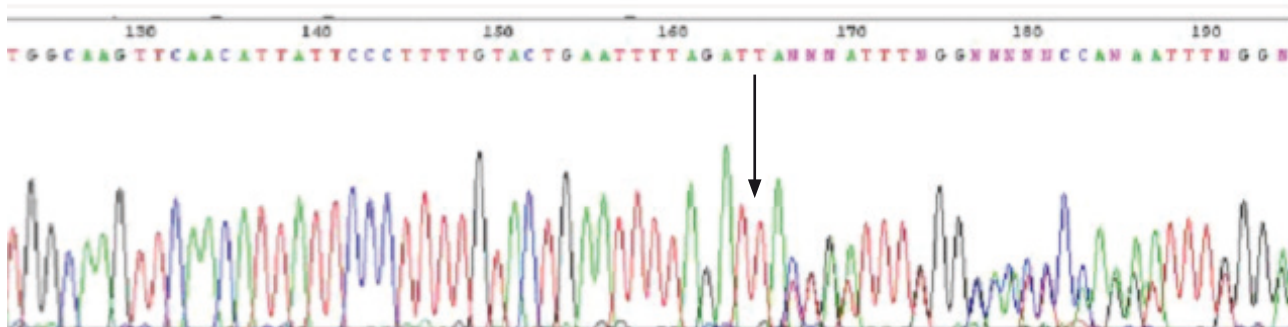


Figura 3. Electroferogramas de secuencias: A) Fragmento del exón 16 del gen BRCA2: la flecha indica una mutación puntual; B) Fragmento del exón 10 del gen CHEK2: la flecha indica la posición de la delección 1100delC.

### 3.2. Secuenciación de segunda generación (NGS)

La NGS o secuenciación de segunda generación, también llamada secuenciación masiva o secuenciación en paralelo, surgió tras el éxito del proyecto genoma humano en 2005 con el fin de reducir el coste y el tiempo de la secuenciación genómica. Básicamente, consiste en la secuenciación en paralelo y en una única reacción de un gran número de secuencias de ADN diferentes. Existen varios sistemas que se diferencian en su tecnología de secuenciación y en la química de detección que utilizan, lo que provoca diferencias en el tamaño de los fragmentos que son capaces de secuenciar, la cobertura que son capaces de alcanzar o el número de lecturas que pueden hacer en cada carrera<sup>8-9</sup>. Estos y otros muchos factores (como el precio por carrera y que todos tienen ventajas y desventajas) son los que hay que tener en cuenta a la hora de adquirir un secuenciador de nueva generación. Todos ellos tienen en común la preparación de las librerías o secuencias a analizar.

Antes de seguir, hay que definir una serie de conceptos ampliamente utilizados en esta tecnología y que debemos conocer a la hora de elegir una u otra plataforma. Estos conceptos son:

**Cobertura:** Cantidad (porcentaje) de secuencia de interés de un gen, conjunto de genes (paneles) o de la totalidad de las regiones codificantes de los genes (exoma) que está representado en la región a analizar. Las técnicas de captura o de amplificación de las secuencias, así como la propia secuenciación, pueden provocar que alguna región concreta no se secuencie completamente y por ello se pierda información de una o varias regiones. Se debe establecer qué porcentaje de cobertura mínimo se necesita para dar un diagnóstico, y en caso contrario repetir la prueba. Es aconsejable que este parámetro aparezca en el informe, siendo un 100% de cobertura la situación ideal, aunque se pueden aceptar coberturas ligeramente inferiores si son muchos los genes analizados. En este caso además, si de algún gen no se cubre algún exón importante, se puede completar con secuenciación Sanger.

**Profundidad (o coverage):** Número de veces que cada base del genoma está presente en las lecturas o *reads* de secuenciación producidos. Este valor es uno de los factores determinantes para evaluar la fiabilidad del nucleótido asignado a esa posición del genoma. Así, en los protocolos de secuenciación es habitual generar una cantidad de datos que permiten leer cada base de un gen entre 30 y 100 veces, de tal forma que si hay una variante genética, varias de esas lecturas contendrán la misma variante, a diferencia de si hay un error de secuenciación, en cuyo caso la probabilidad de que haya más de una lectura con el mismo error es muy baja.

### 3.2.1. Preparación de librerías

Una librería es el conjunto de diferentes secuencias de ADN de diferentes pacientes, debidamente identificadas, que queremos secuenciar en una única reacción. Existen distintos tipos de librerías y su utilización dependerá de lo que queramos secuenciar (panel de genes, exoma o genoma completo). La librería debe contener secuencias de ADN flanqueadas por adaptadores universales, que no son más que pequeñas secuencias de nucleótidos que nos sirven, en general, para identificar correctamente cada paciente (llamada secuencia index) y para llevar a cabo la reacción de secuenciación (*primer* universal para secuenciar). Algunas plataformas también requerirán que esos adaptadores contengan secuencias que por complementariedad puedan fijarse a ciertas superficies para llevar a cabo la reacción de secuenciación.

#### 3.2.1.1. Librería de amplicones

Una librería de amplicones no es más que el conjunto de un gran número de secuencias de ADN diferentes amplificadas por PCR. Además, durante esa reacción de PCR se habrán introducido los adaptadores flanqueando cada secuencia o amplicón. Esta librería será la que elijamos si queremos secuenciar un número reducido de genes (panel de genes).

#### 3.2.1.2. Librería de genoma completo

La librería se obtiene mediante la fragmentación de todo el genoma y posterior ligación de los adaptadores. Esta fragmentación puede ser enzimática o mecánica. La fragmentación enzimática consiste en la utilización de transposones que se van insertando en diferentes regiones del genoma y que sirven para que la fragmentación se produzca de forma específica en esas regiones mediante la utilización posterior de enzimas de restricción. Se trata de una técnica rápida y sencilla, pero que conlleva un ligero sesgo ya que esos transposones se van a insertar en ciertas regiones de forma recurrente. En cuanto a la fragmentación mecánica, siendo la sonicación la más usada, es una técnica más laboriosa pero con la que se obtiene una fragmentación del genoma más uniforme. Como cabe esperar, esta librería utilizaremos para secuenciar un genoma completo (más conocido como WGS, *whole genome sequencing*).

### 3.2.1.3. Librería de enriquecimiento

Este tipo de librería se obtiene a partir de una fragmentación completa del genoma, y “enriqueciéndola” mediante el uso de sondas que van a hibridar sólo en aquellas regiones que nos interesa secuenciar. Es la librería que elegiremos si lo que nos interesa es realizar un panel grande de genes o un exoma (secuenciación de los exones o regiones codificantes de los genes).

### 3.2.2. Plataformas de secuenciación masiva

#### 3.2.2.1. Pirosecuenciación

La tecnología de Roche fue la primera que se comercializó en 2005. La librería con sus adaptadores se hibridan a una secuencia complementaria que estará localizada en una especie de bolita o *bead*, en la que se llevará a cabo la amplificación de las muestras (PCR en emulsión). Posteriormente, la reacción de secuenciación se lleva a cabo en una placa que contiene millones de pocillos microscópicos que albergarán cada una de estas bolitas. Este sistema utiliza el mecanismo de pirosecuenciación, que consiste en la detección de la molécula de pirofosfato que se libera tras la incorporación de un nucleótido. Consigue unas lecturas de hasta 700 pb y su mayor ventaja es su rapidez<sup>10</sup>. Sin embargo, presenta una tasa de error importante ante secuencias de poli-nucleótidos mayores de 6bp y los reactivos son relativamente costosos con respecto a otras plataformas, lo que perjudica su utilización en la clínica.

#### 3.2.2.2. Secuenciación por síntesis

Este sistema de secuenciación se comercializó en 2006 por Illumina, que adoptó la tecnología de secuenciación por síntesis. Todo el proceso ocurre en una superficie sólida llamada *flowcell*, llena de pequeñas secuencias de nucleótidos ancladas de forma covalente a dicha superficie. La librería a estudio se une mediante complementariedad de bases a esta superficie, ya que los adaptadores que se utilizan en este sistema contienen, además del index y de los *primers* de secuenciación, unas secuencias complementarias a las secuencias fijadas covalentemente a la *flowcell*. A continuación se produce una amplificación de la librería obteniendo un millón de copias de cada secuencia que se localiza físicamente formando grupos o *clusters*. En la reacción de secuenciación se utilizan dNTPs modificados que contienen un terminador marcado fluorescentemente que impide la polimerización una vez que se incorpora, consiguiendo así la lectura de la secuencia. La tecnología de Illumina es la que presenta un ratio costo-efectividad más adecuado.

#### 3.2.2.3. Secuenciación por ligación

En 2007, Life Technologies comercializó SOLiD (secuenciación mediante ligación y detección de oligonucleótidos). Esta tecnología utiliza la ligación de sondas de hibridación marcadas fluorescentemente para determinar la secuencia de una muestra de ADN. La librería con sus adaptadores se hibrida a unas *beads* donde se lleva a cabo la PCR en emulsión. Entonces, las *beads* se inmovilizan en un cristal donde comienza la reacción de secuenciación al añadir el primer de secuenciación universal y las sondas de oligonucleótidos fluorescentemente marcadas. Esta reacción está basada en el reconocimiento de las sondas y lo que mide es la ligación serial al ADN del oligonucleótido marcado. Se trata de la tecnología más precisa que existe, aunque el tamaño de las lecturas es limitado y el proceso es difícil de utilizar y costoso.

### 3.2.2.4 Secuenciación por semiconductores

En 2010, Life Technologies sacó al mercado un nuevo secuenciador masivo, Ion Torrent, basado en un método de secuenciación de ion semiconductor de forma que, cada vez que se incorpora un nuevo nucleótido a la cadena en síntesis, se libera un protón (H<sup>+</sup>) que modifica el pH, detectando la incorporación del mismo. Esta técnica de secuenciación inicia su procesamiento con una PCR en emulsión con microgotas y usa semiconductores para detectar los H<sup>+</sup> desprendidos en la incorporación de los dNTPs.

## 3.3. Multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA)

La técnica MLPA permite detectar cambios en el número de copias de la secuencia del genoma, es decir, permite averiguar si hay duplicaciones, inserciones y deleciones, tanto para fragmentos pequeños, como para fragmentos grandes, y del orden de varios exones e incluso de genes enteros. Es una técnica que utiliza muy poca cantidad de ADN al basarse en PCR múltiple y permite amplificar simultáneamente hasta 60 secuencias específicas. Siendo imprescindible la MLPA en el diagnóstico molecular, hoy día existen *softwares* con cálculos bioestadísticos que permiten detectar reordenamientos y CNVs a partir de los datos obtenidos de una carrera de NGS, en cuyo caso no sería necesario su uso.

El principio de la MLPA<sup>11</sup> (cuyo protocolo de trabajo está disponible en la página Web: [www.mrc-holland.com](http://www.mrc-holland.com)) se basa en la hibridación del ADN a estudio con dos oligonucleótidos o sondas, seguida por una unión (ligación) 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 *primers* 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 se ha diseñado de manera que tenga diferente número de bases para cada fragmento, con lo que se determina así el tamaño final de cada uno de los productos amplificados por PCR, lo que permite diseñar múltiples fragmentos diferentes que, tras migrar en un secuenciador, se separarán según su tamaño.

La misma casa comercializadora de los kits de MLPA pone a disposición de los laboratorios una herramienta de análisis de resultados llamada Coffalyser.NET. Este *software* permite introducir directamente los archivos que se obtienen del secuenciador y, en función del kit utilizado y basándose en las muestras de referencia que se incluyen en cada experimento de MLPA, realiza los cálculos necesarios para la detección de deleciones/duplicaciones en los genes analizados (**Figura 4**).

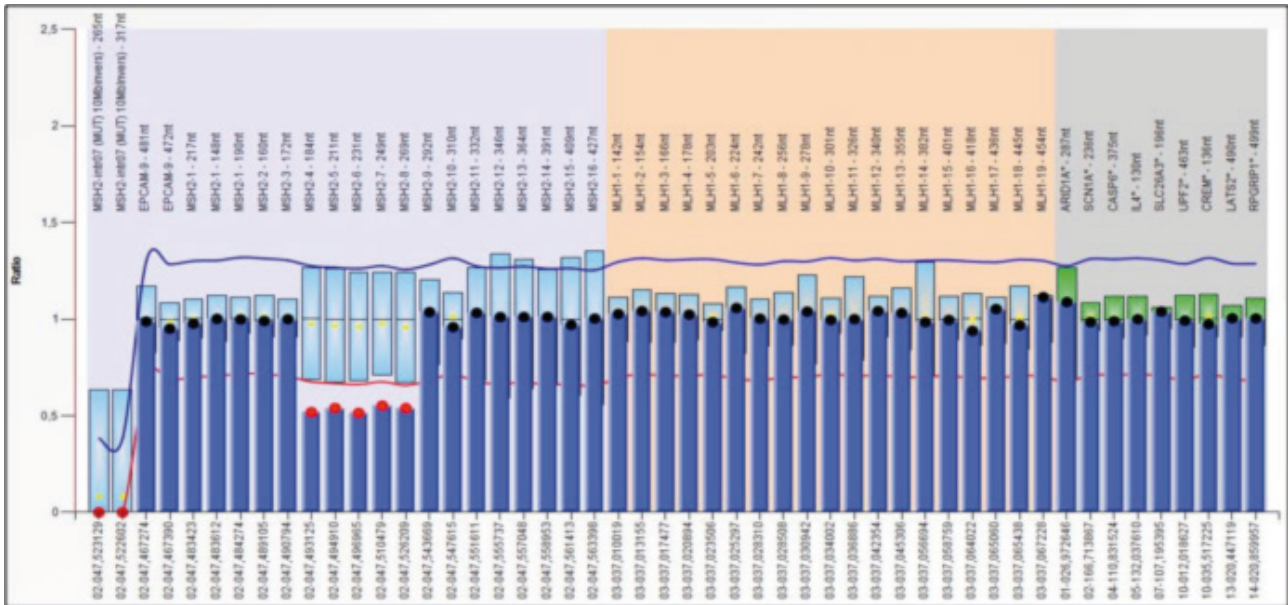


Figura 4: Diagrama de resultado de un paciente con delección de los exones 4 a 8 del gen MSH2, causa de Síndrome de Lynch, analizado con el software Coffalyser.NET.

Como en todas estas técnicas, se requiere un equipamiento adecuado en el laboratorio y un entrenamiento en la interpretación de los electroferogramas. Se trata de una técnica rápida, con una elevada sensibilidad y versatilidad, y además existen en el mercado un gran número de kits para diferentes genes que están en constante desarrollo.

### 3.4. Tecnología de microarrays

Un *microarray* es una matriz donde existen miles de sondas de material genético con una secuencia conocida. Al poner una muestra problema en estas matrices, aquellas moléculas con una secuencia complementaria a las del *microarray* hibridarán. Para analizar los resultados, se emplean diversos programas informáticos complejos, y el tratamiento computerizado de los datos permite determinar qué secuencias no hibridan.

Esta tecnología se puso a punto inicialmente para el estudio de la expresión de los genes, es decir, con sondas de ARN, lo que permitía el análisis comparativo y simultáneo de la expresión de cientos de genes en un sólo experimento. Para el estudio de tumores, estos *microarrays* son de extrema utilidad, sobretodo en el ámbito del tratamiento, 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, para el estudio de la metilación, etc.... 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 *micorarray*), y el revelado mediante un escáner óptico o con microscopía láser. Dentro de todo este proceso, la fase más importante es el revelado ya que es entonces cuando se visualizan los puntos de la matriz en los que se ha producido hibridación. Suelen emplearse marcadores fluorescentes, que son estimulados por una cierta longitud de onda y liberan fotones en una longitud de

onda distinta, la cual será 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, obteniéndose a continuación 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 que haya de hibridación, obtendremos un patrón de intensidad que ha de ser interpretado. Con toda esta información, se iniciará el análisis de los datos con un *software* especializado siendo el estudio e interpretación de los resultados el apartado de mayor complejidad<sup>12</sup>.

## 4. OTRAS TÉCNICAS

Existen otras técnicas moleculares que se realizan en las piezas tumorales para estudiar la inestabilidad del ADN y las alteraciones epigenéticas, como la metilación, la pérdida de heterocigosidad y la inestabilidad de microsatélites entre otras, que se describen en función del cáncer al que se aplican en sus capítulos correspondientes.

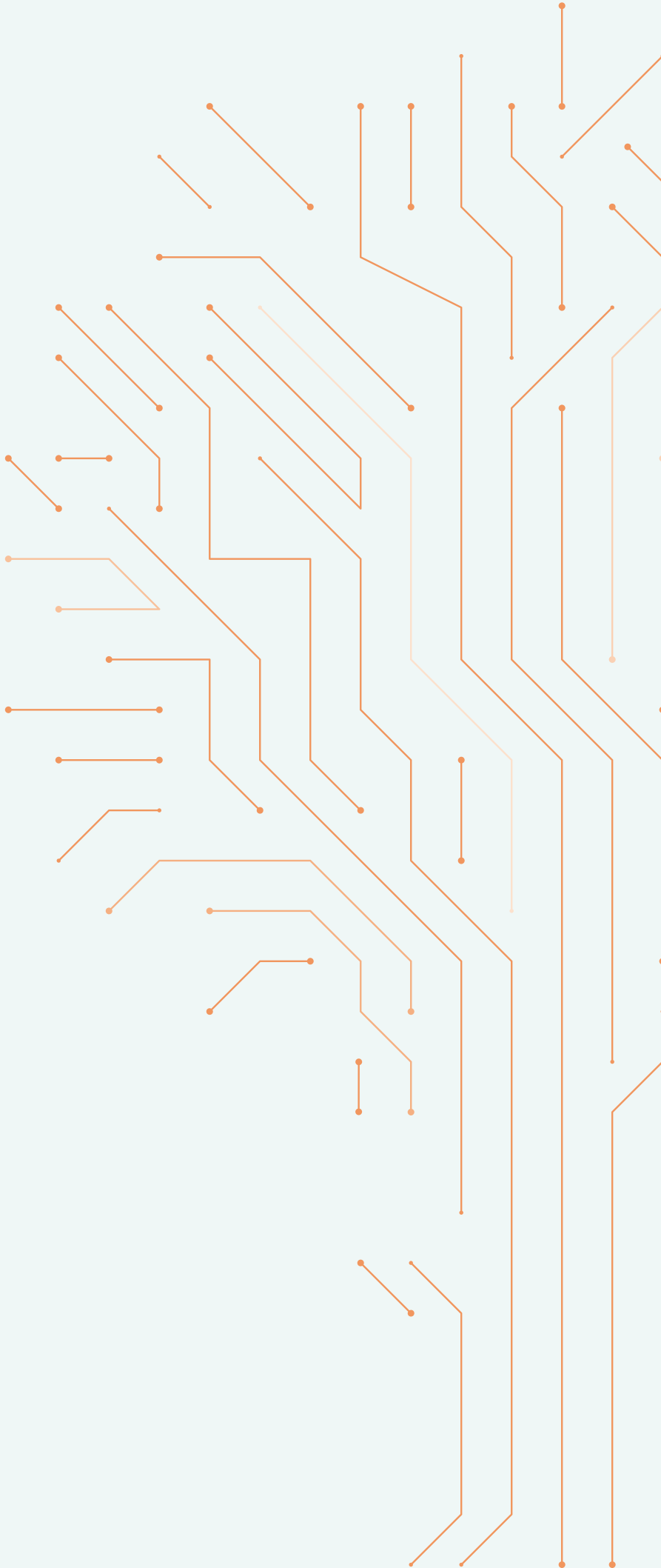
## 5.- RESUMEN

- Las técnicas de Diagnóstico Molecular en el Cáncer Hereditario se realizan a partir de muestras biológicas del paciente con cáncer, fundamentalmente sangre periférica, pudiéndose ampliar el estudio a sus familiares.
- Las técnicas de análisis del material genético han evolucionado enormemente en las últimas décadas, pasando del análisis de uno o varios fragmentos, mediante PCR y secuenciación Sanger, al análisis de millones de ellos de forma simultánea con la secuenciación de nueva generación.
- Para los reordenamientos más complejos, novedosas y prometedoras técnicas como el MLPA y los microarrays están logrando descubrir hoy día nuevos y diferentes tipos de mutaciones responsables de la producción de cánceres hereditarios.

## 6.- BIBLIOGRAFÍA

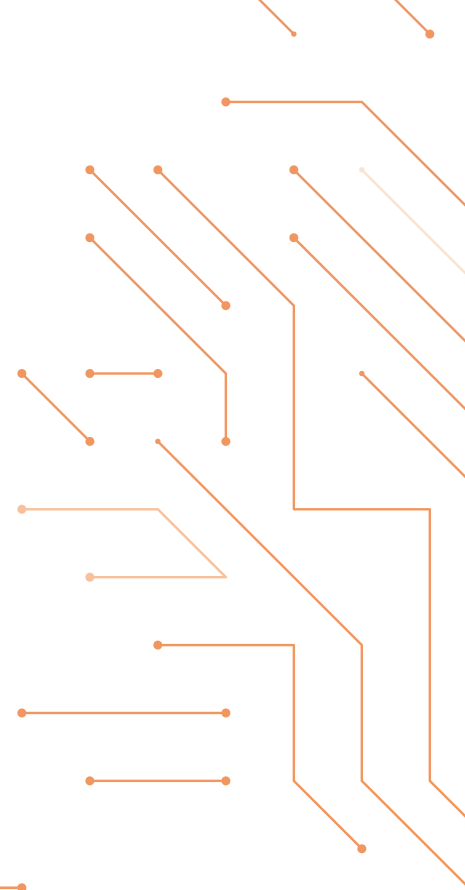
1. Sambrook J, Russell DW, Molecular Cloning: A laboratory manual, 4<sup>a</sup> Edition. New York.: Cold Spring Harbour Laboratory Press, 2012.
2. National Human Genome Research Institute, National Institute of Health. GENETICS The Future of Medicine: [http:// www.nhgri.nih.gov](http://www.nhgri.nih.gov)
3. Molecular Biology: [http://www.protocol\\_online.org/prot/Molecular\\_Biology](http://www.protocol_online.org/prot/Molecular_Biology).
4. Kuliev A, Rechitsky S, Verlinsky O. Atlas of preimplantation Genetic Diagnosis. 3<sup>a</sup> edición. CRC press, 2014.
5. Dressman D, Yan H, Traverso G, Kinzler KW, Vogelstein B. Transforming single DNA molecules into fluorescent magnetic particles for detection and enumeration of genetic variations. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 8817-8822.
6. Pinheiro LB, Coleman VA, Hindson CM, Herrmann J, Hindson BJ, Bhat S, et al. Evaluation of a droplet digital polymerase chain reaction format for DNA copy number quantification. Anal Chem 2012; 84: 1003-1011.
7. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A 1977 Dec; 74(12): 5463-7.
8. Liu L, Li Y, Li S, Hu N, He Y, Pong R, et al. Comparison of next-generation sequencing systems. J Biomed Biotechnol 2012; 2012: 251364.
9. Ballester LY, Luthra R, Kanagal-Shamanna R, Singh RR. Advances in clinical next-generation sequencing: target enrichment and sequencing technologies. Expert Rev Mol Diagn 2016; 16: 357-372.
10. Nyrén Pl, Lundin A. Enzymatic method for continuous monitoring of inorganic pyrophosphate synthesis. Anal Biochem 1985; 509: 504-509.
11. 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. Nucleic Acids Research 2002; 30: e57.
12. Staaf J, Törngren T, Rambech E, Johansson U, Persson C, Sellberg G, et al. Detection and precise mapping of germline rearrangements in BRCA1, BRCA2, MSH2 and MLH1 using Zoom-in Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH). Human Mutation 2008; 29(4): 555-564.





# CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LAS VARIANTES GENÉTICAS SEGÚN SU SIGNIFICADO CLÍNICO

---



## **Dra. Marta Pineda Riu**

Programa de Càncer Hereditari. Institut Català d'Oncologia-IDIBELL. Investigador. Responsable del diagnòstic molecular de síndrome de Lynch. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.  
E-mail: [mpineda@iconcologia.net](mailto:mpineda@iconcologia.net)

## **Dr. Gabriel Capellá Munar**

Programa de Càncer Hereditari. Institut Català d'Oncologia-IDIBELL. Director del Programa de Càncer Hereditari. Director de IDIBELL. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.  
E-mail: [gcapellá@iconcologia.net](mailto:gcapellá@iconcologia.net)

## ÍNDICE

1. Introducción
2. Evidencias utilizadas en la clasificación de variantes
  - a. Evidencias basadas en la secuencia de DNA
  - b. Evidencias clínico-moleculares
    - i. Fenotipo
    - ii. Cosegregación
    - iii. Frecuencia alélica
    - iv. Características anatomopatológicas
    - v. Co-ocurrencia
  - c. Evidencias funcionales
    - i. Resultado de las predicciones in silico
    - ii. Resultados experimentales
      - Estudios funcionales a nivel de RNA
      - Estudios funcionales a nivel de proteína
3. Sistemas de clasificación
  - a. Categorías de clasificación
  - b. Cálculo multifactorial de patogenicidad
  - c. Guías de clasificación
  - d. Información disponible acerca de la clasificación de variantes
4. Nuevas aproximaciones
5. Resumen

## 1. INTRODUCCIÓN

La identificación de variantes patogénicas en genes de predisposición al cáncer permite el diagnóstico clínico de los síndromes de cáncer hereditario. Los pacientes y las familias en riesgo necesitan disponer de una información clara que les permita adoptar las decisiones de seguimiento, tratamiento y opciones reproductivas que consideren necesarias. Sin embargo, los estudios genéticos identifican frecuentemente variantes que no tienen una interpretación clínica clara. Son las denominadas variantes de significado desconocido (VSD). Estas variantes representan una limitación evidente ya que la imposibilidad de clasificarlas adecuadamente impide que las personas con sospecha de síndrome de cáncer hereditario se puedan beneficiar de la identificación precisa de quien está predispuesto a desarrollar tumores. Además, la implementación de la tecnología de secuenciación masiva en la rutina diagnóstica, con la rápida y progresiva incorporación de los denominados paneles de genes o subexomas, ha supuesto un incremento claro del número de genes analizados en cada paciente. La magnitud del problema es significativa: hasta el 20% de las variantes identificadas en genes bien conocidos, como genes reparadores (MMR o MisMatch Repair) o *BRCA1* y *BRCA2*<sup>1,2</sup>, y probablemente más prevalentes en los nuevos genes de cáncer hereditario (e.g. *POLE*, *POLD1* o *ATM*), de los cuáles tenemos menos información.

Sólo una clasificación adecuada de las variantes permitirá avanzar de manera sólida en el conocimiento del espectro fenotípico de los nuevos genes y sentará las bases para ofrecer el mejor manejo posible de los pacientes. Además esta clasificación permitirá conocer con precisión la contribución de más de una variante patogénica en un mismo paciente a la predisposición a desarrollar tumores, lo que se conoce en inglés como *Multilocus Inherited Neoplasia Alleles Syndrome* (MINAS).

La clasificación de las variantes es por definición compleja y se basa en la utilización de múltiples líneas de evidencia que deben ser interpretadas por equipos multidisciplinares, en los que se integre un conocimiento fragmentado y donde todos los expertos trabajen de manera coordinada para ofrecer una clasificación de impacto clínico claro. En este capítulo repasaremos brevemente las principales herramientas que se utilizan para la clasificación de variantes en genes de predisposición al cáncer identificadas en línea germinal.

## 2. EVIDENCIAS UTILIZADAS EN LA CLASIFICACIÓN DE VARIANTES

Las evidencias a tener en cuenta para la clasificación de variantes germinales pueden ser de tres tipos, basadas en: (i) la secuencia de DNA; (ii) la asociación con diferentes variables clínico-patológicas; y (iii) las derivadas de la evidencia experimental generada mediante estudios funcionales.

### a. Evidencias basadas en la secuencia de DNA

La naturaleza de una variante y su localización dentro de la secuencia génica es una información muy relevante. En genes supresores de tumores las variantes que truncan un dominio funcional de la proteína tienen alta probabilidad de ser patogénicas (e.g. *nonsense*, *frameshift*, variantes que afectan un sitio canónico de *splicing*  $\pm 1$  y  $\pm 2$ ). En cambio, el efecto de otros tipos de variantes (e.g. intrónicas, *missense*,...) es más difícil de predecir. La importancia que se debe dar a este criterio debe matizarse para los genes en los que la pérdida de función no es el mecanismo de patogenicidad (e.g. oncogenes).

## b. Evidencias cl3nico-moleculares

### i. Fenotipo

La asociaci3n con caracter3sticas cl3nicas puede ser en algunos casos de mucha ayuda. Algunos s3ndromes de c3ncer hereditario presentan una penetrancia casi completa y un fenotipo cl3nico muy caracter3stico (poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis de tipo 1, Cowden...). En estos casos la informaci3n cl3nica puede considerarse como un dato importante en la evaluaci3n de la patogenicidad de una variante poco frecuente, aunque nunca debe ser el 3nico, ya que una variante en *cis* no identificada podr3a ser la responsable del fenotipo. En los s3ndromes de herencia dominante la aparici3n *de novo* de una variante delet3rea en el gen responsable supone una evidencia adicional de patogenicidad. En cambio, para otros s3ndromes con fenotipos menos espec3ficos y de menor penetrancia (Lynch, c3ncer de mama y ovario hereditario,...) el valor de la informaci3n fenot3pica es relativamente menor.

### ii. Cosegregaci3n

La cosegregaci3n de una variante con la enfermedad en familias extensas o en distintas familias implica una elevada probabilidad de patogenicidad y ha sido durante a3os la informaci3n m3s utilizada para asociar variantes a fenotipos determinados. Sin embargo este an3lisis no siempre es sencillo debido principalmente a la penetrancia incompleta de algunos s3ndromes, la posibilidad de fenocopias y el tama3o de las familias analizadas, que en los pa3ses occidentales ha ido disminuyendo de manera muy significativa en las 3ltimas d3cadas<sup>3,4</sup>.

### iii. Frecuencia al3lica

Cuanto m3s elevada es la frecuencia al3lica de una variante en poblaci3n control o poblaci3n general menor es la probabilidad de que sea patog3nica; en cambio, los datos de frecuencia al3lica permiten identificar variantes suficientemente raras como para ser consideradas candidatas a ser patog3nicas. En este campo la amplitud y riqueza de la informaci3n disponible de manera p3blica ha crecido de manera exponencial. Existen numerosas bases de datos p3blicas con este tipo de informaci3n en series amplias de pacientes (gnomAD, 1000 Genomes Project, ExomeVariant Server, dbSNP...) en los que el genoma ha sido analizado a menudo de manera muy exhaustiva, permitiendo conocer la variabilidad gen3tica de diferentes poblaciones. Es importante mencionar que algunas variantes patog3nicas pueden presentar frecuencias elevadas en determinadas poblaciones debido a un efecto fundador o por ser puntos calientes (*hotspots*) de mutaci3n. Por otro lado, cuando la prevalencia de una variante en individuos afectados bien caracterizados est3 estad3sticamente incrementada respecto a controles supone una evidencia a favor de su patogenicidad.

### iv. Caracter3sticas anatomopatol3gicas

A nivel patol3gico algunos tumores se dan con m3s frecuencia en portadores de variantes patog3nicas en genes concretos (e.g. tumores de mama triple negativos en portadores *BRCA1*), mientras que en algunos s3ndromes polip3sicos la histolog3a de los p3lipos es muy caracter3stica (e.g. adenomas en poliposis adenomatosa, hamartomas en Peutz-Jeghers y poliposis juvenil,...).

Asimismo, la deficiencia reparadora caracterizada por la presencia de inestabilidad de microsat3lites (IMS) y/o p3rdida de expresi3n de prote3nas reparadoras de apareamientos

erróneos (*mismatch repair*, MMR), así como la ausencia de la variante *BRAF* V600E y de metilación somática en *MLH1*, son características de los tumores de pacientes con síndrome de Lynch. Por este motivo, estas características se utilizan para la evaluación de la patogenicidad de variantes en genes MMR<sup>2,5</sup>.

## v. Co-ocurrencia

Para aquellas variantes que se detectan junto a una variante patogénica en el mismo gen el estudio de la fase alélica es importante, ya que este dato, en combinación con la información acerca del fenotipo del individuo portador, puede ser de interés para su clasificación. Este análisis es especialmente relevante para variantes en los genes MMR, *BRCA2* o *ATM*, en los cuales el síndrome asociado a variantes patogénicas bialélicas es distinto al de portadores monoalélicos (deficiencia constitucional en MMR respecto a Lynch, anemia de Fanconi respecto a cáncer de mama y ovario hereditario, y cáncer de mama respecto a ataxia telangectasia, respectivamente) o bien en síndromes recesivos como la poliposis asociada a *MUTYH*.

## c. Evidencias funcionales

Las evidencias funcionales describen las consecuencias moleculares de una variante e incluyen tanto el resultado de ensayos experimentales como las predicciones *in silico* sobre su efecto en la función. Estas evidencias reciben mucha atención, se utilizan con frecuencia para caracterizar variantes en contextos experimentales y son muy intuitivas para los investigadores experimentales. Sin embargo su utilización para ayudar a la clasificación de la variación germinal debe ser siempre cautelosa y puesta en el contexto de las evidencias disponibles.

### i. Resultado de las predicciones *in silico*

Existen numerosos predictores *in silico* del posible efecto de una variante a nivel de RNA o de proteína<sup>6,7</sup>. Debido a su moderada sensibilidad y especificidad<sup>8,9</sup> las predicciones deben considerarse evidencias adicionales a otros datos y es recomendable el uso de diferentes programas. Cuando existe una elevada coincidencia entre los diferentes programas disponibles se incrementa el valor de la predicción. Vale la pena destacar que los predictores son muy útiles en la priorización de las variantes a estudiar experimentalmente a nivel funcional.

### ii. Resultados experimentales

Los ensayos funcionales, que incluyen análisis tanto a nivel de RNA como de proteína, evalúan el impacto de una variante a diferentes niveles moleculares<sup>10</sup> (**Figura1**). No obstante, la relevancia clínica de los resultados experimentales es a menudo limitada, debido principalmente a la ausencia de ensayos estandarizados robustos y que puedan ser replicados en diferentes contextos experimentales.

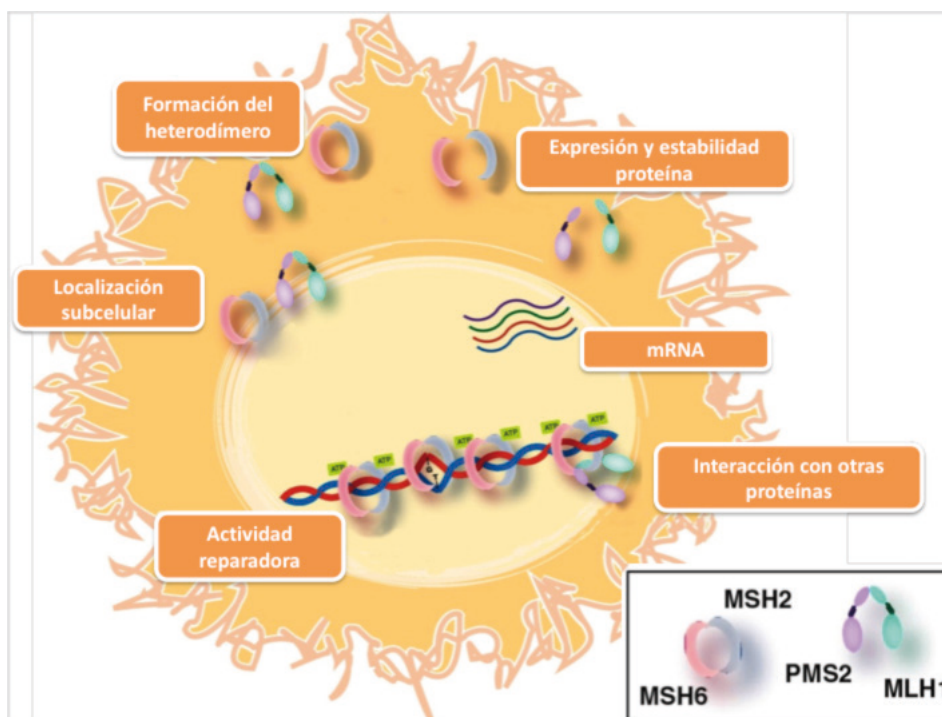


Figura 1. Los ensayos funcionales evalúan el impacto de variantes a diferentes niveles. La figura esquematiza este concepto para los genes MMR. Adaptado de<sup>10</sup>.

### Estudios funcionales a nivel de RNA

Las variantes genéticas pueden tener impacto a nivel de transcripción, en el procesamiento (*splicing*) del transcrito o en su estabilidad. Por lo general, las predicciones *in silico* se utilizan para identificar variantes que pueden alterar el procesamiento del mRNA. La validación técnica de estas predicciones incluye ensayos a partir de tejido de pacientes portadores y minigenes<sup>8,11,12</sup>. Tal como se ha comentado anteriormente, el disponer de reactivos de referencia adecuados, protocolos que detallen como se procesan las muestras y los detalles técnicos relacionados con la búsqueda de transcritos alternativos son fundamentales para poder interpretar los resultados.

### Estudios funcionales a nivel de proteína

El resultado de los ensayos funcionales a nivel de proteína es importante en la evaluación de la patogenicidad de una variante, siempre que la propiedad evaluada sea relevante para el mecanismo de patogenicidad del gen en esa enfermedad<sup>4,13</sup>.

Una variante puede tener impacto en la proteína a diferentes niveles, como por ejemplo:

- La expresión de la proteína: Para el estudio de la expresión de una proteína generalmente se realiza el ensayo Western blot de la proteína expresada ectópicamente en una línea celular deficiente. Sin embargo, la interpretación de los datos obtenidos mediante esta técnica no siempre es sencilla<sup>14</sup>. Así por ejemplo, la sobreexpresión de la proteína podría alterar su función o enmascarar una pérdida parcial de actividad, mientras que su infraexpresión podría dar un resultado falso positivo.

- Localización subcelular de la proteína: algunas variantes pueden afectar la correcta localización de la proteína en la célula (por ejemplo afectando la secuencia de señalización nuclear en proteínas nucleares), que es un requisito para su correcto funcionamiento.
- Función de las proteínas: para abordar el impacto de una variante en la funcionalidad de la proteína se han desarrollado ensayos específicos para cada gen. De esta manera, se evalúa la capacidad de reparación de apareamientos erróneos en variantes de genes MMR<sup>11</sup>, la actividad endonucleolítica (escisión de bases) de proteínas purificadas en variantes de MUTYH<sup>15</sup> y la capacidad de corregir errores en variantes en POLE/POLD1<sup>16</sup>. Cabe destacar que este tipo de aproximaciones pueden llegar a ser muy complejas para proteínas multifuncionales como BRCA1 y BRCA2, para las que se han desarrollado diferentes ensayos para evaluar sus distintas funciones<sup>13,17</sup>. Es importante tener en cuenta si el ensayo: (i) se ha realizado en condiciones fisiológicas; (ii) si el modelo experimental es humano; (iii) si se evalúa la función de la proteína completa; y (iv) si los resultados son concordantes cuando los ensayos se han realizado en diferentes laboratorios.

### 3. SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN

#### a. Categorías de clasificación

El sistema de clasificación de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ha tenido y tiene una importancia crucial en la categorización estandarizada de las variantes en cuanto a su potencial impacto clínico. Esta clasificación identifica 5 clases de variantes<sup>18</sup>: variantes patogénicas (clase 5), probablemente patogénicas (clase 4), de significado desconocido (clase 3), probablemente benignas (clase 2) y benignas (clase 1). Cada una de estas categorías puede asociarse a una medida cuantitativa de probabilidad de patogenicidad o a una interpretación validada de datos cualitativos.

Este sistema ha sido asociado a unas recomendaciones clínicas de manejo y vigilancia<sup>18</sup> (**Tabla 1**). Así, los estudios predictivos y el seguimiento de alto riesgo se recomiendan en portadores de variantes de clase 5 y 4, los individuos portadores de variantes de clase 1 y 2 se consideran no informativos (sin variantes responsables detectadas), y las variantes de clase 3 no deben usarse en estudios predictivos o para realizar recomendaciones de seguimiento selectivo en función de ser portador o no de una variante.



Clase	Probabilidad de patogenicidad	Estudio predictivo de familiares en riesgo	Recomendaciones de seguimiento en familiares portadores
5. Patog3nica	>0,99	S3	Seguimiento de alto riesgo
4. Probablemente patog3nica	0,95-0,99	S3*	Seguimiento de alto riesgo
3. De significado incierto	0,05-0,949	No*	Basado en historia familiar y otros factores de riesgo
2. Probablemente benigna	0,001-0,049	No*	Tratado como individuo sin variantes responsables detectadas para el s3ndrome
1. Benigna	<0,001	No*	Tratado como individuo sin variantes responsables detectadas para el s3ndrome

Tabla 1. Sistema de clasificaci3n de variantes en 5 clases y recomendaciones de manejo y vigilancia (basado en<sup>18</sup>). (\*) Se recomienda ampliar el estudio en el probando si existen t3cnicas adicionales disponibles (e.g. estudio de grandes reordenamientos).

## b. C3lculo multifactorial de patogenicidad

Con la intenci3n de ser m3s objetivos, en el campo de la clasificaci3n de variantes ha habido mucho inter3s para convertir las diferentes evidencias utilizadas en variables cuantitativas. As3, las evidencias previamente mencionadas se han incorporado a algoritmos bayesianos multifactoriales que se basan en razones de verosimilitud (*likelihood ratios*, LR). Estos LR comparan para cada componente la probabilidad de que se observe un dato asumiendo que la variante es patog3nica frente a la probabilidad de que sea benigna. Como el modelo asume que los componentes individuales de un modelo multifactorial son mutuamente independientes, las LR para cada tipo de evidencia pueden ser multiplicadas para obtener una probabilidad posterior de patogenicidad. El sistema fue inicialmente desarrollado para genes *BRCA1* y *BRCA2* y posteriormente modificado para genes *MMR*<sup>19,20</sup>. En genes reparadores, por ejemplo, el modelo multifactorial desarrollado combina el resultado de predicciones *in silico*, LR de cosegregaci3n y LR de las caracter3sticas moleculares de los tumores (IMS y *BRAF*)<sup>20</sup>. A pesar de su utilidad estos modelos no se han desarrollado para la mayor3a de genes y los disponibles se podr3an mejorar con la incorporaci3n de LR procedentes de otras evidencias. A pesar de que han ayudado mucho a clasificar las variantes desde el punto de vista metodol3gico se han cuestionado parcialmente por la gran cantidad de presunciones sobre las variables que tienen los modelos estad3sticos utilizados.

## c. Gu3as de clasificaci3n

Se han propuesto varios esquemas para la clasificaci3n de variantes gen3ticas en el entorno cl3nico. Todos ellos se basan en la combinaci3n de evidencias cualitativas y cuantitativas, y est3n destinados a distinguir las variantes de alta penetrancia. Es importante destacar que estas gu3as no consideran la clasificaci3n de variantes de riesgo intermedio.

En el a3o 2014, el comit3 de interpretaci3n de variantes de *InSIGHT* (*International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours*) desarroll3 un esquema de clasificaci3n estandarizado para variantes en genes *MMR* basado en m3ltiples l3neas de evidencia, que incluye datos

cl3nico-moleculares y funcionales (**Figura 2**) y que sirvi3 para reclasificar dos tercios de las variantes informadas hasta el momento (Thompson et al., 2014). Una estrategia similar fue desarrollada por ENIGMA (*Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles*) para la clasificaci3n de variantes en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (<https://enigmaconsortium.org/library/general-documents/enigma-classification-criteria>). La prevalencia de estas variantes y la existencia de bases de datos muy amplias facilitaron este trabajo que sin duda ha impactado en la redacci3n de normas de clasificaci3n generalistas que se pueden utilizar para cualquier gen implicado en las enfermedades mendelianas.

Clase 5 (patog3nica)	Clase 4 (probablemente patog3nica)	Clase 3 (variante de significado desconocido)	Clase 2 (probablemente benigna)	Clase 1 (benigna)
Truncante o p3rdida de pauta de lectura			Frecuencia al3lica >1% en poblaciones especficas	Frecuencia al3lica >1% en poblaci3n control
o			o	o
Gran delecci3n			Variante sin3nima o intr3nica sin aberraci3n del mRNA	PP= <0,001
o	Sitio can3nico de <i>splicing</i>		o	o
Gran duplicaci3n que genera un transcrito con p3rdida de la pauta de lectura	PP= 0,95-0,99		PP= 0,001-0,049	3 puntos de evidencia si no hay p3rdida de funci3n. Sin evidencia funcional, 4 puntos de evidencia:
o	o	PP= 0,05-0,949	o	o
Inactivaci3n completa del alelo con la variante por aberraciones de <i>splicing</i>	2 puntos de evidencia:	o	2 puntos de evidencia si no hay p3rdida de funci3n. Sin evidencia funcional, 3 puntos de evidencia:	o
o	P3rdida de funci3n, concurrencia en trans con mutaci3n patog3nica y fenotipo CMMRD, o presente en haplotipos diferentes	Evidencias insuficientes para clasificar	o	o
PP>0,99	+ Cosegregaci3n con la enfermedad		Sin p3rdida de funci3n o co-ocurrencia en trans con mutaci3n patog3nica sin fenotipo CMMRD	Sin p3rdida de funci3n o co-ocurrencia en trans con mutaci3n patog3nica sin fenotipo CMMRD
o	o		+ Frecuencia al3lica 0,01-1%	+ Frecuencia al3lica 0,01-1%
4 puntos de evidencia:	Al menos 2 tumores con deficiencia reparadora		Frecuencia al3lica 0,01-1%	No cosegregaci3n con la enfermedad
P3rdida de funci3n, concurrencia en trans con mutaci3n patog3nica y fenotipo CMMRD, o presente en haplotipos diferentes			o	o
+ Cosegregaci3n con la enfermedad			No cosegregaci3n con la enfermedad	Al menos 3 tumores colorrectales sin deficiencia reparadora
+ Al menos 2 tumores con deficiencia reparadora			o	o
+ Frecuencia al3lica < 1%			Al menos 3 tumores colorrectales sin deficiencia reparadora	OR <4 en estudios caso-control (CI>95%)
			o	
			OR <4 en estudios caso-control (CI>95%)	

Figura 2: Descripci3n general de las pautas de clasificaci3n InSIGHT en 5 niveles para variantes en genes *MMR2*. PP: probabilidad posterior de patog3nicidad. OR: proporci3n de probabilidad (odds ratio).

En 2015, el *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) junto con la *Association for Molecular Pathology* (AMP) estandarizaron la interpretaci3n cl3nica de variantes gen3ticas asociadas a enfermedades mendelianas. Se fundamenta en 28 criterios clasificados seg3n el grado de evidencia basados principalmente en datos poblacionales, *in silico*, funcionales y de segregaci3n<sup>7</sup>. Recientemente, las pautas de clasificaci3n de variantes ACMG-AMP se han mejorado gracias al sistema Sherloc, que introduce 108 refinamientos adicionales, proporcionando un enfoque m3s consistente y transparente para la clasificaci3n de variantes (**Figura 3**)<sup>4</sup>.

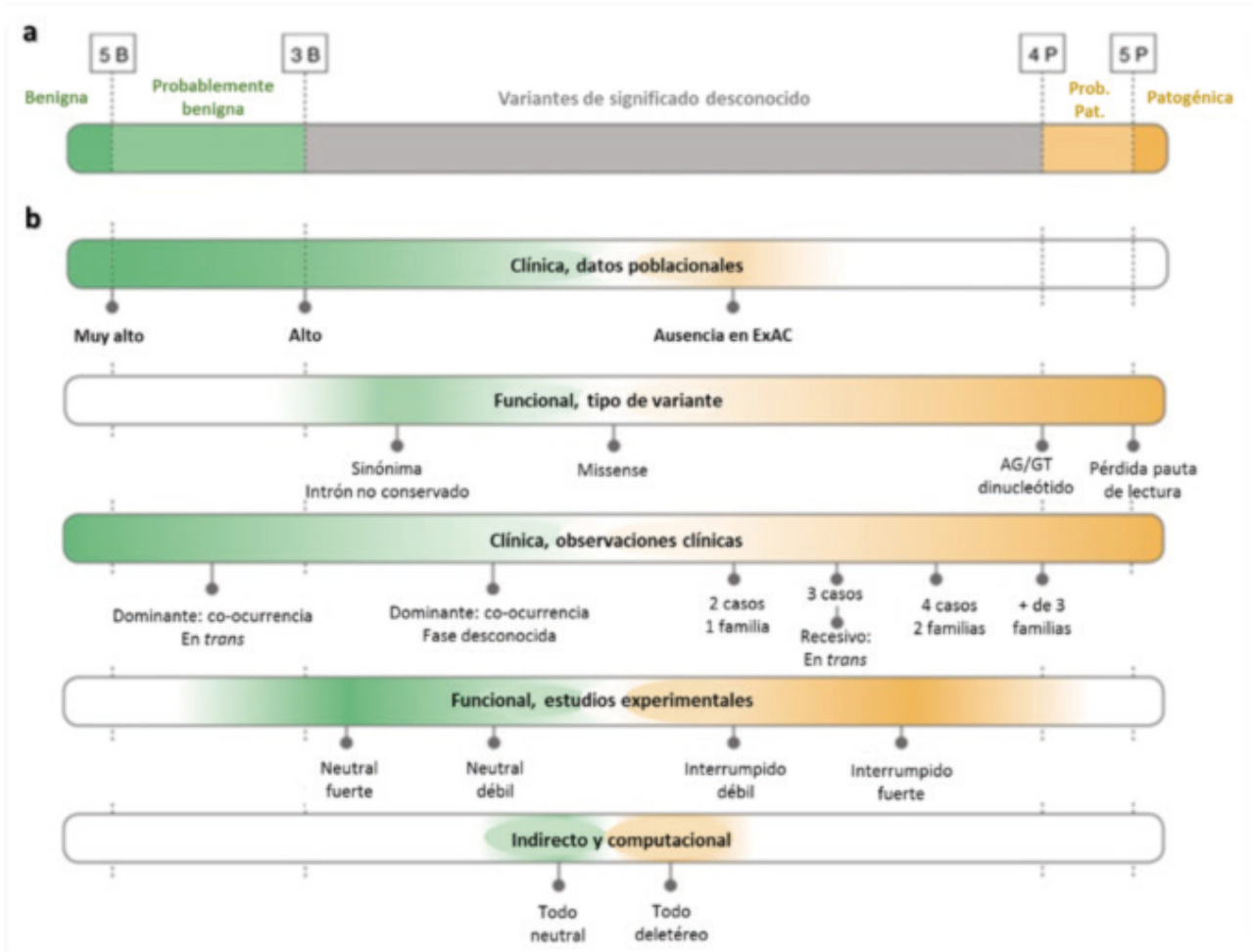


Figura 3: Umbrales de puntuaci3n de clasificaci3n Sherlock y categor3as de evidencia. a) Umbrales de puntuaci3n para la clasificaci3n de variantes patog3nicas (P), probablemente patog3nicas, variantes de significado desconocido, probablemente benigna y benigna (B). Las evidencias de las variantes patog3nicas y benignas se califican por separado. b) Las cinco categor3as de evidencia en el orden de evaluaci3n y con el valor en puntos de los criterios de selecci3n indicados. Los criterios cl3nicos incluyen datos de poblaci3n y hallazgos cl3nicos. Los criterios funcionales incluyen observaciones de secuencia, estudios moleculares e informaci3n indirecta y computacional [traducido de<sup>10</sup>].

#### d. Informaci3n disponible acerca de la clasificaci3n de variantes

Existen bases de datos p3blicas sobre la interpretaci3n cl3nica de variantes gen3ticas. Por un lado, existen bases de datos espec3ficas de *locus*, que presentan informaci3n agregada procedente de diferentes fuentes previamente revisadas. En estas bases la clasificaci3n de las variantes se consigue por consenso de un panel de expertos antes de ser p3blicamente accesible. As3 por ejemplo, la base de datos de InSiGHT contiene informaci3n sobre la clasificaci3n de variantes en genes de c3ncer de colon hereditario (<https://www.insight-group.org/variants/databases/>) y la base de Enigma contiene informaci3n sobre variantes en genes *BRCA1* y *BRCA2* (<https://enigmaconsortium.org>).

Por otro lado, la base de datos ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) es una recopilación de clasificaciones de diferentes fuentes (contribuciones individuales y paneles de expertos), por lo que a día de hoy sus clasificaciones necesitan ser interpretadas críticamente.

## 4. NUEVAS APROXIMACIONES

Actualmente sólo se utilizan algunas características tumorales en la clasificación de variantes. Sería de interés, por ejemplo, explorar si las firmas mutacionales y/o la carga mutacional podrían utilizarse en la clasificación de variantes en genes como *MUTYH*, *POLE*, *POLD1* y *NTHL1*, puesto que estas características reflejan el proceso neoplásico subyacente<sup>5</sup>.

Por otro lado, la tecnología de edición génica basada en CRISPR/Cas9 permite introducir variantes de forma precisa en modelos experimentales<sup>21</sup>. Así por ejemplo, organoides de colon en los que se han introducido mutaciones de interés han reproducido firmas mutacionales tumorales asociadas a las alteraciones genéticas<sup>22</sup>. Asimismo, el desarrollo de la tecnología para la reprogramación de células somáticas a células madre pluripotentes (iPSC), ha permitido la generación de iPSC específicas de paciente, acelerando el desarrollo de modelos personalizados de enfermedades<sup>23</sup>. Estas nuevas tecnologías abren la posibilidad de utilizar estos modelos para la evaluación de la patogenicidad de VSD.

## 5. CONCLUSIONES

En los genes de predisposición al cáncer, la interpretación clínica de variantes genéticas es extremadamente importante, debido a las implicaciones que tiene en el consejo genético de los individuos analizados y sus familias. La clasificación de variantes implica un trabajo multidisciplinar para la recolección de datos relacionados con múltiples niveles de evidencia (clínicas, genéticas, anatomopatológicas, funcionales,...). En los últimos años el desarrollo de sistemas de clasificación estandarizados ha permitido mejorar la reproducibilidad y transparencia del proceso de clasificación de variantes<sup>2,4,7</sup>. Además, la creación de bases de datos relacionadas con la clasificación de variantes ha permitido difundir el esfuerzo realizado por consorcios y centros individuales.

A pesar de estos importantes avances realizados, la calibración del peso relativo de cada una de las evidencias de manera específica para cada gen y la estandarización de ensayos funcionales son retos importantes para los próximos años. En el campo del cáncer hereditario el trabajo de consorcios multidisciplinarios de expertos de cada síndrome será clave para consensuar la clasificación de variantes, lo que permitirá maximizar la utilidad clínica de los estudios genéticos. Estos consorcios serán fundamentales para ir incorporando las nuevas evidencias que vayan emergiendo en un campo en continua evolución dada la progresiva diseminación de la genómica en la medicina.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración de Conxi Lázaro, Lidia Feliubadaló y Maribel González-Acosta en la revisión crítica de este capítulo.

## REFERENCIAS

- 1 Eccles DM, Mitchell G, Monteiro AN, Schmutzler R, Couch FJ, Spurdle AB et al. BRCA1 and BRCA2 genetic testing-pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance. *Annals of Oncology* 2015; 26: 2057-2065.
- 2 Thompson BA, Spurdle AB, Plazzer JP, Greenblatt MS, Akagi K, Al-Mulla F et al. Application of a 5-tiered scheme for standardized classification of 2,360 unique mismatch repair gene variants in the InSiGHT locus-specific database. *Nature Genetics* 2014; 46: 107-115
- 3 Jarvik GP and Browning B. Consideration of Cosegregation in the Pathogenicity Classification of Genomic Variants. *American Journal of Human Genetics* 2016; 98: 1077-1081.
- 4 Nykamp K, Anderson M, Powers M, Garcia J, Herrera B, Ho YY et al. Sherlock: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria. *Genetics in Medicine* 2017; 19: 1105-1117.
- 5 Alexandrov LB and Stratton MR. Mutational signatures: the patterns of somatic mutations hidden in cancer genomes. *Current Opinion in Genetics & Development* 2014; 24:52-60.
- 6 Moles-Fernandez A, Duran-Lozano L, Montalban G, Bonache S, Lopez-Perolio I, Menendez M et al. Computational Tools for Splicing Defect Prediction in Breast/Ovarian Cancer Genes: How Efficient Are They at Predicting RNA Alterations? *Frontiers in Genetics* 2018; 9: 366.
- 7 Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine* 2015; 17: 405-424.
- 8 Houdayer C, Caux-Moncoutier V, Krieger S, Barrois M, Bonnet F, Bourdon V et al. Guidelines for splicing analysis in molecular diagnosis derived from a set of 327 combined in silico/in vitro studies on BRCA1 and BRCA2 variants. *Human Mutation* 2012; 33: 1228-1238.
- 9 Thusberg J, Olatubosun A and Vihinen M. Performance of mutation pathogenicity prediction methods on missense variants. *Human Mutation* 2011; 32: 358-368.
- 10 Heinen CD and Rasmussen LJ. Determining the functional significance of mismatch repair gene missense variants using biochemical and cellular assays. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2012; 10: 9.
- 11 Borràs E, Pineda M, Cadiñanos J, Del Valle J, Brieger A, Hinrichsen I et al. Refining the role of PMS2 in Lynch syndrome: germline mutational analysis improved by comprehensive assessment of variants. *Journal of Medical Genetics* 2013; 50: 552-563.
- 12 Gaildrat P, Killian A, Martins A, Tournier I, Frebourg T, and Tosi M. Use of splicing reporter minigene assay to evaluate the effect on splicing of unclassified genetic variants. *Methods in Molecular Biology* 2010; 653: 249-257.
- 13 Jhuraney A, Velkova A, Johnson RC, Kessing B, Carvalho RS, Whiley P et al. BRCA1 Circos: a visualisation resource for functional analysis of missense variants. *Journal of Medical Genetics* 2014; 52: 224-230.

- 14 Hinrichsen I, Brieger A, Trojan J, Zeuzem S, Nilbert M, and Plotz G. Expression Defect Size among Unclassified MLH1 Variants Determines Pathogenicity in Lynch Syndrome Diagnosis. *Clinical Cancer Research* 2013; 19: 2432-2441.
- 15 D'Agostino VG, Minoprio A, Torreri P, Marinoni I, Bossa C, Petrucci TC et al. Functional analysis of MUTYH mutated proteins associated with familial adenomatous polyposis DNA Repair 2010; 9: 700-707.
- 16 Esteban-Jurado C, Gimenez-Zaragoza D, Munoz J, Franch-Exposito S, Alvarez-Barona M, Ocana T et al. POLE and POLD1 screening in 155 patients with multiple polyps and early-onset colorectal cancer *Oncotarget* 2017; 8: 26732-26743.
- 17 Starita LM, Ahituv N, Dunham MJ, Kitzman JO, Roth FP, Seelig G et al. Variant Interpretation: Functional Assays to the Rescue. *American Journal of Human Genetics* 2017; 101: 315-325.
- 18 Plon SE, Cooper HP, Parks B, Dhar SU, Kelly PA, Weinberg AD et al. Genetic testing and cancer risk management recommendations by physicians for at-risk relatives. *Genetics in Medicine* 2008; 13: 148-154.
- 19 Lindor MN, Guidugli L, Wang X, Vallee MP, Monteiro AN, Tavtigian S et al. A review of a multifactorial probability-based model for classification of BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance (VUS) *Human Mutation* 2012; 33: 8-21.
- 20 Thompson BA, Goldgar DE, Paterson C, Clendenning M, Walters R, Arnold S et al. A multifactorial likelihood model for MMR gene variant classification incorporating probabilities based on sequence bioinformatics and tumor characteristics: a report from the Colon Cancer Family Registry. *Human Mutation* 2013; 34:200-209.
- 21 Findlay GM, Daza RM, Martin B, Zhang MD, Leith AP, Gasperini M et al. Accurate classification of BRCA1 variants with saturation genome editing *Nature* 2018; 562: 217-222.
- 22 Drost J, van Boxtel R, Blokzijl F, Mizutani T, Sasaki N, Sasselli V et al. Use of CRISPR-modified human stem cell organoids to study the origin of mutational signatures in cancer. *Science* 2017; 358: 234-238.
- 23 Lee DF, Su J, Kim HS, Chang B, Papatsenko D, Zhao R et al. Modeling familial cancer with induced pluripotent stem cells. *Cell* 2015; 161: 240-254.

An abstract graphic design featuring a dark brown background with a complex, glowing orange circuit board pattern. The pattern consists of numerous thin, interconnected lines and small circular nodes, resembling a network or a genetic map. The lines are primarily vertical and horizontal, with some diagonal segments, creating a sense of depth and connectivity. The overall aesthetic is modern and technological.

## MÓDULO II

---

# PRINCIPIOS DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO

# EL CONSEJO GENÉTICO COMO PROCESO Y LA COMUNICACIÓN



## **Dr. Luís Robles Díaz.**

Coordinador de la Unidad de Cáncer Familiar.  
Servicio de Oncología Médica. Hospital  
Universitario Doce de Octubre. Madrid.  
E-mail: [luis.robles@salud.madrid.org](mailto:luis.robles@salud.madrid.org)

## **Dr. Enrique Lastra Aras.**

Unidad de Consejo Genético. Servicio Oncología  
Médica. Especialista de referencia en Consejo  
Genético para Castilla y León (Este). Hospital  
Universitario de Burgos. Burgos.  
E-mail: [elastra@hubu.es](mailto:elastra@hubu.es)

*«El conocimiento genético tiene poder solo si ambos, el clínico y el paciente, están preparados para avanzar más allá de un resultado, hacia una acción, incluso si eso simplemente significa vivir bien con lo que conocemos<sup>1</sup>».*

Shekinah N.C. Elmore,  
M.D., Harvard Radiation Oncology Program,  
Boston, portadora de síndrome de Li-Fraumeni

## **1.- INTRODUCCIÓN.**

El proceso de Consejo Genético (CG) necesita adaptarse continuamente al creciente conocimiento biológico del tumor, y de la predisposición a cáncer, derivado de los avances científicos y tecnológicos; así como al progresivo desarrollo clínico de medidas de prevención y tratamiento. Detrás de los datos genéticos y clínicos, el proceso de CG debe avanzar hacia formas más precisas, y también sensibles, de asimilar esta información, que ayuden al paciente a saber cómo vivir con un síndrome hereditario o con un riesgo incrementado de cáncer. En el presente capítulo ubicaremos los principios del CG como proceso asistencial, dentro de un marco de permanente progreso científico y de diferentes modelos de asesoramiento, destacando la comunicación como herramienta principal del CG.



## **2.- PROCESO DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER HEREDITARIO.**

### **2.1.- Definición.**

El CG en cáncer hereditario es un proceso que ayuda a entender la contribución genética en la aparición de cáncer, y que facilita la adaptación a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares que conlleva esta predisposición genética<sup>2</sup>.

El tiempo asistencial en CG no está prefijado; el proceso puede iniciarse en diferentes momentos de la vida según el síndrome, el tumor y el paciente; extenderse cuanto sea necesario, con la frecuencia de consultas precisa para cumplir con su finalidad y trascender generaciones.

La dinámica del CG como proceso requiere habitualmente varias visitas clínicas. En una etapa previa, es necesario seleccionar dentro de la población aquellas familias con algún dato de sospecha de síndrome hereditario de cáncer. La primera consulta se centra en revisar y verificar la información médica de la familia, abordar aspectos psicológicos y sociales, informar sobre cómo establecer con precisión el riesgo personal y familiar de cáncer, valorar la indicación de un estudio molecular y anticipar su manejo clínico (interpretación y comunicación de resultados, medidas de control de riesgo de cáncer). Las consultas sucesivas tratan de fijar el riesgo personal de cáncer, comunicar estrategias de prevención y tratamiento, mantener el soporte psicológico necesario y, además, orientar el proceso al resto de la familia.

### **2.2.- La comunicación en el proceso de consejo genético.**

Transmitir y compartir información, asegurarse de una correcta recepción y percepción de la misma, para utilidad del individuo, la pareja y su familia, constituyen la comunicación indispensable en el proceso de CG.

En el ámbito terapéutico del cáncer, los marcadores moleculares de pronóstico y predictivos, definen una evolución y determinan tratamientos, lo que lleva a una comunicación habitualmente directiva. Sin embargo; en el proceso de CG, dentro de un contexto de penetrancia genética y riesgos incompletos, con diferentes estrategias de prevención, no inocuas, con sus ventajas e inconvenientes donde aparecen diversas expectativas y valores vitales propios de cada paciente, la comunicación ha de ser no directiva. Ante la demanda de posicionamiento clínico, el profesional implicado en el proceso de CG no puede tomar opciones por el paciente, sino favorecer una decisión libre a través de una correcta comunicación. Infundir confianza en este ejercicio de libertad reduce el coste de oportunidad asociado a todo proceso de toma de decisiones.

Conocer las motivaciones para iniciar un proceso de CG, abordar conceptos genéticos y clínicos y presentarlos de forma inteligible para individuos con diferente bagaje cultural, medir el impacto psicológico y emocional, evaluar necesidad de soporte, acondicionar la información para una correcta percepción, plantear diferentes opciones clínicas, ayudar a tomar decisiones, facilitar vivir sin certezas plenas, explorar las relaciones inter-familiares, contener nuestras reacciones y sentimientos (contratransferencia)... no son tareas sencillas. Adquirir habilidades y técnicas de comunicación mejora su desempeño.

En un escenario científico con abundancia de datos genéticos y clínicos, tendemos a un proceso de CG orientado al contenido, en detrimento de un CG orientado hacia las emociones,

con valor terapéutico en sí mismo. Entre las habilidades de comunicación, debemos favorecer la expresión de preocupaciones por parte del paciente, establecer una relación empática y facilitar la información que sea solicitada. Dar espacio a la reciprocidad permite conocer cuál es el mejor canal para hacer llegar bien el mensaje. Diferentes técnicas pueden contribuir en este sentido: escucha activa, alternancia de preguntas abiertas y cerradas, silencios para descarga emocional, verbalizar aquello que facilite sobrellevar situaciones complicadas, comprobar el estado anímico, y ofrecer soporte así como aportar estrategias para afrontamiento de dificultades.

### **2.3.- Situación actual y nuevos retos.**

En nuestro país, el CG está regulado legalmente<sup>3</sup> para garantizar al paciente un desarrollo adecuado del proceso: la indicación del estudio genético, la información previa, el consentimiento informado, la confidencialidad, protección, acceso y preservación de los datos genéticos. La ley de Investigación Biomédica también plantea exigencias al profesional que realiza el CG con requisitos de idoneidad tanto para el personal como para los centros donde se lleva a cabo. La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) ha creado una acreditación que marca un estándar de calidad para los médicos especialistas que realizan CG, buscando la excelencia en la atención de pacientes y familias. Previamente, SEOM había establecido unas recomendaciones sobre estructura, funcionamiento y recursos para Unidades de Consejo Genético (UCG) eficientes<sup>4</sup>. Estos hitos pueden considerarse el marco de referencia para el CG en cáncer en nuestro sistema de salud.

Los rápidos y numerosos avances en el conocimiento biológico de la predisposición hereditaria al cáncer, en el desarrollo clínico de tratamientos y medidas de reducción de riesgo específicas, han hecho que surjan nuevos desafíos para el proceso de CG. La adaptación a los mismos, respetando las garantías establecidas, constituye una oportunidad para la correcta evolución del proceso de CG. Los modelos asistenciales en el sistema sanitario también precisan una renovación apropiada en la misma línea.

Marcadores moleculares germinales y somáticos propios de ciertos síndromes de predisposición hereditaria al cáncer han alcanzado ya un valor predictivo para definir tratamientos oncológicos específicos. Por este motivo, el ritmo asistencial del proceso de CG, en algunos casos, se ha sincronizado con el resto de consultas terapéuticas oncológicas para atender esta necesidad. La alternativa de realizar un asesoramiento en las mismas consultas ordinarias de oncología cuando se solicitan los estudios predictivos debe ejercerse cuidadosamente para no amenazar la integridad del proceso, ni poner en peligro las garantías para el paciente.

Las técnicas de Next Generation Sequencing (NGS), acompañadas de potentes algoritmos bioinformáticos, permiten ampliar los estudios a paneles de genes, exoma o genoma completos, generando una cantidad masiva de datos. Este salto cuantitativo y cualitativo ha supuesto una transición desde la genética hacia la genómica.

A pesar de la razonable validez analítica de esta tecnología, implementar su utilidad clínica en cáncer hereditario exige una adaptación correcta del proceso de CG que contemple aspectos éticos, legales y sociales<sup>5,6</sup>.

Por otra parte, muchos tests genómicos directos al consumidor, basados principalmente en su accesibilidad, suponen un peligro si adolecen del necesario ajuste en el proceso de CG.

Las plataformas de análisis multi-gen en línea germinal con tecnología NGS plantean nuevos retos muy importantes como la realización de un asesoramiento pre-test que cubra los aspectos fundamentales del estudio y debe acompañarse de un consentimiento informado que lo refleje comprensiblemente; en ocasiones se pretenden resolver estas cuestiones tan importantes simplemente haciendo mención en el consentimiento a aspectos generales de la susceptibilidad hereditaria a cáncer. Cuestiones clave como la interpretación de resultados en genes de moderada penetrancia, o en genes de alta penetrancia no sospechados por el fenotipo familiar, aparte del número de variantes de significado desconocido que aumenta proporcionalmente, deberían ser comentadas y resueltas satisfactoriamente antes de realizar la prueba.

La comunicación en el proceso de CG, como ha ocurrido siempre que se ha utilizado frente a problemas complejos, puede ayudar a salvar estos obstáculos elaborando programas sensibles, orientados al tratamiento de las emociones, para aprender a vivir con la incertidumbre incluso, conjuntamente, clínico y paciente.

### **3.- EVOLUCIÓN DE LAS INDICACIONES PARA CONSEJO GENÉTICO.**

Se ha pasado en las últimas dos décadas de la selección cuidadosa de los individuos y las familias con susceptibilidad hereditaria a cáncer mediante criterios clínicos estrictos que garantizaran un alto rendimiento de los estudios moleculares, a realizar cribado universal molecular en varias patologías que consiguen una gran sensibilidad para detectar individuos con alguna predisposición hereditaria al cáncer.

Esta evolución ha marcado también el perfil de las familias que llegan a las unidades de cáncer familiar. De una gran preocupación por los numerosos casos familiares, hemos pasado a pacientes remitidos por unas peculiaridades somáticas o germinales relacionadas con su tumor que pueden llegar a tener implicaciones para él y sus familiares.

La secuenciación tumoral (somática) con plataformas de NGS identifica pacientes con cáncer metastásico que pueden beneficiarse de ciertos tratamientos dirigidos lo que favorece el desarrollo y la aprobación de nuevos fármacos, habiendo llevado a la primera autorización por la FDA de un panel múltiple de genes con estos objetivos.

Estas plataformas multigen de análisis somático pueden contribuir también a detectar pacientes con predisposición hereditaria a cáncer, con una sensibilidad diagnóstica superior a los criterios clínicos o estrategias universales reconocidas<sup>7,8</sup>. Cuando la cuantificación alélica de una alteración es elevada, y se sitúa entre 30% y 70%, puede reflejar no sólo una proliferación clonal dominante, sino también la posibilidad de una mutación heterocigota germinal<sup>9</sup>. Para esta inferencia del estado mutacional germinal, sobre todo con biopsia sólida, también es recomendable valorar cambios en el número de copias, pureza tumoral, correlación con el porcentaje tumoral, cálculo del estado de pérdida de heterocigosidad (LOH), y frecuencias recogidas en bases de datos germinales y somáticas.

Con futuros avances en esta dirección, la asistencia oncológica diaria puede llegar a imponer derivaciones para la realización de CG de una forma más universal, según los estudios de secuenciación masiva con panel de genes en tejido tumoral solicitados con intención predictiva (figura 1).

El concurso de especialistas en CG dentro de los Comités Moleculares Tumorales (CMT) puede ser importante para la metodología de un posible cribado de alteraciones germinales,

velando por la inclusión de información apropiada en el consentimiento de los estudios, así como por la derivación a las Unidades de Cáncer Familiar para un correcto proceso de CG cuando corresponda.

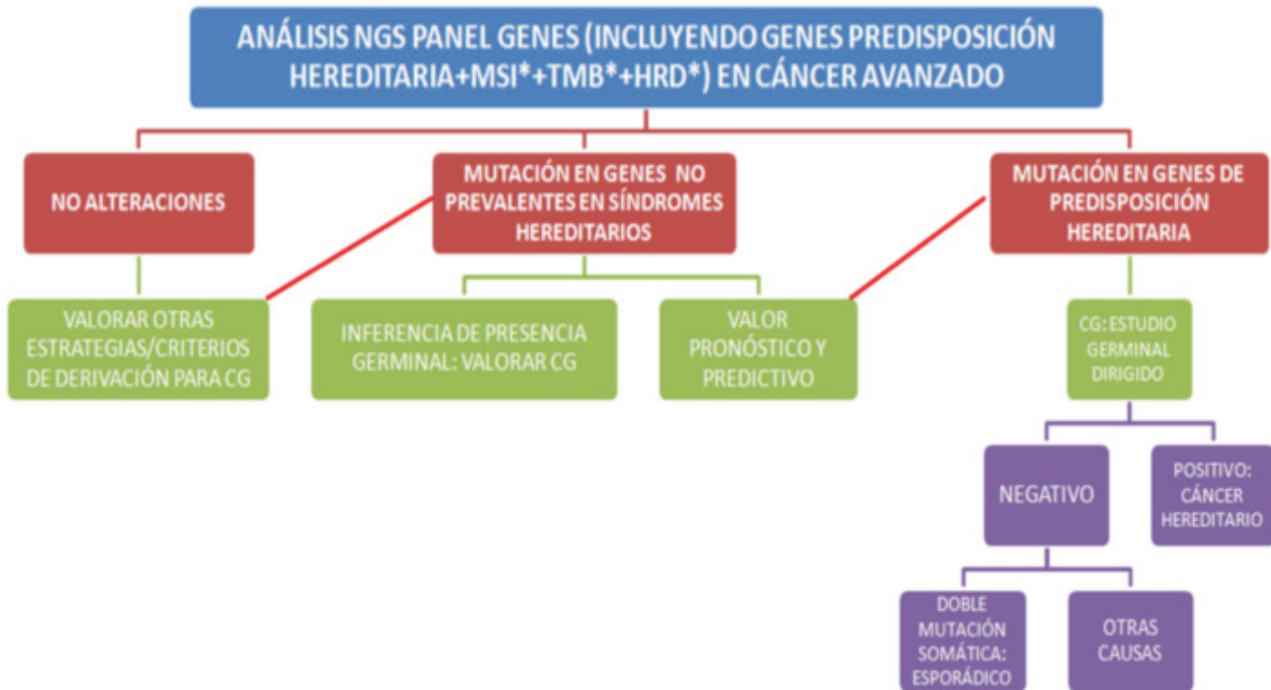


Figura 1. Influencia de las plataformas NGS para cáncer avanzado en el cribado de cáncer hereditario. Los paneles de NGS tumoral, empleados con intención de pronóstico y predictiva, pueden contener genes implicados en predisposición hereditaria a cáncer. Mutaciones en estos genes hacen valorar si se debe iniciar un proceso de CG para estudiar su presencia a nivel germinal por un síndrome hereditario de cáncer. La ausencia de estas alteraciones genómicas en línea germinal podría tener diferentes explicaciones; p. ej., una doble mutación somática diagnosticaría un tumor esporádico. Alteraciones en otros genes, con una inferencia de presencia mutacional germinal, podrían requerir CG para el diagnóstico de cuadros hereditarios menos prevalentes<sup>9</sup>.

\*Algunas plataformas de NGS tumoral están dotadas con herramientas para evaluar MSI, pueden determinar TMB y perfiles genómicos asociados a HRD. La presencia de MSI, alta TMB, o HRD, obliga a ver si en el panel existe alguna alteración genómica responsable y que deba ser estudiada en línea germinal si implica a genes de predisposición hereditaria.

HRD: homologous recombination deficiency (déficit de recombinación homóloga). MSI: microsatellite instability (inestabilidad de microsatélites). NGS: next generation sequencing. TMB: tumor mutation burden (carga mutacional tumoral).

## **4.- MODELOS DE ASESORAMIENTO EN PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA.**

### **4.1.- Contexto de centros académicos-de referencia / equipos multidisciplinares: unidades de cáncer familiar y consultas de cáncer familiar.**

El modelo de Unidad de Cáncer Familiar hospitalaria en un gran centro de referencia se define por un grupo de profesionales con experiencia en el área de la de la susceptibilidad hereditaria al cáncer, que atiende a un volumen importante de casos anualmente, y que actúa coordinadamente con otros especialistas de su institución para poner en práctica las diferentes medidas de diagnóstico molecular, de reducción de riesgo, terapéuticas específicas o de otro tipo, necesarias para una atención integral de calidad.

Es habitual que las Unidades de Cáncer Familiar de centros de referencia den soporte a otros centros de un tamaño y complejidad menor, donde existen Consultas de Cáncer Familiar con un funcionamiento a tiempo parcial, y donde se atienden las situaciones más habituales de susceptibilidad hereditaria de cáncer.

En las Consultas de Cáncer Familiar se lleva a cabo la evaluación inicial y en función de su complejidad, experiencia de sus integrantes, y la disponibilidad de personal especializado de apoyo en el centro para realizar el seguimiento, se puede asumir la valoración y atención integral del caso, o bien la derivación a la Unidad de Cáncer Familiar de referencia.

Dado que el volumen de casos que se atienden anualmente en estas Consultas de Cáncer Familiar es menor que en las unidades de referencia, suele ser recomendable que la evaluación de casos complejos y el seguimiento de individuos de alto riesgo, particularmente los portadores de alteraciones genéticas germinales, se lleve a cabo en la Unidad de Cáncer Familiar de referencia que corresponda.

Una de las características fundamentales de las Unidades de Cáncer Familiar de los centros de referencia debería ser disponer de agendas correctamente dimensionadas para el proceso de comunicación inherente al CG. A diferencia de las consultas ordinarias de Oncología Médica y de otras especialidades médicas, donde es habitual el análisis de unos datos médicos objetivos y la comunicación directiva y rápida de recomendaciones, todo el proceso de CG necesita unos tiempos que no deberían estar por debajo de 45 minutos para una primera visita o para la comunicación de resultados en familias de alto riesgo. En situaciones de riesgo intermedio o poblacional, o en el caso de comunicación de pruebas de cribado, estos tiempos se pueden acortar muy sensiblemente.

En el contexto actual y futuro, donde estudios moleculares somáticos y/o germinales tendrán un interés diagnóstico-predictivo-terapéutico creciente en los pacientes oncológicos, es particularmente importante que las Unidades y Consultas de Cáncer Familiar tomen parte activa en el diseño del modelo de asesoramiento que debe realizarse en las consultas asistenciales ordinarias a la hora de proponer dichos estudios, asegurando procesos de CG con suficientes garantías.

Parece razonable que los casos que dependen de estudios germinales para decisiones terapéuticas, y con una historia familiar de riesgo adicional, sean remitidos a las Unidades o Consultas de Cáncer Familiar con carácter preferente para un asesoramiento reglado. Cumplir un objetivo predictivo, añadido al propio proceso de CG, exige que las Unidades o Consultas de Cáncer Familiar tengan la dotación de recursos, estructura y funcionamiento

adecuados para satisfacer los ritmos asistenciales demandados en el ámbito de la terapéutica.

En situaciones de estudios germinales predictivos aplicados a casos aparentemente esporádicos, podría considerarse tanto un asesoramiento adaptado que cumpla con los requisitos de calidad reglamentariamente establecidos<sup>3</sup> desde la consulta terapéutica, como la derivación preferente a las Unidades o Consultas de Cáncer Familiar.

Los hallazgos de estudios moleculares somáticos, sean realizados con intención de cribado de susceptibilidad hereditaria y/o predictiva-terapéutica, no tienen por qué correlacionarse directamente con alteraciones germinales concretas. En ocasiones, a partir de estos datos se puede inferir una determinada condición hereditaria de predisposición a cáncer lo que permitiría, en un segundo tiempo, la realización de un correcto proceso de CG en Unidades o Consultas de Cáncer Familiar. No obstante; es exigible que al plantear determinados análisis moleculares en el tumor, se valore en las consultas del especialista solicitante la carga familiar, e información sobre la posibilidad de un hallazgo con implicación en susceptibilidad hereditaria familiar, que puedan requerir de entrada una derivación para valoración específica en las Unidades o Consultas de Cáncer Familiar.

#### **4.2.- Modelos desarrollados desde centros no de referencia.**

Existen hospitales del sistema público o privado que no disponen de Consultas de Cáncer Familiar específicas pero sus diferentes especialistas tienen bien identificados a los centros de referencia donde derivar cada una de las patologías oncológicas donde la susceptibilidad hereditaria puede ser importante. En el sistema público, es habitual que dichos hospitales estén asignados a una de las Unidades de Cáncer Familiar de referencia donde canalizar a los pacientes.

La comunicación entre los especialistas referentes y los del centro de referencia, y el establecimiento de criterios de derivación claros, juegan en estos casos un papel importante para garantizar una atención de calidad.

#### **4.3.- Atención primaria en el proceso de asesoramiento.**

La Atención Primaria es un punto clave en cualquier cuestión de salud pública, y no lo es menos en la identificación y el asesoramiento inicial cuando se sospecha una susceptibilidad hereditaria al cáncer.

Sea por un nuevo diagnóstico de cáncer en un paciente que acude a su médico de cabecera o bien porque se consulte por los diagnósticos acontecidos en la familia, cada día es más frecuente que los pacientes lleguen a las Unidades de Cáncer Familiar remitidos desde Atención Primaria.

Los directores de continuidad asistencial son las piezas del sistema sanitario que hacen de puente entre los hospitales y sus respectivas áreas de atención primaria y pueden facilitar un acceso directo. Además favorecerán la comunicación entre los responsables de las Unidades de Cáncer Familiar y los coordinadores de los centros de salud del área sanitaria, para establecer unos criterios de derivación claros y consensuar la información que desde Atención Primaria se puede hacer llegar a la población general sobre este tema.

Siempre es deseable que la persona que deriva a los pacientes a la Unidad de Cáncer Familiar, sea un médico de primaria u otro especialista, les proporcione los elementos mínimos necesarios para que conozcan cuál es el objeto de la consulta y que la expectativa se ajuste lo máximo posible a la realidad. Esta tarea depende de una buena comunicación entre los distintos especialistas responsables de la red sanitaria.

#### **4.4.- Otros modelos/ tests directos al consumidor.**

La falta de regulación específica a la hora de limitar el acceso a estudios genéticos en línea germinal contratados directamente en internet por el usuario, ha introducido desde hace algunos años esta nueva modalidad de “autogestión” de los estudios genéticos que no es apoyada por las principales Sociedades de Genética Humana<sup>10</sup>.

Dentro de los estudios que se pueden contratar en internet en relación con la susceptibilidad hereditaria al cáncer pueden distinguirse dos grandes grupos: los que tratan de delimitar un perfil de riesgo, por encima o por debajo de la media, en una determinada patología (por ejemplo, cáncer de mama) y los que analizan genes de moderada o alta penetrancia asociados con una o varias condiciones hereditarias.

Los primeros se basan en algoritmos que incorporan múltiples variantes polimórficas (SNPs) asociadas a aumento o reducción de riesgo discreto-moderado en el individuo en cuestión. Los resultados de los segundos pueden tener implicaciones clínicas relevantes en términos de riesgo y las decisiones que tomar al respecto.

En ambos casos sería fundamental un asesoramiento experto pre-test sobre los objetivos, limitaciones, ventajas e inconvenientes del estudio en cuestión.

Es un grave error buscar las explicaciones o asesoramiento sólo a posteriori y cuando las dudas que suscita el resultado motivan al individuo a consultar, situación indeseable por definición en el proceso de CG.

En este sentido, es también frecuente una interpretación erróneamente tranquilizadora o incompleta, cuando se realiza por individuos no expertos o por profesionales de la salud no familiarizados con la genética médica.

No debemos olvidar que la Ley de Investigación Biomédica 14/2007<sup>3</sup>, marco legal para la realización de estudios genéticos en nuestro país, no contempla la posibilidad de realizar estudios sin el asesoramiento profesional apropiado.

### **5.- ETAPAS DEL PROCESO DE CONSEJO GENÉTICO.**

#### **5.1.- Antecedentes de la consulta.**

El primer contacto con la persona que consulta en la Unidad de Cáncer Familiar es la presentación de los interlocutores, identificando correctamente a las personas que van a recibir asesoramiento. En este sentido es importante conocer el grado de parentesco o de relación de los acompañantes con el principal consultante para poner en contexto todas las cuestiones y preocupaciones que puedan surgir durante la entrevista.

Posteriormente, es fundamental averiguar el motivo de la consulta y las motivaciones del consultante acerca de ella. Obtendremos claves importantes sobre las que incidir posteriormente durante el asesoramiento como son el nivel de riesgo percibido, estilo de afrontamiento ante dicho riesgo, focalización de la preocupación en uno mismo o en terceros, estado de ánimo inducido por las experiencias previas con la enfermedad...

En ciertas Unidades de Cáncer Familiar el primer contacto con la persona que consulta se establece a través de una entrevista telefónica donde se revisa el motivo de la derivación,

el objetivo de la consulta que tendrá lugar unos días/semanas más tarde, y se revisa la información fundamental sobre los antecedentes familiares. Además de centrar el objeto principal de la consulta, se puede elaborar un primer genograma, y se pueden derivar ventajas importantes como identificar algún familiar directo cuya asistencia a la consulta pudiera ser especialmente importante (p. ej. si es el probando idóneo), insistir en recuperar ciertos informes médicos clave, o adelantar ciertas pruebas de cribado rutinarias para disponer del resultado el día de la consulta (p.ej. cribado inmunohistoquímico).

## 5.2.- La historia familiar.

La elaboración del árbol familiar será muy importante para documentar debidamente los antecedentes personales y familiares que cubran al menos tres generaciones.

La nomenclatura normalizada del árbol genealógico más aceptada es la publicada inicialmente en 1995 por la National Society of Genetic Counsellors actualizada en 2008<sup>11</sup> (figura 2).

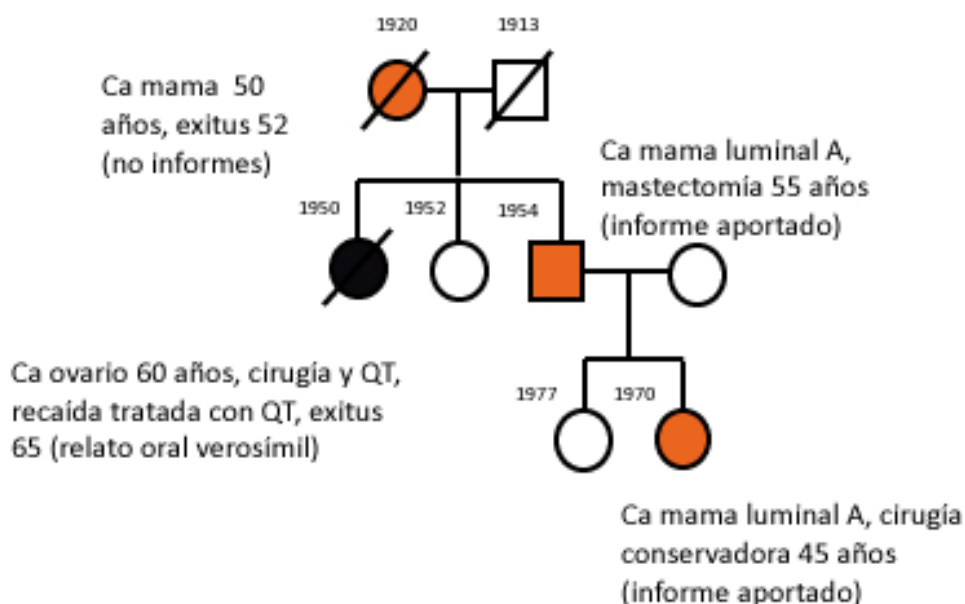


Figura 2. Genograma incluyendo tres generaciones con datos clínicos. QT: quimioterapia.

Emplear una aplicación para genogramas donde se identifique con un código propio a cada familia y que permita actualizar esta información en las visitas sucesivas de cualquier miembro, sin necesidad de volver a recoger datos, es lo más apropiado. Con dicha herramienta también se debería registrar la fecha de nacimiento de los familiares más directos de nuestro probando, lo que nos da una idea exacta de su edad, y por tanto de los riesgos o cuestiones particulares que por razones etarias cada uno pudiera presentar.

Es importante tratar de documentar lo más precisamente los antecedentes oncológicos del probando y del resto de la familia mediante informes médicos. Cuando una prueba documental fundamental falta para la correcta evaluación del riesgo, sería oportuno dar las indicaciones para intentar conseguir una copia incluso, si es necesario, dirigiéndose a los centros sanitarios donde fue atendido el caso problema. Si este hubiera fallecido, la ley da derecho a sus familiares de primer grado para acceder a su información médica<sup>3</sup>. Para ello es necesario que acudan a los servicios de atención al paciente correspondientes, acreditando convenientemente el grado de parentesco.



Cuando definitivamente no se pueden recuperar los informes médicos de un caso clave para la evaluación del riesgo familiar, es muy útil preguntar por los procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos (con o sin cirugía y de qué tipo), en qué institución y momento se llevaron a cabo, así como la supervivencia obtenida posteriormente. Con esta información se pueden descartar algunos supuestos diagnósticos con bastante probabilidad. Por ejemplo, el relato de que una abuela de nuestra probando tuviera un cáncer de ovario tratado con éxito en los años 1960s sólo con cirugía y con una supervivencia posterior de 20 años lo hace muy poco verosímil, al menos un diagnóstico de cáncer epitelial de ovario.

Cuando un diagnóstico se ha documentado fehacientemente, se aconseja dejar constancia de ello en el genograma y/o en la historia clínica para que cualquier persona que vuelva a revisar el caso en el futuro no tenga dudas.

Igualmente, cualquier estudio molecular previamente llevado a cabo en la familia debería anotarse incluyendo la técnica de diagnóstico molecular, el año en que se llevó a cabo, el laboratorio y la notación correcta con nomenclatura actualizada.

### **5.3.- Exploración de la dinámica de las relaciones familiares.**

A través de la recogida de los datos del genograma, con un poco de habilidad se puede llegar a perfilar una visión global de las relaciones familiares.

Detalles como el conocimiento o el desconocimiento de datos médicos o de filiación de familiares próximos puede llevarnos a preguntar qué tipo de barrera de comunicación existe entre esas personas y si de alguna manera puede ser salvable.

Problemas de comunicación entre padres e hijos pueden ocurrir, particularmente si se encuentra una mutación patogénica que confiere un alto riesgo de cáncer. En estos casos la sensación de culpabilidad del padre/madre hacia el hijo puede bloquear el canal de comunicación en un sentido o en otro.

Otros problemas frecuentes de comunicación son disputas familiares o simplemente distanciamiento previo al proceso de asesoramiento. La mediación de terceros familiares que puedan mantener una buena relación con todos los implicados es una de las estrategias que obtiene mejores resultados, re-estableciendo en muchos casos la comunicación. También puede ser útil aconsejar que se traten estos temas en reuniones familiares, donde la presencia física y el ambiente colectivo facilitan abordar estas cuestiones.

La exploración e identificación de distorsiones en la dinámica familiar en la etapa del asesoramiento inicial o pretest permite su análisis y la búsqueda de soluciones con los consultantes. Si esta situación se detecta y se intenta resolver tras una evaluación exhaustiva de riesgo o cuando ya se ha comunicado el resultado de un estudio genético, las dificultades para vencerlo suelen ser mucho mayores.

## 5.4.- Estimación de riesgo de cáncer.

La modulación de la percepción del riesgo asociado a una situación de susceptibilidad hereditaria de cáncer depende de diferentes factores, pero en una posición nuclear están la delimitación de su magnitud y capacidad de la persona que realiza el asesoramiento de transmitirlo de manera comprensible.

En las familias donde encontramos mutaciones germinales con alta penetrancia para cáncer es frecuente la presencia de varios antecedentes oncológicos lo que alerta a sus miembros sobre un nivel elevado de riesgo. No obstante, la introducción de estrategias de cribado molecular germinal universal ante determinados fenotipos (p.ej, BRCA1-2 tras el diagnóstico de cáncer de ovario) exige estar especialmente alerta ante personas que pudieran no tener esa percepción por la ausencia de historia familiar.

Esta cuestión clave de la cuantificación del riesgo debe resolverse por parte del profesional del CG aplicando el modelo probabilístico/ empírico apropiado para después procesar esa información y ser transmitida a nuestro interlocutor en términos comprensibles y aplicables para las alternativas de reducción de riesgo.

Las probabilidades en forma riesgo acumulado a lo largo de la vida suelen ser más sencillas de comprender que las probabilidades en un intervalo de tiempo acotado. Por ejemplo, el riesgo acumulado a lo largo de la vida de un 20% frente al riesgo en los próximos 5 años de la misma enfermedad del 3%. Es cierto, que para alguna toma de decisiones (mastectomía inmediata frente a diferirla 5 años y realizar cribado durante ese intervalo), la probabilidad acotada en dicho período puede ser de utilidad. Es imprescindible poder ofrecer una comparativa de dicha estimación con la situación de riesgo poblacional para facilitar la comprensión sobre la magnitud del problema (riesgo acumulado a lo largo de la vida 20% frente al 10% de la población general, es decir 2 veces más).

Antes de progresar a etapas posteriores del asesoramiento, la comprensión del riesgo es imprescindible. Previo al CG sobre las medidas de reducción de riesgo, deberíamos llegar a encuadrar al individuo y su familia en uno de estos tres escenarios:

- 1- Riesgo poblacional o bajo riesgo: sería el asimilable al de la población general. No implicaría cambios en cuanto a las recomendaciones de estrategias de cribado habituales para la población general.
- 2- Riesgo intermedio o moderado: implicaría un moderado incremento de riesgo con respecto a la población general y, en la mayoría de las ocasiones, adelantar las medidas de cribado unos años con respecto a la población general. En este grupo de familias/individuos, con cierta frecuencia, puede ser recomendable realizar estudios de cribado molecular para detectar un pequeño porcentaje de situaciones de susceptibilidad hereditaria al cáncer con mutación germinal.
- 3- Alto riesgo: riesgo notablemente incrementado con respecto a la población general que hace recomendable estudios moleculares en la mayoría de los casos, y medidas de reducción de riesgo específicas, se halle o no una mutación que lo caracterice.

No todas las familias donde se lleva a cabo un estudio molecular de predisposición hereditaria deben considerarse familias de alto riesgo para el seguimiento post-test. Por ejemplo, en una familia con tres casos de cáncer de mama entre 60-70 años en las que se

ha realizado un estudio de susceptibilidad hereditaria a cáncer de mama no informativo, si aplicamos herramientas de evaluación de riesgo ad hoc (p.ej. BOADICEA) situaríamos a sus descendientes como individuos de riesgo intermedio/moderado de cáncer de mama.

En las familias con test informativo, la mutación patogénica encontrada suele ser el determinante fundamental del riesgo de cáncer, aunque con matizaciones particulares como se mencionará después.

### **5.5.- Elección del probando idóneo para estudios moleculares en la familia.**

Cuando se plantea un estudio molecular para caracterizar mejor el riesgo de una familia, denominamos probando idóneo a la persona de cuyo resultado se pueden sacar las conclusiones más relevantes, y que habitualmente son aplicables para más miembros de la familia. Suele tratarse de aquel miembro de la familia que presenta el fenotipo tumoral más compatible con una predisposición hereditaria.

Es muy importante transmitir durante el CG que la susceptibilidad hereditaria a cáncer implica a toda la familia y que la comunicación fluida entre sus miembros es muy importante para enfrentarse a este problema. Tanto a la hora de compartir información como de solicitar colaboración de alguno de sus miembros para realizar estudios moleculares, obtendremos mejores resultados si desde la primera visita hemos incidido en la importancia de este aspecto.

### **5.6.- Proceso de consentimiento informado.**

El proceso de CG y consentimiento informado tradicional en predisposición hereditaria a cáncer ha tenido que adaptarse a la llegada en los últimos años de los estudios NGS de panel multigen, y de los estudios moleculares a nivel somático con intención predictiva que en ocasiones pueden apuntar incidentalmente a alteraciones germinales.

El asesoramiento pre-test donde se describe el objetivo, posibles resultados y las implicaciones propias y de terceros, sigue siendo fundamental y válido en todo el proceso. Preservando estos conceptos generales, se deben incluir ciertos matices importantes para aplicarlo a las nuevas situaciones descritas (Tabla 1)<sup>12</sup>.

**Tabla 1. Elementos del consentimiento informado y asesoramiento pre-test (modificado de ASCO 2015 policy statement update on genetic and genomic testing for cancer susceptibility)**

<b>Asesoramiento pretest clásico previo a los estudios dirigidos de susceptibilidad hereditaria</b>
1. Información sobre los riesgos asociados a las variantes patogénicas de los genes estudiados
2. Implicaciones de los riesgos asociados a dichas variantes
3. Posibilidad de que un test no sea informativo
4. Mecanismo de transmisión de estos genes e implicaciones de terceros.
5. Consideraciones de estudios genéticos en menores según el caso
6. Estrategias de reducción de riesgo disponibles.
7. Importancia de compartir la información de los resultados con familiares
<b>Asesoramiento pretest en estudios con panel multi-gen en línea germinal:</b>
1. Información sobre grupos de genes que están asociados a una determinada predisposición pues suele ser difícil repasar las implicaciones gen a gen. Los genes de alta penetrancia incluidos sí deberían explicarse por separado y detalladamente. Si se van a estudiar algunos de ellos a pesar de no estar ante un fenotipo o historia familiar sugestivo se debe mencionar
2. Se deben mencionar las posibles implicaciones e incertidumbre que pueden originar los resultados en genes de moderada penetrancia y en los genes de alta penetrancia estudiados no sugeridos por la historia familiar
3. Se debe mencionar que existen altas posibilidades de encontrar VSD (variantes de significado desconocido)
<b>Asesoramiento pretest en el estudio de alteraciones somáticas con posibles hallazgos incidentales que sugieran alteraciones germinales:</b>
1. Discusión de la posibilidad de encontrar alteraciones sugestivas de origen germinal en el estudio somático planteado y posibles riesgos asociados a dichos hallazgos incidentales. Se debe facilitar la posibilidad de declinar conocer dicha información y esta posibilidad debe ser incluida en el consentimiento
2. En caso de que haya posibilidad de encontrar variantes sugestivas de origen germinal debería describirse la metodología por la que se van a estudiar
3. Si la intención es predictiva, se debe informar que el objeto del test no es detectar una alteración hereditaria de predisposición al cáncer, pero que si los hallazgos la sugieren, existe posibilidad de realizar una consulta específica en una Unidad de Cáncer Familiar si fuera necesario.
4. Habría que comentar que los hallazgos incidentales que sugieren una alteración hereditaria podrían llegar a implicar a familiares directos

## 5.7.- El estudio genómico en línea germinal.

Las técnicas de NGS por su capacidad de secuenciación masiva, tiempo de retorno de resultados, y coste, se han impuesto como herramienta de diagnóstico en línea germinal para cáncer hereditario. Para su empleo, debemos asegurarnos de su validación analítica, escogiendo aquella prueba con la profundidad, y cobertura de estudio necesarias, que aseguren la precisión diagnóstica deseada. Para análisis de genes concretos, se mantienen las indicaciones que existían con las metodologías de estudios moleculares convencionales.

En familias seleccionadas, los paneles multigen a nivel germinal se han empleado cuando el síndrome no está claro y diferentes genes podrían explicar el fenotipo. No obstante, interpretar resultados en genes de alta penetrancia no sugeridos claramente por el fenotipo constituye una limitación.

También se han empleado en familias con clara sospecha de un síndrome hereditario de cáncer (p. ej.: síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario) en las que no se encuentra mutación en los genes habitualmente implicados. Los paneles comerciales pueden incluir genes de penetrancia no bien conocida en los que se encuentren mutaciones patogénicas, y el riesgo se deba establecer entonces con cautela, tomando en cuenta la historia de cáncer de estas familias y otros factores. En lo posible, es preferible limitar este tipo de genes en los paneles.

## 5.8.- Comunicación de resultados.

Si finalmente se decide por la opción del estudio molecular en un caso de posible susceptibilidad hereditaria a cáncer, habría que programar una visita de resultados.

Para comunicar el resultado y las implicaciones del mismo en una familia de alto riesgo se suele emplear prácticamente el mismo tiempo que para una primera visita.

Cabe reseñar que si en la primera visita acudieron varias personas subsidiarias de un estudio genético (por ejemplo, varias hijas de una portadora/portador de una alteración germinal *BRCA1*), se debe advertir que a la visita de resultados acudan por separado o en todo caso en pequeños grupos de 2 particularmente bien avenidos. Las explicaciones necesarias para cada persona difieren y requieren además de privacidad un ritmo y cariz de las explicaciones intransferible.

Por otra parte, en las familias del alto riesgo donde observamos que se obtiene un resultado no informativo, es particularmente importante antes de comunicar el mismo repasar las implicaciones de los resultados informativos y no informativos. Muchas veces si no se subraya el hecho de que el resultado no informativo sigue implicando aumento de riesgo y medidas preventivas que poner en marcha, tras la comunicación del mismo puede quedar difuminado e incluso borrado de nuestros interlocutores.

Sintéticamente hemos de recordar los posibles resultados que podemos obtener:

- **Verdadero positivo:** cuando se identifica una mutación patogénica. El resultado es informativo y se interpreta como una mayor predisposición a padecer uno o varios tipos de cáncer en las personas portadoras. Estudiando a otros parientes cercanos al probando podremos clasificar a los individuos de la familia en portadores (personas con riesgo aumentado) y en no portadores (mismo riesgo que la población general).

- **Resultado no informativo o estudio no concluyente:** no se han encontrado alteraciones genéticas reseñables. Si la familia cuenta con importantes antecedentes oncológicos, a pesar de este resultado se estima en ella un incremento del riesgo de cáncer pero no podríamos clasificar a los individuos en los grupos anteriores de riesgo aumentado y riesgo poblacional.
- **Variante genética de significado incierto o de efecto biológico desconocido:** cuando se encuentra una variante genética o mutación de efecto desconocido; no se puede excluir que pudiera tener una relación con la enfermedad pero, a efectos prácticos, estas familias se suelen considerar como si el resultado obtenido fuera no concluyente o no informativo. Las variantes genéticas actualmente se clasifican según una escala de potencial patogenicidad desde 1 (no patogénico, equivalente a polimorfismo) a 5 (patogénica)<sup>13</sup>. Las variantes de significado desconocido más habituales serían las de clase 3.

Si se lleva a cabo un estudio genético en línea germinal en una familia de alto riesgo donde previamente habíamos obtenido una mutación patogénica, los estudios en parientes próximos tienen interpretaciones más sencillas:

- **En caso de que la mutación no se detecte en el individuo estudiado:** se trata de un verdadero negativo. Se interpreta que el individuo no es portador de dicha mutación y, por lo tanto, si no concurren otros factores, no tiene riesgo aumentado de padecer cáncer sino que su riesgo es similar al de la población general.
- **En caso de que la mutación se detecte en el individuo estudiado:** se trata de un verdadero positivo. El individuo presenta el incremento del riesgo de cáncer que corresponda a los portadores del síndrome del que estamos hablando. Además, si el mecanismo de herencia es autosómico dominante podría transmitir esta mutación a priori al 50% de sus descendientes.

## 5.9.- Elaboración de estrategias de reducción de riesgo.

Tras estimar correctamente el riesgo del individuo o la familia, ya sea ayudados con el resultado de un estudio molecular o sin él, debemos hacer el planteamiento de las distintas opciones de reducción de riesgo.

Es importante matizar que dichas medidas no sólo deben ser apropiadas y actualizadas para la condición hereditaria sino también para cada uno de los individuos de la familia y sus circunstancias particulares.

En este sentido es fundamental haber registrado previamente las motivaciones y experiencias previas de nuestro consultante para entender mejor sus preferencias o reticencias sobre ellas.

Tras la comunicación de resultados de estudios genéticos, particularmente en casos de estudios informativos sobre condiciones hereditarias de alto riesgo, es frecuente que la persona quede bloqueada con capacidad limitada para la comprensión y la toma de decisiones sobre alternativas que se le plantean. En esos casos, es preferible concertar una cita unas semanas después para retomar el asesoramiento.

Una estrategia de reducción de riesgo que se debe mencionar en los síndromes hereditarios

asociados a mutaciones germinales claramente patogénicas, que tienen alta penetrancia o consecuencias potencialmente graves, es la opción de la planificación de la descendencia mediante fecundación in vitro (FIV) y diagnóstico genético preimplantacional.

Nuestra Ley de Reproducción Humana Asistida 14/2006 incorpora en su artículo 12 que las enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz, y no susceptibles de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, podrían beneficiarse de este abordaje.

Es importante que el asesoramiento sobre estas cuestiones se lleve a cabo en centros con experiencia en el procedimiento y los trámites necesarios

### **5.10.- La continuidad asistencial en las familias de alto riesgo con las unidades de consejo genético.**

Las familias de riesgo alto de cáncer, ya sean o no portadoras de una mutación germinal, suelen estar sometidas a una serie de controles en unidades especializadas de por vida.

El registro sistematizado de sus datos permitirá transmitirles periódicamente las actualizaciones tanto en los avances de caracterización molecular, como en las medidas o modificadores de su riesgo, o bien en las nuevas estrategias de reducción de riesgo, o nuevos tratamientos. Esta conexión es clave para una atención de calidad y progresar en el conocimiento de este tipo de situaciones.

Es recomendable incluir en un apartado al final de los informes de las unidades de cáncer familiar un recordatorio para que, las familias de riesgo moderado o alto con nuevos diagnósticos oncológicos de una esfera de interés (mismo tipo de tumor dominante en la familia o relacionados), comuniquen el nuevo diagnóstico a su unidad de cáncer familiar de referencia para revisar las recomendaciones dadas.

## **6.- EL ESTUDIO DE PREDISPOSICION HEREDITARIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.**

En principio estaría recomendado realizar un estudio de susceptibilidad hereditaria en niños o adolescentes cuando la condición que pretendiéramos identificar tuviera como consecuencia el inicio de controles médicos específicos que les pudiera beneficiar en caso de demostrarse portadores. Cuando la utilidad del estudio es clara en la edad pediátrica y el niño cuenta con más de 10-12 años, se recomienda incluirle plenamente en el asesoramiento y la toma de decisiones.

## **7.- ALGUNAS CUESTIONES DE INTERÉS A VALORAR EN LAS VISITAS POSTERIORES AL ANÁLISIS GENÓMICO.**

La interpretación clínica del estudio genómico para susceptibilidad a cáncer con panel múltiple de genes depende de la precisión en la selección y valoración de las alteraciones encontradas. Aún así, el 11% de las variantes pueden tener discrepancias sobre su patogenicidad según los diferentes laboratorios que las reportan, lo que puede condicionar un manejo clínico distinto de los pacientes y las familias<sup>14</sup>. El laboratorio que informa de las alteraciones genómicas debe ofrecer garantías de calidad, y contribuir al esfuerzo para estandarizar una clasificación correcta.

A pesar de intentar reducir la conflictividad en la interpretación, y de catalogar correctamente las alteraciones, muchas variantes quedan clasificadas como variantes de significado desconocido. El incremento en el número de variantes de significado desconocido es una constante en los análisis genómicos con paneles de genes. Además de los esfuerzos por aclarar sus significado clínico, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) exige que sean todas recogidas en bases de datos electrónicas actualizadas frecuentemente<sup>15</sup>. Es recomendable el registro de sus portadores, trazando el seguimiento de los resultados clínicos, compartiendo toda esta información por la comunidad científica internacional.

Cuando se producen resultados no informativos, conviene asegurarse que el probando no sea una fenocopia (paciente con cáncer esporádico, no portador de una mutación patogénica existente en la familia), o que concurren diferentes factores de riesgo, y hay que valorar si puede haber otro probando ideal en quien realizar el estudio. También es aconsejable considerar si se ha empleado la tecnología de estudio adecuada y si procede la ampliación del análisis a otros genes de predisposición. Se debe promover la investigación en familias no informativas que nos ayude a establecer el riesgo de cáncer y su manejo clínico.

En ocasiones, no se dispone de probando vivo con cáncer en la familia para iniciar el análisis genómico. Si existe una probabilidad alta de mutación germinal, preocupación de la familia y posibilidad de beneficio de CG en sus componentes, se puede considerar, de forma excepcional, el estudio en familiares sanos de primer grado. La ausencia de mutación deletérea constituiría un resultado indeterminado. Si se decidiera realizar estudios moleculares en las neoplasias de la familia con intención diagnóstica, es recomendable que sea valorado por un especialista en el manejo de estas situaciones.

En los resultados verdaderos positivos, la valoración de riesgo se basa en la penetrancia y en estudios específicos prospectivos, pero éstos son más escasos y, en ocasiones, con resultados variables entre ellos. Las cohortes prospectivas de portadores pueden pertenecer a familias con elevada agregación de cáncer, por lo que el riesgo podría estar influido por factores modificadores. Cuando se detectan familias con predisposición hereditaria sin alta carga tumoral, el riesgo debido a la mutación genética puede cifrarse por estudios realizados en población con cáncer no seleccionada.

El planteamiento sincrónico o secuencial de medidas terapéuticas loco-regionales y profilácticas, precisa también de una correcta estimación de riesgo de segundas neoplasias, así como del riesgo de recidiva del tumor previo.

## 8.- CONCLUSIONES

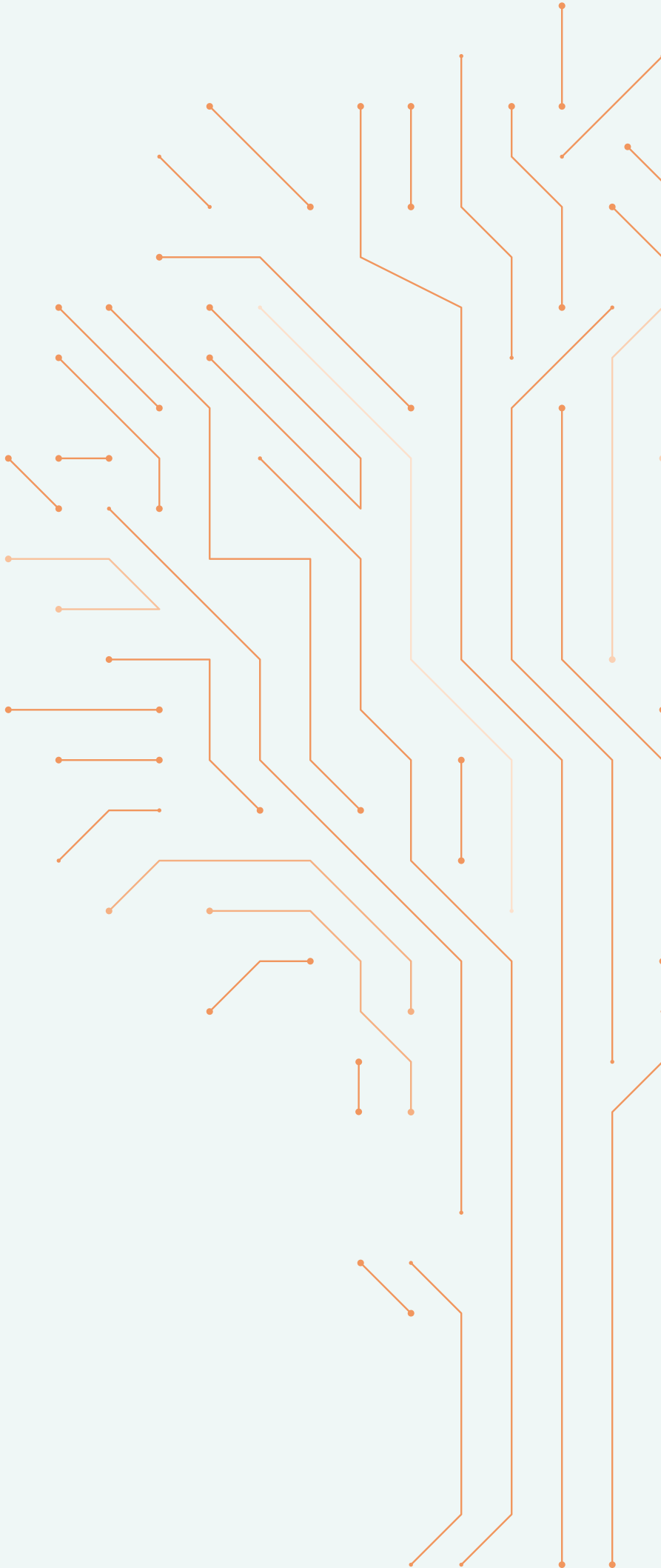
El proceso de comunicación en CG de Cáncer Hereditario implica a las personas vulnerables en sus dimensión individual y familiar tanto como a los profesionales sanitarios que las atienden. La organización de una red multidisciplinar con vocación de continuidad que permita compilar, organizar y descifrar los datos clínicos y moleculares generados continuamente es fundamental para una asistencia de calidad y un progreso del conocimiento en esta área.



## 9.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Elmore SNC. P53 and Me. N Engl J Med 2018; 378(21): 1962-1963. DOI: 10.1056/NEJMp1803542.
2. National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force, Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. J Genet Couns 2006; 15(2): 77-83. DOI: 10.1007/s10897-005-9014-3.
3. Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica. BOE número 159, páginas 28826-28848. Documento BOE-A-2007-12945. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-12945>.
4. Lastra-Aras E, Robles-Díaz L, Guillén-Ponce C, Alba E, Cruz JJ. SEOM recommendations on the structure and operation of hereditary cancer genetic counseling units (HCGCUs). Clin Transl Oncol 2013; 15(1): 20-5. DOI: 10.1007/s12094-012-0920-1. PMID: 22911548.
5. Domchek SM, Bradbury A, Garber JE, Offit K, Robson ME. Multiplex genetic testing for cancer susceptibility: out on the high wire without a net? J Clin Oncol 2013; 31(10):1267-1270. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.9403. PMID: 23460708.
6. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N Engl J Med 2015; 372(23):2243-2257. DOI: 10.1056/NEJMs1501341. PMID: 26014596.
7. Mandelker D, Zhang L, Kemel Y, Stadler ZK, Joseph V, Zehir A et al. Mutation Detection in Patients With Advanced Cancer by Universal Sequencing of Cancer-Related Genes in Tumor and Normal DNA vs Guideline-Based Germline Testing. JAMA 2017; 318(9):825-835. DOI:10.1001/jama.2017.11137.
8. Hampel H, Pearlman R, Beightol M, Zhao W, Jones D, Frankel WL et al; Ohio Colorectal Cancer Prevention Initiative Study Group. Assessment of Tumor Sequencing as a Replacement for Lynch Syndrome Screening and Current Molecular Tests for Patients With Colorectal Cancer. JAMA Oncol 2018; 4(6):806-813. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0104.
9. Singh AP, Cheng H, Guo X, Levy B, Halmos B. Circulating tumor DNA in non-small-cell lung cancer: a primer for the clinician. JCO Precision Oncology 2017; 1:1-13. DOI: 10.1200/PO.17.00054 JCO Precision Oncology.
10. Genetics in Healthcare Practice | ASHG [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.ashg.org/policy/healthcare.shtml>.
11. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns 2008;17(5):424-433.
- 12.- Robson ME, Bradbury AR, Arun B, Domchek SM, Ford JM, Hampel HL, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. J Clin Oncol 2015;33(31):3660-3667.

13. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic tests results. *Hum Mutat.* 2008; 29(11): 1282-1291.
14. Balmaña J, Digiovanni L, Gaddam P, Walsh MF, Joseph V, Stadler ZK et al. Conflicting Interpretation of Genetic Variants and Cancer Risk by Commercial Laboratories as Assessed by the Prospective Registry of Multiplex Testing. *J Clin Oncol* 2016; 34(34): 4071-4078. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.4316. PMID: 27621404.
15. Wentzensen N, Wacholder S. From differences in means between cases and controls to risk stratification: A business plan for biomarker development. *Cancer Discov* 2013; 3(2): 148-157. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0196. PMID: 23299199.



# ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES



## **Pilar Nicolás Jiménez.**

Cátedra de Derecho y Genoma Humano/  
Departamento de Derecho Público.  
Facultad de Derecho. Universidad del País Vasco.  
Investigadora Doctora Permanente.  
E-mail: [mariapilar.nicolas@ehu.es](mailto:mariapilar.nicolas@ehu.es)

## **INTRODUCCIÓN**

En las dos últimas décadas el diagnóstico genético se ha desarrollado cuantitativa y cualitativamente de una forma muy notable en España, y para un futuro cercano se plantean numerosos retos y también oportunidades<sup>1,2</sup>. Desde los años noventa algunos juristas y filósofos han contribuido en nuestro país a la identificación de los conflictos y a la propuesta de soluciones alrededor de esta práctica<sup>3-5</sup>. La regulación de esta materia ha evolucionado con la contribución de distintos actores en diferentes niveles de actuación (nacional e internacional; legislativo, político y profesional). En las siguientes páginas se describirán los principios sobre los que se basa el marco normativo y las reglas concretas que se han articulado para hacer frente a las singularidades que plantea la realización de análisis genéticos, con la finalidad de garantizar los derechos y la seguridad de los involucrados en el proceso de consejo genético.

## LAS CARACTERÍSTICAS SINGULARES DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO

La gestión clínica de los datos genéticos está sujeta a unas reglas específicas en relación con las más generales aplicables al tratamiento de los datos de salud de los pacientes. Esta singularidad se debe a unas características particulares, que se han reconocido como tales a nivel internacional. El artículo 4 de la Declaración Internacional de la UNESCO sobre los datos genéticos humanos, del año 2003, las recoge en estos términos:

- a) Los datos genéticos humanos son singulares porque:
  - i) pueden indicar predisposiciones genéticas de los individuos;
  - ii) pueden tener para la familia, comprendida la descendencia, y a veces para todo el grupo al que pertenezca la persona en cuestión, consecuencias importantes que se perpetúen durante generaciones;
  - iii) pueden contener información cuya relevancia no se conozca necesariamente en el momento de extraer las muestras biológicas;
  - iv) pueden ser importantes desde el punto de vista cultural para las personas o los grupos.
- b) Se debería prestar la debida atención al carácter sensible de los datos genéticos humanos e instituir un nivel de protección adecuado de esos datos y de las muestras biológicas”.

Es cierto que el excepcionalismo genético, que propugnaba la distinción entre datos genéticos y datos de salud y reclamaba un estatus distinto para ambas categorías, es una corriente hoy superada en general<sup>6-8</sup>. No obstante, la constatación de dilemas específicos en la gestión de la información genética, derivados de las características antes citadas, justifican la necesidad de concretar una proyección del régimen más general del tratamiento de datos de salud<sup>9-11</sup> y contemplar los datos genéticos como una subcategoría con entidad propia.

Esta subcategoría se refiere a la «información sobre las características hereditarias de las personas, obtenida por análisis de ácidos nucleicos u otros análisis científicos» (artículo 2.i de la Declaración Internacional de la UNESCO sobre los datos genéticos humanos), descripción recogida por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, en su artículo 3 j, y que delimita su objeto de regulación. Se debe tener en cuenta, por otra parte, que la 14/2007, igual que la Declaración de la Unesco y el Protocolo al Convenio de Biomedicina relativo a análisis genéticos clínicos, de 2008, contempla diferentes formas de acceso a esa información que quedan abarcadas por el término “análisis genético”. El análisis genético no se limita a pruebas “directas” sino que también abarca las “indirectas” para acceder a la información genética<sup>10</sup>. Esto significa que, si de una prueba se deduce la heredabilidad de una condición, sin que sean precisas otras posteriores para ratificarlo, debe ser considerada un análisis genético a efectos jurídicos y se le debe aplicar el correspondiente régimen jurídico (este es el criterio que establece el Informe Explicativo al Protocolo Adicional al Convenio de Biomedicina del Consejo de Europa, relativo a los análisis genéticos clínicos, párrafo 35).

A efectos de las particularidades de la gestión clínica de la información genética, las dos características más relevantes, puesto que de ellas se derivan los principales retos en el tratamiento de esta información, son su capacidad predictiva y su heredabilidad. Así,

los debates más intensos y estudios más profusos en relación con el tratamiento de la información genética se han referido y todavía se refieren a su dimensión familiar, al derecho a la ignorancia y a la potencial estigmatización de las personas motivada por la predisposición genética a padecer enfermedades. Más recientemente, y debido a la disponibilidad de nuevas técnicas, más precisas y asequibles, se han abierto nuevas líneas de discusión relativas, por ejemplo, a la aplicación clínica de pruebas de secuenciación masiva<sup>12</sup>, a la regulación de la práctica de análisis de manera directa al consumidor<sup>13-15</sup>, al intercambio internacional de datos genéticos<sup>16</sup>, o a la constitución de redes supranacionales con designación de centros de referencia para diagnóstico y tratamiento<sup>17</sup>.

## MARCO NORMATIVO DEL TRATAMIENTO DE DATOS GENÉTICOS CON FINES DE SALUD

Desde los años noventa se ha incrementado la preocupación por regular la obtención y utilización de la información genética en general y la que se gestiona en el contexto clínico en particular. Esta inquietud se ha reflejado en una respuesta tanto en el nivel nacional como internacional, y desde diferentes instancias, profesionales, administrativas e incluso judiciales.

En 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. También la UNESCO aprobó en el año 2003 la Declaración Internacional sobre Datos Genéticos Humanos donde se aborda la recogida, tratamiento, utilización y conservación de los datos genéticos y proteómicos humanos. La Declaración define qué se entiende por datos genéticos, proteómicos y muestras biológicas, y con qué finalidades pueden ser tratadas y conservadas, con preceptos que han inspirado legislaciones nacionales, como la española, que luego se analizará. El consentimiento informado es uno de los puntos centrales de la Declaración, que lo configura como requisito indispensable para la obtención de los datos, su utilización y su conservación. Se recoge además el derecho a no ser informado de los resultados de los análisis.

El Consejo de Europa ha sido una institución muy activa en la redacción de recomendaciones y otros instrumentos relativos a la genética. Destaca el Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa, en vigor en España desde el año 2000, que contiene un capítulo dedicado al "Genoma Humano" donde se prevén limitaciones para la realización de análisis genéticos: "Sólo podrán hacerse pruebas predictivas de enfermedades genéticas o que permitan identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad, o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica y con un asesoramiento genético apropiado" (artículo 12). En 2008 se adoptó un Protocolo Adicional sobre análisis genéticos clínicos con previsiones más desarrolladas, que giran en torno al eje de la necesidad de que los análisis genéticos con fines de salud sólo se realicen en un contexto de consejo genético de calidad. Estos textos son legalmente vinculantes para los países que los integren en sus ordenamientos jurídicos. Son interesantes también las numerosas Recomendaciones que ha publicado esta institución, como la Recomendación CM/Rec(2016)6 sobre investigación con material biológico de origen humano, y otros materiales divulgativos elaborados, como el folleto informativo sobre análisis genéticos clínicos<sup>18</sup>.

En el marco de la Unión Europea, es importante destacar que la Carta de Derechos Fundamentales, del año 2000, incluyó la prohibición específica de discriminación por razones genéticas (artículo 21). En el año 2005, la Comisión presentó las 25 Recomendaciones sobre las Repercusiones Éticas, Jurídicas y Sociales de los Test Genéticos<sup>19</sup>. En este documento se insiste en la importancia del respeto a la autonomía de los sujetos, al derecho a no saber y a la confidencialidad de la información; en la necesidad de informar sobre la responsabilidad de las personas que se someten a los análisis en relación con sus familiares; en la obligación de garantizar la igualdad de acceso a la asistencia sanitaria así como el control de las muestras biológicas de origen humano y el de los datos en investigación.

Más recientemente se ha aprobado una nueva normativa sobre protección de datos (Reglamento 2016/679, General de Datos, ya mencionado) que incorpora como objeto específico de protección los datos genéticos y las muestras biológicas humanas. También se ha aprobado el Reglamento (UE) 2017/746, sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro, cuyo artículo cuatro se refiere “Información genética, asesoramiento y consentimiento informado”<sup>20</sup>.

Igualmente, en el marco internacional o supranacional, se han ocupado de este asunto otras importantes instituciones, como la OECDE, que publicó en el año 2007 una Directrices para garantizar la calidad de los estudios genéticos moleculares, de diciembre de 2007<sup>21</sup>.

En España, la Constitución incluye elementos, explícitos o implícitos, en los cuales el asesoramiento y la información genética pueden ser enmarcados<sup>22</sup>. El tratamiento de la información genética incide en varios derechos fundamentales, tales como el derecho a la intimidad, a la autodeterminación informativa, al libre desarrollo de la personalidad, a la integridad y a la no discriminación y en el principio de respeto a la dignidad humana (dignidad entendida a nivel individual y también colectivo).

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 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. La Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, prevé la atención a los pacientes y familiares en el área de genética en el Sistema Nacional de Salud (artículo único, apartado 5.3.10.1) y describe las indicaciones específicas.

En el año 2007 se publicó la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (LIB), que en su Título V regula los “análisis genéticos, muestras biológicas y biobancos”, referidos, los primeros, tanto al ámbito de la investigación como al asistencial, al contrario de lo que ocurre con la regulación de las muestras y los de biobancos, que se refiere sólo a su utilización con fines de investigación biomédica. A pesar de su título y su objeto de regulación (cuestiones relativas a la investigación biomédica), la incursión en el contexto clínico se justificó en el preámbulo en los siguientes términos: “[...] por razones de coherencia sustantiva y sistemática y en atención a los importantes derechos de las personas que pueden hallarse implicados en este tipo de análisis, esta Ley no podía renunciar a establecer el marco jurídico en el que ha de situarse la realización de análisis genéticos con cualquier finalidad, incluida la diagnóstica”.

La LIB ha concretado y ha dado efectividad a los principios ya recogidos en otros textos internacionales, proyectando y, en ocasiones adaptando, algunas de las normas más generales que ya existían en nuestro ordenamiento jurídico a este marco específico; además, se introducen definiciones novedosas y relevantes, como la de análisis genético, dato genético de carácter personal, muestra biológica o biobanco.

Los principios rectores establecidos en el título V la LIB se refieren a la accesibilidad y equidad; al respeto a los principios de protección de datos; a la gratuidad de todo el proceso de obtención y utilización de muestras y datos; y a la calidad de los datos, así como a la pertinencia de su utilización, puesto que sólo en el ámbito asistencial o de la investigación biomédica se podrán realizar análisis genéticos. Es importante subrayar que los análisis genéticos siempre se tienen que llevar a cabo en el marco de un proceso, el consejo genético, definido como el “procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. Tiene lugar tanto antes como después de una prueba o cribados genéticos e incluso en ausencia de los mismos” (artículo 3 e de la LIB).

Estos principios se plasman, primero, en la exigencia de que antes de la obtención, utilización, almacenamiento o cesión de los datos, el sujeto deba consentir por escrito y después de haber recibido información sobre el significado y consecuencias del análisis (artículos 47, 48 y 55); segundo, en la posibilidad de ejercicio del derecho a no saber (artículo 49); tercero, en la obligación de confidencialidad para los profesionales incluso frente a familiares (artículos 50 y 51); cuarto, en la exigencia de calidad en la realización de los análisis (artículos 55, 56 y 57); y, quinto, en la regulación de los programas de cribado genético (artículo 54).

Queda todavía por regular el régimen de almacenamiento de las muestras en el exclusivo ámbito asistencial, a las que, por analogía, parece procedente aplicar el de la historia clínica. En tanto la utilización de este material se refiera a fines de investigación, aunque sea de manera secundaria o residual, será de aplicación lo dispuesto en los capítulos III y IV del Título V de la LIB. Para la utilización de datos clínicos con aquellos fines, se aplicará lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Para terminar este apartado, viene al caso recordar la labor que están llevando a cabo en España instituciones profesionales entre las que destacan la SEOM (con la Sección de Cáncer Familiar y Hereditario) y la Asociación Española de Genética Humana, involucradas activamente en el objetivo de que las pruebas genéticas se practiquen en condiciones que garanticen la protección de los pacientes y ciudadanos en general. Su aportación en la detección de riesgos o conflictos, en la redacción de la normativa y su difusión, y en tareas didácticas, es imprescindible.

## **OBTENCIÓN, ARCHIVO, UTILIZACIÓN Y CESIÓN DE LA INFORMACIÓN EN EL PROCESO DE CONSEJO GENÉTICO**

El titular de los datos genéticos, quien ostenta derechos sobre ellos, es el sujeto fuente de la muestra. En el plano jurídico la familia no se constituye en una suerte de “paciente colectivo” con potestad sobre los datos que se obtengan en el proceso asistencial, que sí puede adquirir una dimensión supraindividual. Nuestro ordenamiento jurídico reconoce al paciente (individuo) la facultad exclusiva de decisión sobre sus datos como manifestación de



su derecho a la intimidad (reserva) y a la autodeterminación informativa (control). La normativa general sobre derechos de los pacientes (Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica –LAP–) y la LIB se basan en esta concepción, que también se manifiesta en el Reglamento General de protección de datos (los datos genéticos, sobre el que el titular ostenta capacidad de control, son los obtenidos “del análisis de una muestra biológica *de tal persona*” (artículo 4.13).

Este punto de partida no significa que los intereses de terceros queden desatendidos en la regulación de la práctica de los análisis genéticos en el contexto asistencial: si bien los familiares del paciente no son titulares de la información, lo cierto es que eventualmente la pueden compartir (cosa que no se sabe con certeza hasta que se les realicen a ellos los correspondientes análisis), y este hecho se tiene en cuenta en la articulación de soluciones de ciertos conflictos que pudieran surgir, pero sin que se justifique el reconocimiento de un correspondiente derecho sobre la información. Por ejemplo, cuando el titular opta por no conocer los resultados de un análisis, pero estos pueden ser relevantes para la salud de sus familiares, se articulan mecanismos para hacerles llegar a estos la información. Es el derecho a la protección de la salud y a la integridad física, y no el derecho de acceso a los propios datos, el título jurídico que justifica la comunicación de la información en estos casos<sup>23</sup>.

Este planteamiento general y fundamental se proyecta en la regulación de todo el proceso de consejo genético en los términos que se describen a continuación.

## LA REALIZACIÓN DEL ANÁLISIS GENÉTICO

Si bien, en general, no es preciso el consentimiento del interesado para la obtención de datos relativos a la salud con fines de diagnóstico clínico (artículo 9.2 h del Reglamento General de Protección de Datos), en el caso de datos genéticos la LIB dispone que el consentimiento por escrito es siempre necesario (art. 45.d de la LIB). Para que este consentimiento sea válido es preciso que se emita de forma libre, inequívoca, específica e informada, por una persona capaz o por su representante autorizado (art. 48.1 de la LIB).

Antes de emitir el consentimiento, el paciente debe recibir información sobre los siguientes aspectos: 1. Finalidad del análisis genético para el cual consiente. 2. Lugar de realización del análisis. 3. Previsión sobre el destino de la muestra: destrucción, almacenamiento con fines asistenciales o almacenamiento con fines de investigación. En el último caso se solicitará el consentimiento correspondiente. 4. Personas que tendrán acceso a los resultados de los análisis cuando aquellos no vayan a ser sometidos a procedimientos de disociación o de anonimización. 5. Derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas. 6. Advertencia sobre la posibilidad de hallazgos inesperados y su posible trascendencia para el sujeto, así como sobre la facultad de este de tomar una posición en relación con recibir su comunicación. 7. Advertencia de la implicación que puede tener para sus familiares la información que se llegue a obtener y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquellos. 8. Compromiso de suministrar consejo genético, una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis (artículos 47 y 48 de la LIB). A esto se debe añadir lo dispuesto en la normativa relativa a protección de datos sobre responsable del fichero, delegado de protección de datos o derecho de acceso<sup>23,24</sup>.

En otro orden de cosas, como se dijo, el análisis genético sólo se puede llevar a cabo en condiciones que garanticen la calidad de los resultados y la adecuada atención al paciente, también en la fase previa a la realización del análisis (artículos 56 y 57 de la LIB).

## LA TRANSMISIÓN DE LA INFORMACIÓN Y EL DERECHO A NO SABER

El deber de informar del resultado de los análisis se refiere a datos científicamente validados y que puedan tener relevancia para la salud del sujeto (entendida en sentido amplio) o la de sus familiares, sin perjuicio del derecho de acceso a cualquier resultado, que requiere una solicitud específica posterior por parte del sujeto.

Este deber tiene por objeto los datos genéticos con relevancia para la salud, que ha de ser valorada en términos de gravedad, posibilidades de tratamiento presente o futuro, repercusión en la toma de decisiones reproductivas o de otro tipo, etc. El objeto de este derecho abarca la información que se busca (lo que no plantea problema puesto que es la finalidad de la prueba) y la que no se busca pero se sabe que se va a encontrar (hallazgos secundarios) e incluso la que se encuentra inesperadamente (hallazgos inesperados)<sup>23</sup>. Los hallazgos inesperados son información sobrevenida, no buscada, ni esperada, dentro del objetivo inicial del análisis genético, pero que puede aportar datos relevantes para el sujeto fuente. La mayor dificultad en la gestión de los hallazgos inesperados, que eventualmente se presenta en diferentes pruebas médicas, tiene un especial interés en el contexto de los análisis genéticos. Es una cuestión que preocupa y a la que cada vez se presta más atención<sup>25</sup>.

Como se dijo, el ordenamiento jurídico reconoce el derecho del sujeto a controlar la información que le concierne, así como a tomar decisiones libremente en el contexto sanitario. Por esta razón, se debe respetar su decisión en relación con la comunicación o no de esta información ("El sujeto fuente será informado de los datos genéticos de carácter personal que se obtengan del análisis genético según los términos en que manifestó su voluntad, sin perjuicio del derecho de acceso reconocido en la legislación sobre protección de datos de carácter personal, que podrá suponer la revocación de la previa manifestación de voluntad libre otorgada. 2. Cuando el sujeto fuente haya ejercido el derecho a no ser informado de los resultados de un análisis genético sólo se suministrará la información que sea necesaria para el seguimiento del tratamiento prescrito por el médico y aceptado por el paciente". Artículo 49.1 de la LIB).

## ARCHIVO DE LA INFORMACIÓN CLÍNICA

Como información relativa al proceso asistencial, el resultado de los análisis genéticos y el resto de la documentación generada en el proceso de consejo genético deberá ser archivada en la historia clínica que, como se sabe, es un instrumento fundamental para la adecuada asistencia al paciente (capítulo V de la LAP).

La historia, según señala la LAP, comprende el conjunto de los documentos relativos a los procesos asistenciales *de cada paciente* (artículo 14), es decir, es un archivo referido a un único sujeto que, a su vez, ostenta derechos sobre el mismo, ya que comprende datos de carácter personal de los que es titular. En este sentido, el artículo 51.1 de la LIB señala que, en el caso de análisis genéticos a varios miembros de la familia, los resultados se *archivaran* y comunicaran a cada uno de ellos de forma individualizada.

Esto no significa que en la historia clínica de un paciente se deba omitir cualquier información de terceros que pueda facilitar el diagnóstico o tener otras repercusiones para su salud. Así, podrían establecerse conexiones entre historias de familiares que acuden juntos a una consulta de consejo genético o podría también archivar la documentación relativa al diagnóstico familiar. Además, pueden elaborarse historias familiares para uso profesional con documentación que luego se traslade en las individuales de cada uno de los pacientes. En estos casos es importante tener en cuenta que, si los datos revelan información de terceros, el paciente no tendrá derecho de acceso a los mismos sin consentimiento de sus titulares. Como advierte el artículo 18 de la LAP “el derecho al acceso del paciente a la documentación de la historia clínica no puede ejercitarse en perjuicio del derecho de terceras personas a la confidencialidad de los datos que constan en ella recogidos en interés terapéutico del paciente (...)”.

En cuanto al periodo durante el cual se deben archivar los datos generados en el proceso de consejo genético, puede alargarse más allá del previsto con carácter general para el resto de documentación clínica y se puede extender indefinidamente a tenor de lo previsto en el artículo 52 de la LIB: “1. Los datos genéticos de carácter personal se conservarán durante un período mínimo de cinco años desde la fecha en que fueron obtenidos, transcurrido el cual el interesado podrá solicitar su cancelación. 2. Si no mediase solicitud del interesado, los datos se conservarán durante el plazo que sea necesario para preservar la salud de la persona de quien proceden o de terceros relacionados con ella”.

## REVELACIÓN DE INFORMACIÓN GENÉTICA A FAMILIARES

La LIB prevé el deber de secreto para los profesionales sanitarios en relación con la información genética (artículos 45 b; 50 y 51). Ahora bien, como se mencionó más arriba, el interés de los familiares en relación en esta información a efectos de protección de la salud (también reproductiva), se tiene presente en la regulación del proceso de consejo genético. Por eso, el sujeto debe ser advertido, antes de la realización del análisis, de la implicación que puede tener para sus familiares la información que se llegue a obtener y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos (artículo 48 de la LIB). Esta advertencia supone que, si bien la voluntad del paciente debe ser respetada, el profesional ejercerá una labor didáctica que ayude a comprender la trascendencia de su decisión y las ventajas o inconvenientes que pueda tener. Más allá de esta advertencia, el profesional no tiene un deber de informar a familiares eventualmente afectados, pero sí de

confidencialidad y también de garantizar que el paciente ha comprendido la importancia de su decisión. Es más, la obligación de secreto únicamente se podrá romper en casos excepcionales justificados por la necesidad de revelar la información para evitar un daño grave en la salud del familiar. La LIB no contempla expresamente este supuesto, pero se corresponde con las reglas generales aplicables al deber de secreto médico.

Por otra parte, si el paciente optó por ignorar los resultados del análisis, es obvio que no podrá comunicarlo a sus familiares. En este caso, al contrario de lo que se acaba de explicar, se deberán establecer mecanismos para hacer llegar estos resultados a los familiares eventualmente afectados: “Cuando el sujeto fuente haya ejercido el derecho a no ser informado de los resultados de un análisis genético sólo se suministrará la información que sea necesaria para el seguimiento del tratamiento prescrito por el médico y aceptado por el paciente. Cuando esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, se podrá informar a los afectados o a su representante legalmente autorizado. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades” (artículo 49.2 de la LIB). El paciente debería conocer esta posibilidad.

## **ANÁLISIS GENÉTICOS A MENORES DE EDAD**

Como regla general se puede afirmar que “el paciente participará en la medida de lo posible en la toma de decisiones a lo largo del proceso sanitario” (art. 9.5 de la LAP). Por consiguiente, el paciente menor es quien debe ser informado y consentir en relación con las actuaciones en el ámbito sanitario cuando su grado de madurez lo permita. Se entiende que cuando se han cumplido dieciséis años se reúnen ya las condiciones de madurez necesarias a estos efectos. Por debajo de esa edad, el médico implicará al menor en la información y en la toma de decisiones en función de la apreciación de su madurez. No obstante, cuando se trate de una actuación de grave riesgo y a criterio del facultativo, los padres serán informados y su opinión será tomada en cuenta para la toma de la decisión correspondiente. En esta línea, por la trascendencia de la información genética, la LIB prevé que cuando se lleve a cabo un estudio genético familiar los datos que resulten de los análisis de los menores de edad sean comunicados a sus tutores o representantes legales (art. 51.2 de la LIB).

En cuanto a la indicación de los análisis en menores, la LIB no establece nada al respecto. El artículo 8 de la Declaración Internacional sobre datos genéticos de la UNESCO advierte que sólo será éticamente aceptable, por regla general, practicar pruebas o cribados genéticos a los menores de edad o los adultos incapacitados para dar su consentimiento cuando de ahí se sigan consecuencias importantes para la salud de la persona y cuando ello responda a su interés superior. En un sentido parecido, el Protocolo al Convenio de Biomedicina del Consejo de Europa, relativo a análisis genéticos en el ámbito sanitario, señala que cuando un menor no tenga capacidad para consentir por sí mismo a un análisis genético, éste sólo debería llevarse a cabo cuando de no hacerse se pudiera derivar un perjuicio para la salud o bienestar del menor (artículo 10). No obstante, el artículo 13 de este protocolo, prevé, por vía de excepción, la posibilidad de realizar análisis en menores cuando sea imprescindible llevarlos a cabo para beneficio de sus familiares.

Este asunto se ha desarrollado en la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento

para su actualización. Esta disposición señala que: “En el caso de menores, el estudio genético presintomático en enfermedades que aparecen en la edad adulta deberá diferirse hasta que la persona tenga la madurez y competencia necesaria para comprender la naturaleza e implicaciones de su decisión, salvo que existan medidas preventivas eficaces aplicables en la infancia. En enfermedades que aparecen en la infancia y que pueden ser prevenidas o tratadas adecuadamente se deberá realizar lo más cercano posible a la fecha en la que se deben iniciar dichas medidas preventivas y/o terapéuticas [...] El estudio genético de portadores “no se realizará hasta que el menor alcance la madurez y competencia necesarias para comprender la naturaleza de su decisión y sus implicaciones y sea, a su vez, capaz de dar su consentimiento”.

Debido al riesgo de aparición de hallazgos inesperados, es muy recomendable restringir el uso de NGS (Next Generation Sequencing) en menores con finalidades diagnósticas o de investigación no predictivas y focalizar en lo posible el análisis de variantes o genes relacionados con la patología usando los filtros adecuados<sup>23</sup>.

## CONSEJO GENÉTICO Y REPRODUCCIÓN

La relevancia de los análisis genéticos en la toma de decisiones relativas a la reproducción es un tema con importantes implicaciones éticas y jurídicas<sup>26</sup>.

La LIB no contiene una regulación específica sobre las implicaciones particulares de los análisis genéticos preconceptivos, como procedimiento para tomar decisiones relativas a la reproducción. Se enmarcan en los requisitos generales del consejo genético (artículo 55): se deberá transmitir la información relativa a la trascendencia del diagnóstico y a las alternativas sobre las que el sujeto puede optar, incluida, por tanto, la posibilidad de acudir a procesos de reproducción asistida. En todo caso, la información debe transmitirse de manera adecuada e inteligible y respetando el criterio de la persona interesada. Por otra parte, está prevista como finalidad del cribado genético, la detección de riesgos para la salud del participante o su descendencia, con la finalidad de tratar la enfermedad u ofrecer el acceso a medidas preventivas; de manera que podrían establecerse, si estuvieran indicados y autorizados (artículo 55), programas de cribado genético en el ámbito del diagnóstico preconceptivo.

En cuanto al análisis genético preimplantacional y prenatal, el artículo 48.4. de la LIB dispone que “La realización de análisis genéticos sobre preembriones in vivo y sobre embriones y fetos en el útero requerirá el consentimiento escrito de la mujer gestante”. Si se trata de preembriones in vitro habrá que estar a lo dispuesto en la Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida.

Según el artículo 12 de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, son finalidades de este diagnóstico la detección de “enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectados para su transferencia” y “la detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión”. Pero, además, este diagnóstico puede llevarse a cabo con otra finalidad si es que es autorizado en el caso concreto, por la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso”. Es decir, no queda descartada la posibilidad de diagnóstico preconceptivo de mutaciones relativas a susceptibilidades, o a enfermedades no graves, o de aparición tardía, o para determinar la posibilidad de una eventual donación de células a tercero.

Por lo que se refiere al diagnóstico prenatal, de preembrión o feto en el útero, sólo podrán llevarse a cabo intervenciones “cuando tengan un propósito diagnóstico o terapéutico en su propio interés, sin perjuicio de lo previsto legalmente sobre la interrupción voluntaria del embarazo (artículo 30 de la LIB). La propia Ley de Reproducción Asistida (14/2006.) prevé como uno de sus objetivos el empleo de estas técnicas para la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético (artículo 1.1b). Estas indicaciones están recogidas también en la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, referida más arriba.

## **UTILIZACIÓN DE MUESTRAS Y DATOS CLÍNICOS CON FINES DE INVESTIGACIÓN**

Los capítulos III y IV del Título V de la LIB establecen el régimen de obtención, utilización, almacenamiento y cesión de muestras y biobancos con fines de investigación biomédica, pero, salvo alguna previsión muy particular, no se refieren al régimen de las muestras “exclusivamente asistenciales”, a las que, parece, habrá de aplicarse, por analogía, el régimen previsto para la historia clínica. La LIB ha sido desarrollada en esta línea por el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

Esta regulación se aplicará a las muestras que se obtengan directamente para investigación pero también a las que se utilicen con este propósito, aunque su obtención hubiera estado motivada por una necesidad asistencial.

En ambos casos, será preciso un consentimiento expreso y escrito del sujeto en relación con este uso (aunque el artículo 58 de la LIB admite excepciones), precedido de una información que el RD 1716/2011 detalla en el artículo 23:

- a) Descripción del proyecto de investigación en el que se vaya a utilizar la muestra o de las investigaciones o líneas de investigación para las cuales consiente.
- b) Identidad de la persona responsable de la investigación, en su caso.
- c) Indicación de que la muestra donada sólo pueda ser utilizada en el ámbito de las finalidades indicadas en el apartado 2 del artículo 22.
- d) Indicación de que el biobanco y la persona responsable de la colección o proyecto de investigación tendrán a disposición del donante toda la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilice la muestra y de que el comité de ética externo del biobanco o el Comité de Ética de la Investigación que evaluó el proyecto de investigación decidirán en qué casos será imprescindible que se envíe la información de manera individualizada.
- e) Beneficios esperados del proyecto de investigación o del biobanco.
- f) Posibles inconvenientes vinculados con la donación y obtención de la muestra, incluida la posibilidad de ponerse en contacto con el sujeto fuente con el fin de recabar datos o muestras adicionales, proporcionarle la información prevista en el párrafo i) u otros motivos justificados, para lo que podrá solicitársele información sobre el modo de hacerlo, así como su facultad de tomar una posición al efecto.

- g) Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación. En el caso de que estos extremos se desconozcan en el momento, se establecerá el compromiso de informar sobre ello en cuanto se conozcan.
- h) Indicación de que la muestra o parte de ella y los datos clínicos asociados o que se asocien en el futuro a la misma serán custodiados y en su caso cedidos a terceros con fines de investigación biomédica en los términos previstos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, y en este real decreto.
- i) Posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud o la de sus familiares, derivada de los análisis genéticos que se realicen sobre su muestra biológica, así como sobre su facultad de tomar una decisión en relación con su comunicación
- j) Mecanismos para garantizar la confidencialidad de la información obtenida, indicando la identidad de las personas que vayan a tener acceso a los datos de carácter personal del sujeto fuente respecto a los cuales no se haya previsto someter a procesos de anonimización.
- k) Derecho de revocación del consentimiento, total o parcial, a ejercer en cualquier momento, y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.
- l) Posibilidad de incluir alguna restricción sobre el uso de sus muestras.
- m) Renuncia a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados o potenciales beneficios que puedan derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo con la muestra que cede para investigación. No obstante, y sin perjuicio de lo establecido en el artículo 7 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, podrá fijarse una compensación económica por las molestias físicas, los gastos y otros inconvenientes que puedan derivarse de la toma de la muestra.
- n) En el caso de almacenamiento de muestras de menores de edad, garantía de acceso a la información indicada en el artículo 32 sobre la muestra por el sujeto fuente cuando éste alcance la mayoría de edad.
- o) Que, de producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras, todo ello sin perjuicio de la información que deba recibir por escrito el sujeto fuente antes de otorgar su consentimiento para la obtención y utilización de la muestra.
- p) En caso de muestras utilizadas en proyectos de investigación concretos, y en el caso de colecciones para fines de investigación biomédica conservadas fuera del ámbito organizativo de un biobanco, la opción escogida por el sujeto fuente entre las posibles como destino de la muestra al finalizar el proyecto o la investigación.

3. Cuando las muestras vayan a ser anonimizadas, sólo se deberá aportar la información mencionada en los párrafos a), b), c), e) y f)”.

Existe también la posibilidad de utilizar muestras de pacientes fallecidos, para lo cual se aplicará lo previsto en el artículo 26 de este Real Decreto: será preciso averiguar si existió en vida alguna manifestación de voluntad al respecto para lo que se consultará el registro de instrucciones previas y, en ausencia de éstas, se consultará a los familiares mas próximos del fallecido y a los profesionales que le atendieron en el centro sanitario. Si no se constata oposición, la legislación abre la posibilidad de utilización del material. Por otra parte, las personas vinculadas al sujeto fallecido por razones familiares o análogas podrán solicitar, justificando la concurrencia de un interés relevante, la cancelación de los datos o la anonimización de las muestras<sup>(27)</sup>.

La reciente aprobación de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDyGDD) ha concretado las previsiones del RGPD en relación con el tratamiento de datos con fines de investigación científica.

El nuevo marco normativo se ubica en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad (LGS), a cuyo Título VI se añade un nuevo Capítulo II relativo al “Tratamiento de datos de la investigación en salud” (Disposición final quinta de la LOPDyGDD).

Interesa especialmente para el tema que aquí se está abordando, lo previsto en relación con la reutilización para investigación biomédica de datos que hubieran sido obtenidos con otro propósito (por ejemplo, asistencial).

De acuerdo con la Disposición Adicional decimoséptima de la LOPDyGDD, que recoge el contenido de aquel nuevo Capítulo II de la LGS, se considera lícito el uso de datos personales seudonimizados con fines de investigación biomédica siempre que: se proceda a la “separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realicen la seudonimización y conserven la información que posibilite la reidentificación”; “exista un compromiso expreso de confidencialidad y de no realizar ninguna actividad de reidentificación” por parte de los investigadores; y “se adopten medidas de seguridad específicas para evitar la reidentificación y el acceso de terceros no autorizados”. Está previsto que se pueda reidentificar a los sujetos “en origen” si fuera necesario para “garantizar una adecuada asistencia sanitaria”.

Para evitar contradicciones entre este nuevo régimen y el establecido en la LAP sobre el uso de la historia clínica, se reforma su artículo 16 que, ahora, incluye una remisión a la LOPDyGDD.

**Este trabajo se ha realizado con el apoyo del proyecto de investigación “Functional and Clinical Impact of Genomic Analysis in CLL” cofinanciado por el Instituto de Salud Carlos III y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).**



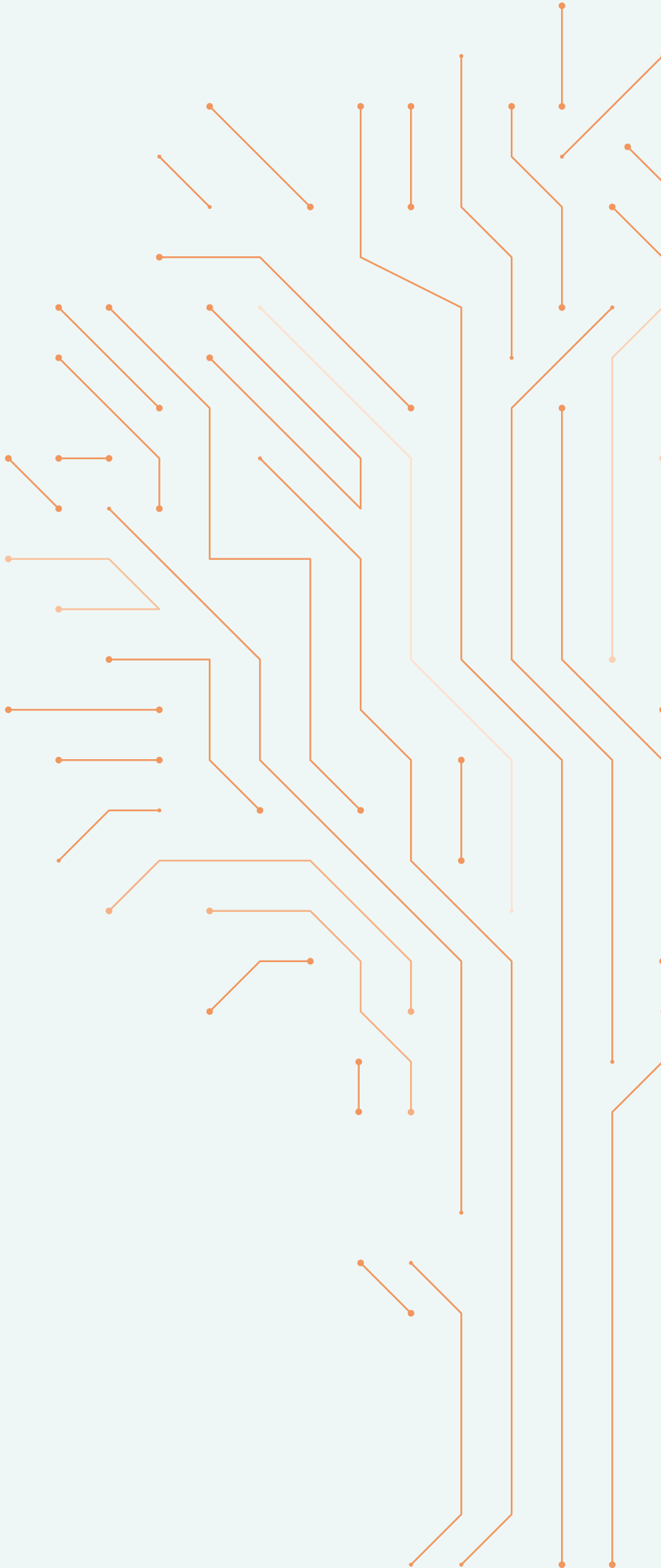
## BIBLIOGRAFÍA

1. Pampols T, Ramos F, Lapunzina, P et al. A view on clinical genetics and genomics in Spain: of challenges and opportunities. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2016; 4(4): 376–391.
2. Romeo Casabona C, Nicolás P, De Miguel, I. La medicina personalizada de precisión Retos éticos y necesidades normativas en la actividad asistencial (en prensa).
3. Gafo J (ed) *Bis Consejo genético: aspectos biomédicos e implicaciones éticas*. Madrid: Universidad Pontificia de Comillas, 1994.
4. Emaldi, A. *El consejo genético y sus implicaciones jurídicas*. Granada: Comares, 2001.
5. Romeo Casabona C. Aspectos jurídicos del consejo genético. *Revista de Derecho y Genoma Humano/Law and the Human Genome Review*. 1994; 1: 153-178
6. Green MJ, Botkin JR. "Genetic exceptionalism" in medicine: clarifying the differences between genetic and nongenetic tests. *Ann Intern Med*; 2003; 138: 571-575, 2003.
7. Suster SM. The allure and peril of genetics exceptionalism: do we need special genetics legislation?. *Wash Univ Law Q*. 2001; 79:669-748,.
8. Annas GJ. The limits of state laws to protect genetic information. *N Engl J Med*. 2001; 345:385-388.
9. Abellán, F. Los análisis genéticos dentro de la Ley de Investigación Biomédica, *Revista de la Escuela de Medicina Legal*. 2009; Mayo: 22-42
10. Nicolás, P. Dato genético. En: Romeo Casabona CM, dir. *Enciclopedia de Bioderecho y Bioética*. Granada: Comares, 2011; 525-537. <https://enciclopedia-bioderecho.com/voces/92>.
11. Brunet, J. Aspectos éticos y legales del asesoramiento genético en cáncer. *Psicooncología*. 2005; 2, (2-3):243-260
12. Ayuso C, Millán JM, Mancheño M, Dal-Ré R. Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. *Eur J Hum Genet*. 2013 Oct;21(10):1054-9. doi: 10.1038/ejhg.2012.297.
13. Romeo Malanda, S. Análisis genéticos directos al consumidor: su régimen jurídico en el ordenamiento jurídico español y propuestas de actuación. En Carlos Romeo ed. *Hacia una nueva medicina. Consejo genético*. Granada: Comares, 2013; 153-177
14. L. Kalokairinou L, Howard HC, Slokenberga S, Fisher E, Flatscher-Thöni M, Hartlev M et al. Legislation of direct-to-consumer genetic testing in Europe: a fragmented regulatory landscape. *J Community Genet*. 2018; 9(2):117-132. doi: 10.1007/s12687-017-0344-2.
15. Asociación Española de Genética humana. Documento de posicionamiento de la Junta Directiva y la Comisión de Ética de la AEGH sobre las pruebas genéticas de acceso directo por los consumidores (Direct-to-consumer genetic testing o DTC). 2017. <http://www.aegh.org/wp-content/uploads/2015/07/DTC-brief-220615.pdf>.

16. Global Alliance for Genomics and Health. Framework for Responsible Sharing of Genomic and Health-Related Data. 2014. <https://www.ga4gh.org/docs/ga4ghtoolkit/rsgh/Framework-Spanish-translation.pdf>
17. Den Exter A, ed. Cross-border health care and European Union law. Rotterdam: Erasmus University Press 2018. [https://www.eaptc.net/Legal-Papers/HC\\_EU\\_Law.pdf](https://www.eaptc.net/Legal-Papers/HC_EU_Law.pdf).
18. <https://www.coe.int/en/web/bioethics/information-brochure-on-genetic-tests-for-health-purposes>.
19. 25 Recomendaciones sobre las Repercusiones Éticas, Jurídicas y Sociales de los Test Genéticos. <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/53d84d00-5153-498e-9492-47f1fcae5d27/language-en>
20. Nicolas P, Pampols T. Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y el Consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro . Pruebas genéticas, crítica y comparación con la normativa española. En M<sup>a</sup> Concepción Martín Arribas, coord. Libro de Ponencias y Comunicaciones del V Congreso ANCEI. Valencia y Madrid: Universidad del Valencia y ANCEI, 2018; 113-117.
21. <http://www.oecd.org/sti/emerging-tech/40931429.pdf>.
22. Sánchez-Caro J, Abellán F. Datos de salud y datos genéticos. Su protección en la Unión Europea y en España. Madrid: Ed. Derecho Sanitario Asesores, 2003.
23. Lapunzina P, Nicolás P, coords. Gestión de datos genómicos con finalidad clínica y de investigación. Madrid: Idemm Farma, 2015. [https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/contenidos.institutoroche.es/pdf/2015/gen\\_data.pdf](https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/contenidos.institutoroche.es/pdf/2015/gen_data.pdf)
24. Pampols T, Rueda J, Milà M et al. El documento de consentimiento informado para la realización de pruebas genéticas en el ámbito asistencial y en proyectos de investigación. Diagnóstico prenatal. 2013; 24 (2): 45-88.
25. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, Anticipate and Communicate. Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts. Washington DC. 2013. [https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcsbi/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate\\_PCSBI\\_0.pdf](https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcsbi/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate_PCSBI_0.pdf)
26. Comité de Bioética de España. El consejo genético prenatal. 2015. <http://assets.comitedebioetica.es/files/documentacion/consejo-genetico-prenatal.pdf>
27. Nicolas P. Donación y utilización de material biológico humano con fines de investigación biomédica. En: Palomar Olmeda A, Cantero Martínez J, dirs. Tratado de Derecho Sanitario. Pamplona: Aranzadi, 2013;939-967

## LINKS A DOCUMENTOS NORMATIVOS

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. <http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>
- Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.  
<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2011-18919>
- Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, prevé la atención a los pacientes y familiares en el área de genética en el Sistema Nacional de Salud.  
[https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-11444](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-11444)
- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. <https://www.boe.es/boe/dias/2018/12/06/pdfs/BOE-A-2018-16673.pdf>
- Reglamento 2016/679, de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE -Reglamento general de protección de datos-.  
<https://www.boe.es/doue/2016/119/L00001-00088.pdf>
- Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y el Consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro y por el que se derogan la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión.  
<https://www.boe.es/doue/2017/117/L00176-00332.pdf>
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.  
<http://www.boe.es/boe/dias/2002/11/15/pdfs/A40126-40132.pdf>
- Protocolo Adicional al Convenio de Biomedicina del Consejo de Europa, relativo a los análisis genéticos con fines sanitarios, de 27 de noviembre de 2008.  
<http://conventions.coe.int/treaty/EN/Treaties/Html/203.htm>
- Recomendación Rec(2016)6 del Comité de Ministros del Consejo de Europa relative a la investigación con material biológico de origen humano, de 11 de mayo de 2016.  
[https://search.coe.int/cm/Pages/result\\_details.aspx?ObjectId=090000168064e8ff](https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectId=090000168064e8ff)
- Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), Oviedo, 4 de abril de 1997.  
<http://www.boe.es/boe/dias/1999/10/20/pdfs/A36825-36830.pdf>
- Unesco. Declaración Internacional de la UNESCO sobre los Datos Genéticos Humanos, 16 de octubre de 2003.  
[http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL\\_ID=17720&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)



# IMPACTO PSICOLÓGICO DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO EN CÁNCER

## Irene Esteban Marcos

Departamento de Genética Clínica, Asesora genética, Ninewells Hospital, Dundee (Escocia).  
E-mail: irene.esteban@nhs.net

## Adrià Lopez Fernández

Unidad de Alto Riesgo y Prevención del Cáncer.  
Asesor genético y psicólogo. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.  
E-mail: adlopez@vhio.net

## Judith Balmaña Gelpí

Unidad de Alto Riesgo y Prevención del Cáncer.  
Oncóloga médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.  
E-mail: jbalmana@vhio.net

## INTRODUCCIÓN

Los estudios genéticos en cáncer hereditario permiten identificar personas con elevado riesgo de cáncer con el fin de disminuir su riesgo y/o promover un diagnóstico precoz. Sin embargo, conocer esta información puede tener implicaciones psicológicas. Para limitar este impacto y facilitar que los pacientes tomen una decisión informada los estudios genéticos deben ir acompañados de asesoramiento genético llevado a cabo por personal debidamente cualificado antes y después del estudio genético tal y como recoge el artículo 55 de la Ley 14/2007 de investigación biomédica en nuestro país.

El asesoramiento genético es el proceso comunicativo a través del cual un profesional ayuda a los pacientes a entender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas a una enfermedad. El proceso incluye 1) interpretación de historia personal y familiar y evaluación de riesgo, 2) un proceso educativo y 3) evaluación y apoyo emocional y psicosocial<sup>1</sup> [o *counselling* en inglés, término del que surge el nombre de la profesión: *genetic counselling*, traducido al castellano como asesoramiento genético].

Los principales objetivos del asesoramiento genético son: facilitar la toma de decisiones de acuerdo con los valores y creencias del paciente, reducir el impacto psicológico del resultado de un estudio genético, aumentar la sensación de control personal (*empowerment* o empoderamiento) y promover la adaptación al riesgo o enfermedad genética.

## 1. IMPACTO PSICOLÓGICO DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO EN CÁNCER HEREDITARIO

Habitualmente el impacto psicológico del asesoramiento genético está íntimamente ligado al impacto psicológico de los estudios genéticos y por lo tanto es difícil discernir entre uno y otro. Sin embargo, el diseño experimental de algunos estudios de investigación permite diferenciar el efecto de los dos procesos y en este apartado analizamos el impacto psicológico del asesoramiento genético independientemente del estudio genético.

El término asesoramiento genético es ampliamente utilizado para referirse a una conversación que tiene lugar entre un paciente y un profesional sanitario acerca de los riesgos genéticos de una condición, como por ejemplo el cáncer. Sin embargo, es posible que esta conversación sea distinta en función del profesional que la lleve a cabo. Por ejemplo, las habilidades y competencias de un médico y un asesor genético coinciden en algunos aspectos (como el conocimiento en genética, la evaluación de riesgo y la capacidad de ofrecer estudios genéticos) mientras difieren en otros (por ejemplo, un médico tiene como competencias el examen físico, la indicación de pruebas diagnósticas o la pauta del tratamiento, mientras que la formación de un asesor genético está más centrada en la comunicación y el apoyo psicosocial al paciente). Los resultados incluidos en este apartado provienen de estudios en los que el asesoramiento genético fue proporcionado por un asesor genético formado y/o acreditado (incluyendo asesores genéticos formados a través de un máster y enfermeros especializados y formados en asesoramiento genético en cáncer) y se desconoce si son extrapolables a consultas de asesoramiento genético realizadas por otros profesionales.

### Conocimiento

Según una revisión reciente, la mayoría de los estudios muestran un aumento en los niveles de conocimiento tras el asesoramiento genético en cáncer hereditario respecto a niveles basales o en comparación con pacientes que no reciben asesoramiento genético. Sin embargo, algunos de estos estudios muestran que el conocimiento también aumenta tras una intervención educativa por un programa de ordenador<sup>2</sup>.

### Ansiedad, depresión, preocupación por el cáncer y distress

En algunos estudios se observa una disminución de ansiedad, depresión, preocupación por el cáncer o *distress* (definido como un sentimiento negativo de preocupación, tristeza o ansiedad y que podría traducirse como aflicción) mientras que en otros no se observa cambio en estas variables tras el asesoramiento genético. Un estudio mostró que la ansiedad disminuye tras el asesoramiento genético presencial pero no tras una intervención educativa por un programa de ordenador<sup>2</sup>.

### Percepción de riesgo

La mayoría de los estudios muestran que la percepción de riesgo disminuye en alguno o varios subgrupos, lo cual se interpreta de forma positiva puesto que la mayoría de los participantes sobreestiman su riesgo antes del asesoramiento genético. En algunos estudios la percepción de riesgo es estable<sup>2</sup>.

Un estudio mostró que la disminución en la percepción de riesgo es menor tras una intervención educativa con ordenador que tras asesoramiento genético presencial. En la misma línea, una revisión sistemática concluyó que las intervenciones puramente educativas no eran

tan efectivas mejorando la percepción de riesgo como las intervenciones que incluían apoyo psicosocial<sup>3</sup>.

En algunos casos, las familias tienen ideas preconcebidas que pueden influir en sus decisiones. Para mejorar la percepción de riesgo de los pacientes es fundamental acceder a estas ideas preconcebidas, así como evaluar su comprensión durante la consulta de asesoramiento genético y disipar conceptos erróneos o inexactos.

## Empowerment

Uno de los principales objetivos del asesoramiento genético es el *empowerment* de los pacientes, definido como “las creencias que hacen que una persona de una familia con una condición genética sienta que tiene control y esperanza frente al futuro”<sup>4</sup>. Pese a ser uno de los objetivos más valorados por los pacientes no ha sido extensamente analizado. En 2011 McAllister *et al* publicaron una escala (GCOS-24) para medir el impacto del asesoramiento genético centrado en el *empowerment* de los pacientes<sup>4</sup>. La utilización de esta escala ha demostrado que el asesoramiento genético mejora la sensación de poder de los pacientes, aunque no se han publicado resultados de una cohorte formada únicamente por participantes con riesgo de cáncer hereditario. Un mayor empoderamiento implica mayor control sobre la toma de decisiones, mayor regulación emocional y más esperanza frente al futuro.

**Tabla 1: Resumen del impacto psicológico del asesoramiento genético.**

<b>Conocimiento</b>	Los niveles de conocimiento aumentan tras el asesoramiento genético.
<b>Ansiedad, depresión, preocupación por el cáncer y <i>distress</i></b>	La ansiedad, depresión, preocupación por el cáncer y <i>distress</i> disminuyen o se mantienen constantes tras el asesoramiento genético.
<b>Percepción de riesgo</b>	La mayoría de los estudios muestra una disminución en la percepción de riesgo tras el asesoramiento genético.
<b><i>Empowerment</i></b>	El asesoramiento genético mejora la sensación de poder, que se traduce en mayor control sobre la toma de decisiones, regulación emocional y esperanza frente al futuro.

## 2. IMPACTO DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS DE UN SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO

Los estudios genéticos de susceptibilidad al cáncer pueden tener muchas implicaciones para los pacientes. Por esta razón es importante que los pacientes reciban un asesoramiento genético adecuado. Durante este proceso los pacientes reciben información sobre su riesgo de cáncer en el futuro, el riesgo de cáncer de sus hijos y otros familiares, la posibilidad de seguimiento y/o medidas de prevención, sus opciones reproductivas y la responsabilidad de tener que compartir los resultados con sus familiares. Algunos pacientes expresan tristeza, ira, ansiedad, culpabilidad por la posibilidad de transmitir la mutación a su descendencia y preocupación por su riesgo de cáncer. Es importante entender el impacto psicológico de los estudios genéticos puesto que influye en la toma de decisiones sobre el seguimiento y las medidas de prevención y en la comunicación familiar.

Los pacientes indican que sus principales motivaciones para realizarse un estudio genético son disminuir la sensación de incertidumbre, tomar decisiones sobre seguimiento y ayudar a sus familiares a tener información sobre su riesgo de cáncer, especialmente a sus hijos.

### 2.1 Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

Las variantes patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (*BRCA1/2*) aumentan el riesgo de cáncer de mama y ovario. El manejo médico se basa en la detección precoz y en la prevención del cáncer de mama y ovario mediante seguimiento o cirugías reductoras de riesgo. Se han realizado numerosos estudios con la finalidad de evaluar la motivación, aceptación e impacto psicológico de los estudios genéticos en los genes *BRCA1/2*.

#### Aceptación

Los resultados sobre aceptación de estudios genéticos son variados. Algunos estudios muestran una aceptación de hasta el 74% entre mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama. Sin embargo, otros estudios muestran una aceptación menor.

Se ha observado que edad joven, elevado nivel de educación, mayor sueldo e historia familiar de cáncer se asocian, con mayor aceptación de la visita de asesoramiento genético y realización de estudio genético.

#### Impacto psicológico de los resultados

Algunos estudios muestran un incremento en la ansiedad a corto plazo en portadores de mutación que vuelve a niveles basales tras un año, mientras que otros estudios no muestran un cambio en el estado psicológico tras recibir resultados positivos<sup>5</sup>. En población española un estudio multicéntrico mostró que los niveles de ansiedad y depresión no aumentaban tras el estudio genético independientemente del resultado<sup>6</sup>.

En un metaanálisis se observó que, tras recibir un resultado predictivo positivo, los niveles de ansiedad y de *distress* por el cáncer aumentan, aunque vuelven a niveles basales a los 6 meses. Entre los no portadores (verdaderos negativos) los niveles de ansiedad y de *distress* por el cáncer disminuyen a corto plazo. Pasados 6 meses, los niveles de ansiedad vuelven a niveles basales mientras que los de *distress* por el cáncer continúan siendo más bajos que inicialmente<sup>7</sup>.



Es importante destacar que un resultado negativo no implica automáticamente la ausencia de *distress*. Los pacientes con un resultado predictivo negativo pueden experimentar emociones contradictorias como alivio, felicidad, culpabilidad, miedo y enfado e incluso pueden seguir preocupados por su riesgo de cáncer.

En cuanto a los pacientes que reciben como resultado una variante de significado desconocido, los estudios indican que tienen menos probabilidades de recordar las implicaciones clínicas de su resultado y un 30% interpretan dichos resultados como un mayor riesgo de cáncer<sup>5</sup>.

Los primeros estudios a largo plazo no encontraron diferencias entre portadoras y no portadoras de *BRCA1/2* o entre *distress* basal y a largo plazo. Sin embargo, algunos estudios posteriores han demostrado un mayor *distress* 5 años después del estudio genético en portadoras medido con escalas más específicas como la escala MICRA (Multidimensional Impact of Cancer Risk Assessment)<sup>5</sup>.

### *Impacto psicológico de las cirugías reductoras de riesgo*

Debido al elevado riesgo de cáncer de mama y ovario, las guías recomiendan discutir con las mujeres portadoras de mutación en *BRCA1/2* la posibilidad de mastectomía bilateral y/o salpingo-ooforectomía reductora de riesgo. Estas mujeres, deben tomar decisiones sobre sus opciones de manejo médico integrando información compleja a nivel cognitivo y emocional.

### **Mastectomía**

La mastectomía bilateral reductora de riesgo es una alternativa al seguimiento con pruebas de imagen. Las mujeres indican que el proceso de toma de decisiones sobre la mastectomía es estresante y emocional. La decisión de llevar a cabo mastectomía se asocia con edad joven, *distress* sufrido por la muerte de un familiar cercano con cáncer de mama u ovario, historia familiar de cáncer y el deseo de alargar su esperanza de vida por los hijos u otros familiares. La edad a la que un familiar fue diagnosticado o murió de cáncer de mama influye en la decisión más que el riesgo a desarrollar cáncer de mama ajustado por edad para la paciente. Se ha observado que frecuentemente las mujeres que optan por la mastectomía profiláctica sobreestiman su riesgo de cáncer de mama.

El porcentaje de mujeres con mutación en los genes *BRCA1/2* que opta por la mastectomía en lugar de seguimiento varía en función de los países y los estudios. En un estudio en Australia este porcentaje fue de 21% mientras que en dos estudios en Europa fue del 40-50%<sup>8</sup>. En población española, Moreno et al indicaron que desde 2006 hasta 2014 un 37% de mujeres portadoras sanas habían optado por la mastectomía profiláctica, aunque matizan que durante este periodo de tiempo el porcentaje ha ido en ascenso<sup>9</sup>.

Tras la cirugía, algunas mujeres reportan peor o menos frecuente vida sexual y se sienten menos atractivas mientras que otras sienten que sus pechos han mejorado. En varios estudios se ha observado una disminución de la ansiedad tras la cirugía. La mayoría de las mujeres no se arrepiente de haber elegido la cirugía pero opinan que hubieran encontrado útil una consulta con un psicólogo para ayudarles a tomar la decisión<sup>8</sup>.

Distintas revisiones concluyen que es importante dar información sobre otras mujeres que han llevado a cabo una cirugía similar para ayudar en la toma de decisiones. Asimismo, es importante discutir con las mujeres las implicaciones que tendrían para ellas los potenciales cambios en la imagen personal, psicosociales, y en la actividad física y sexual.

## Salpingo-ooforectomía

Las mujeres con elevado riesgo de cáncer de ovario pueden optar por el seguimiento o la cirugía reductora de riesgo aunque el seguimiento con marcador tumoral y ecografía transvaginal no ha demostrado ser efectivo. La extirpación de los ovarios y trompas, que sí es efectiva, conlleva los riesgos propios de la cirugía y, si se realiza antes de la menopausia, los efectos de la deprivación hormonal como osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y síntomas de una menopausia precoz.

La decisión de llevar a cabo cirugía se asocia con factores demográficos (mayor edad, tener hijos, menor nivel de educación), médicos (historia familiar de cáncer de ovario o personal de cáncer de mama, previa mastectomía profiláctica) y psicosociales (mayor percepción de riesgo de cáncer de ovario, mayor *distress* asociado a cáncer).

En 2015 Hirshberg et al reportaron en su revisión que entre el 60 y el 90% de las mujeres portadoras optaban por la salpingo-ooforectomía<sup>5</sup>. En población española, Moreno et al reportaron que un 62% de los pacientes entre 2006 y 2014 llevaron a cabo esta cirugía, aunque matizan que el porcentaje va en ascenso por lo que se puede concluir que ha sido mayor en los últimos años<sup>9</sup>.

Tras la cirugía, el nivel de percepción de riesgo de cáncer de ovario y la ansiedad asociada a cáncer se reducen. Los síntomas de la menopausia son la mayor desventaja, particularmente para mujeres pre-menopáusicas que no toman terapia hormonal sustitutiva. La calidad de vida a largo plazo no difiere en comparación con la de la población general. Sin embargo, las mujeres que optan por la cirugía tienen más síntomas endocrinos y menor funcionamiento sexual. La terapia hormonal sustitutiva mejora estos síntomas aunque no hasta niveles pre-cirugía. La mayoría de las mujeres están satisfechas con la decisión de llevar a cabo cirugía reductora de riesgo. Sin embargo, algunas mujeres consideran que no tenían suficiente información sobre la terapia hormonal sustitutiva antes de tomar la decisión.

## Impacto de los estudios genéticos con finalidad terapéutica

En los últimos años se ha demostrado que el resultado del estudio genético puede tener implicaciones en el tratamiento de pacientes con cáncer. En concreto, el resultado de *BRCA1/2* aporta información sobre la efectividad de los inhibidores del PARP y puede influir en las decisiones quirúrgicas. Por este motivo, a algunas mujeres recién diagnosticadas de cáncer se les ofrece el estudio genético para personalizar el tratamiento del cáncer, lo que se conoce como test genético orientado al tratamiento (en inglés *treatment focused genetic testing* o TFGT). Las unidades de asesoramiento genético en cáncer o el propio oncólogo médico son los encargados de ofrecer el estudio genético.

Las mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario a las que se les ofrece TFGT en el momento del diagnóstico indican que la principal razón para aceptar el estudio es su implicación en el tratamiento. En este contexto la tasa de aceptación del TFGT es muy elevada.

La mayoría de mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama manifiestan que creen que podrían integrar el resultado del estudio genético sin que les cause un estrés psicológico inadecuado. Sin embargo, aquellas mujeres a las que se ofrece TFGT y obtienen un resultado positivo en ausencia de historia familiar reportan peor adaptación 12 meses después del diagnóstico<sup>10</sup> por lo que se debe prestar atención especial a este grupo.

La información disponible hasta el momento sugiere que las pacientes con cáncer de mama u ovario consideran positivamente el TFGT, independientemente de si se lo ofrece el médico oncólogo o una unidad especialista en genética.

### **Impacto de los estudios mainstream**

Cada vez es más frecuente que el oncólogo médico ofrezca los estudios genéticos con finalidad terapéutica para reducir el tiempo de entrega de resultados sin saturar las unidades de genética o cáncer hereditario. De este modo las pacientes no reciben asesoramiento genético por un asesor genético y solo las pacientes en las que se identifica una variante patogénica o variante de significado desconocido son derivadas a las unidades de genética o cáncer hereditario. Este modelo se denomina *mainstream*.

Hay pocos datos sobre el impacto psicológico de los estudios genéticos *mainstream*, pero los datos disponibles en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario sugieren una elevada aceptabilidad y satisfacción, y sugieren que las pacientes no perciben el estudio genético como un estrés adicional tras el diagnóstico de cáncer.

En un estudio de no inferioridad para analizar el impacto psicológico en pacientes a las que el oncólogo ofrece el estudio genético no se observaron diferencias en la preocupación por el cáncer, la ansiedad ni la angustia en comparación con las mujeres que recibían asesoramiento genético antes y después del estudio. Tampoco se observaron diferencias en la aceptación de cirugías reductoras de riesgo.

La percepción actual es que, mientras se realice con sensibilidad y cuidado, las pacientes aceptan el estudio genético *mainstream* de *BRCA1/2* con finalidad terapéutica, y comprenden las implicaciones familiares del mismo. Sin embargo, puesto que es un modelo reciente, es necesaria más investigación para comprender mejor las implicaciones de los estudios genéticos realizados por otros profesionales.

### **Impacto psicológico del asesoramiento genético telemático**

Debido a la elevada solicitud de estudios genéticos, las unidades de genética o cáncer hereditario están diseñando y probando herramientas que permitan hacer más accesible el asesoramiento genético antes del estudio. Una de ellas es el asesoramiento genético telemático.

La aceptación por parte de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y ovario del asesoramiento genético telefónico es muy alta, aunque se ha asociado a menor aceptación del estudio genético. Las mujeres que reciben una sesión de asesoramiento genético previa al estudio genético por vía telefónica junto a información escrita y digital reportan una elevada satisfacción y bajos niveles de malestar psicológico después del resultado, a corto y largo plazo. Parece ser que el malestar en las pacientes recién diagnosticadas se ve determinado por el diagnóstico de cáncer y no por la vía del asesoramiento genético recibido. Sin embargo, la preferencia es que la visita de asesoramiento genético previa al estudio genético o la entrega de resultados sea presencial<sup>12</sup>.

## 2.1 Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch se asocia principalmente a una susceptibilidad a cáncer de colon y endometrio, aunque también forman parte del espectro el cáncer de ovario, gástrico, sistema nervioso central, vías urinarias y vías biliares. El seguimiento se basa esencialmente en prevención del cáncer de colon mediante colonoscopias y el manejo de cáncer ginecológico que puede incluir la opción de cirugías profilácticas.

### Aceptación

Para mejorar la identificación de familias con síndrome de Lynch en algunos centros se realiza cribado de síndrome de Lynch en los tumores de todos los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal antes de los 70 años. Aquellos con posible síndrome de Lynch se derivan para asesoramiento y estudio genético. En los últimos años se ha observado que la aceptación del asesoramiento genético tras este proceso no es tan elevada como previamente, cuando la derivación se basaba únicamente en la historia familiar. Distintos estudios han encontrado una aceptación del asesoramiento genético de en torno al 30% en este contexto. Sin embargo, si el paciente es contactado directamente por el asesor genético el porcentaje es mucho mayor.

Se han identificado varios factores que predicen la aceptación de un estudio genético de síndrome de Lynch: menor edad, mayor percepción de riesgo de cáncer, mayor confianza en que se podrá lidiar con los resultados, historia familiar de síndrome de Lynch, mayor educación, menores síntomas de depresión y estar casado. La tasa de aceptación es similar en hombres y mujeres. Una de las motivaciones principales para aceptar el estudio genético en este grupo de pacientes es su utilidad para prevenir el cáncer y pautar el seguimiento.

### Impacto psicológico de los resultados

Los resultados de estudios que analizan el impacto psicológico de un estudio genético de síndrome de Lynch son variados, aunque la mayoría muestran una disminución en la ansiedad y depresión global tras el asesoramiento genético. Algunos estudios muestran que los participantes que reciben un resultado positivo experimentan un incremento temporal en la ansiedad independientemente de su historia personal de cáncer, pero estos valores se normalizan tras 6 o 12 meses<sup>5,13</sup>.

Hay pocos estudios que analicen el impacto psicológico de síndrome de Lynch a largo plazo. Uno de ellos no encontró diferencias en los niveles de ansiedad en comparación con los niveles previos al estudio genético, mientras que otro estudio concluyó que un 6% de los participantes todavía tenían niveles significativos de *distress* asociado a cáncer 4 años después de recibir los resultados<sup>5</sup>.

### Impacto psicológico de las cirugías reductoras de riesgo

En mujeres con síndrome de Lynch se pueden plantear cirugías reductoras del riesgo de cáncer ginecológico (endometrio y ovarios) dependiendo de la edad, la historia personal y familiar de cáncer, la tolerancia al seguimiento, el gen alterado y las preferencias de la paciente.

Los datos relacionados con el impacto de las cirugías ginecológicas reductoras de riesgo son limitados. Sin embargo, los hallazgos sugieren que, salvo en algunos dominios relacionados con los síntomas de la menopausia (disfunción sexual y síntomas debilitantes) la mayoría de las mujeres tienen una buena calidad de vida, buena salud general y menos preocupación

por el cáncer. De forma similar a las mujeres que realizan salpingo-ooforectomía tras la identificación de una variante patogénica en BRCA1/2, las mujeres que optan por histerectomía con salpingo-ooforectomía se sienten poco preparadas para los síntomas relacionados con la menopausia. Se ha observado que la discusión sobre los efectos asociados a la menopausia precoz y el uso de terapia hormonal sustitutiva ayuda a afrontar mejor el resultado de la cirugía.

## 2.3 Otros síndromes

La mayoría de los estudios que analizan el impacto psicológico de un estudio genético se han realizado en pacientes con sospecha de síndrome de cáncer de mama y/o ovario hereditario o de síndrome de Lynch. Estos dos síndromes se caracterizan por implicar un elevado riesgo de cáncer pero también por la existencia de guías de manejo clínico que han demostrado utilidad para mejorar el diagnóstico precoz o la prevención de cáncer. Para otros síndromes, las guías de seguimiento no han demostrado una robusta utilidad clínica (por ejemplo: el síndrome de Li-Fraumeni) o las únicas opciones de prevención son cirugías profilácticas agresivas (como el síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario o la poliposis adenomatosa familiar) por lo que el impacto psicológico puede ser distinto. En este apartado analizaremos el impacto psicológico del asesoramiento genético de algunos de estos síndromes.

### Poliposis adenomatosa familiar (PAF)

La PAF es un síndrome de predisposición al cáncer de colon en el que se desarrollan cientos o miles de pólipos en el colon. Las manifestaciones extracolónicas pueden incluir pólipos gástricos y duodenales, tumores desmoides e hipertrofia congénita de epitelio pigmentario de la retina. El seguimiento se realiza con colonoscopias hasta que el número o las características de los pólipos indican que es necesario realizar colectomía.

En una revisión publicada en 2011 se concluyó que los pacientes con PAF o sus familiares no exhibían clínicamente problemas psicológicos tras el diagnóstico o el estudio genético. Sin embargo, sí hay grupos de pacientes más vulnerables a la angustia o al malestar. También se observó que la comunicación familiar puede ser problemática en estas familias<sup>14</sup>.

Se han descrito factores predictivos de una peor adherencia al seguimiento en pacientes con diagnóstico genético de PAF. Los más relevantes son: mayor edad, ausencia de historia familiar de cáncer y haberse realizado una cirugía más reciente. Aquellos pacientes que no se adhieren al control endoscópico tienen una percepción más positiva de la PAF y se sienten menos afectados emocionalmente en comparación con aquellos que se adhieren al seguimiento.

El estudio genético de PAF se ofrece a niños y adolescentes ya que el seguimiento se ofrece a partir de los 10-12 años. Los estudios llevados a cabo hasta ahora concluyen que el impacto psicológico adverso en menores es raro a corto plazo. Sin embargo, en algunos estudios se ha observado un incremento no significativo de síntomas de depresión tras el estudio genético. Estos estudios advierten que es posible que los niños experimenten un efecto negativo que no se ha detectado con las escalas empleadas hasta ahora. Además, no hay datos a largo plazo.

En el caso del test en niños, los padres deben tomar la decisión sobre el estudio genético y firmar el consentimiento informado. Un estudio mostró que el 34% de los padres prefiere que el estudio genético se realice antes de los 12 años mientras que el 38% lo prefiere entre los 12 y los 16 años para que el niño sea capaz de entender el proceso y significado del estudio genético<sup>15</sup>. En estos casos es importante incluir al menor en la conversación siempre que sea posible adaptando la información a su edad y sus necesidades.

## Síndrome de Li-Fraumeni (SLF)

El síndrome de Li-Fraumeni se caracteriza por un elevado riesgo de desarrollar distintos tipos de cáncer a edad joven e incluso a edad infantil. Actualmente el seguimiento para disminuir la incidencia de cáncer o la mortalidad se basa en un protocolo de seguimiento intensivo basado en pruebas de imagen y analíticas de sangre, aunque los estudios indican que su eficacia es limitada de cara a la reducción de la mortalidad por cáncer.

Un estudio de investigación identificó una aceptación de estudio genético directo del 55%. Las principales razones fueron tener más certeza sobre el riesgo de cáncer, estimar el riesgo de cáncer en sus hijos y planear el seguimiento. Del total de participantes, 23% reportaron malestar clínicamente relevante asociado a SLF, pero no se observó ninguna diferencia entre el grupo de portadores, de no portadores, o de pacientes con 50% de riesgo que decidió no realizar estudio genético. Ser mujer, la ausencia de apoyo social y mayor percepción de riesgo se asociaron con mayores niveles de malestar<sup>16</sup>.

El seguimiento empieza en la infancia por lo que el estudio genético también se ofrece a menores. Un estudio identificó una aceptación del 95% de los estudios diagnósticos y 79% por los estudios predictivos en los padres de niños a los que se propone estudio genético de *TP53*. La decisión fue automática en un 60% de los estudios genéticos diagnósticos pero solo en un 20% de los estudios genéticos predictivos<sup>17</sup>.

Un estudio mostró una disminución significativa de la ansiedad dos semanas después de la realización de la resonancia magnética de cuerpo entero, lo que sugiere que este seguimiento proporciona un beneficio psicológico independientemente del impacto en la morbilidad y mortalidad asociada al síndrome.

## Síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario (SCGDH)

Las variantes patogénicas en el gen *CDH1* confieren una susceptibilidad al cáncer gástrico difuso y a cáncer de mama de tipo lobulillar. Las guías actuales de seguimiento para los portadores recomiendan controles endoscópicos con biopsia hasta la decisión de la gastrectomía total profiláctica (GTP) alrededor de los 20 años puesto que el seguimiento no garantiza el diagnóstico precoz de cáncer gástrico. Por esta razón el impacto psicológico del estudio genético de *CDH1* está muy ligado a la cirugía profiláctica. Además, a las mujeres se les recomienda control anual de las mamas a partir de los 30 años.

Los datos sugieren que uno de los principales incentivos para la decisión de la intervención quirúrgica es haber vivido la enfermedad y muerte de un pariente cercano. La mayoría de los pacientes son conscientes de las limitaciones del seguimiento con endoscopias y desean realizarse GTP, de modo que la toma de decisiones se centra en identificar el momento adecuado para realizarla.

La mayoría de los pacientes reportan algunos síntomas de malestar psicológico antes de la operación y estos se suelen mantener a lo largo del tiempo. Se ha visto una disminución en la vitalidad, el desarrollo social y un aumento de la afectación del estado mental en las actividades diarias tras la GTP y aunque estas puntuaciones se recuperan a los 3 meses, no llegan a los niveles preoperatorios a los 24 meses después de la intervención quirúrgica<sup>18</sup>. Aunque en general los resultados psicológicos son buenos, a largo plazo (más de 2 años después de la cirugía) los indicadores de salud física y psicológica tienden a disminuir por lo que es importante ofrecer un seguimiento médico y un apoyo psicosocial continuado a estos individuos.

### 3. IMPACTO PSICOLOGICO DE LOS PANELES DE GENES EN CANCER HEREDITARIO

#### 3.1 Implicaciones de los paneles de genes en el asesoramiento genético

La identificación de nuevos genes asociados a riesgo de cáncer hereditario y el desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación (secuenciación masiva o *Next Generation Sequencing*) han acelerado la implementación de los paneles de genes, exomas y genomas en la práctica clínica. En el campo del cáncer hereditario, se han comenzado a implementar los paneles de genes que incluyen tanto genes de elevada penetrancia como genes de moderada penetrancia y, en algunos casos, genes que no están directamente relacionados con el fenotipo de la familia.

Mientras que los riesgos asociados a genes como *BRCA1/2* o los genes del síndrome de Lynch están bien definidos y existen guías de manejo médico que han demostrado ser clínicamente útiles, el riesgo asociado a los genes de moderada penetrancia es incierto y no está claro cuál es el mejor seguimiento.

Al principio se consideró que los paneles de genes iban a suponer una revolución en el asesoramiento genético. Sin embargo, la percepción actual es que los asesores genéticos tienen que adaptar y potenciar algunas de sus habilidades para adaptarse a los cambios que supone la incorporación de los paneles de genes. La información presentada en este apartado se ha extraído de una revisión recientemente publicada.<sup>19</sup>

Con la incorporación de los paneles de genes podemos anticipar una serie de cambios en el asesoramiento genético. En primer lugar, se introduce la posibilidad de identificar resultados secundarios (no asociados con la historia familiar pero que se analizan intencionalmente). Los asesores genéticos tienen experiencia ayudando a los pacientes a tomar decisiones sobre los estudios genéticos, pero en estos casos el proceso de toma de decisiones puede ser distinto debido a la ausencia de opiniones formadas o conexiones emocionales en ausencia de historia familiar. Además, definir el manejo médico adecuado en ausencia de historia familiar clásica es difícil, y a la hora de transmitir el riesgo se debe hacer un balance entre transmitir la importancia del seguimiento sin crear una ansiedad innecesaria frente a condiciones con penetrancia incierta.

Otro cambio importante en el asesoramiento genético es la importancia de adaptar las expectativas de los pacientes a la realidad. Al estudiar más genes, los pacientes tienden a tener expectativas muy altas y con frecuencia interpretan un resultado negativo como la ausencia de riesgo de cáncer hereditario. Para ello es importante que durante el asesoramiento genético se exploren las expectativas y creencias de los pacientes para corregir interpretaciones erróneas o inexactas en caso necesario.

Asimismo, es importante hablar con los pacientes de la incertidumbre asociada a algunos resultados de los paneles de genes para ayudar a decidir si desean realizarse un estudio genético basado en sus valores y en su capacidad de tolerar la incertidumbre. También será importante ayudar a los pacientes a lidiar con la incertidumbre de los resultados, ya que en algunos casos un resultado positivo no significa una estimación de riesgo exacta o un manejo clínico claro.

Por último, otro factor importante en el asesoramiento genético de los paneles de genes es la cantidad de información que se debe tratar con el paciente antes de obtener el consentimiento informado. Los modelos tradicionales de asesoramiento genético en cáncer

incluían una discusión en profundidad de las implicaciones de los posibles resultados, pero esto no es posible con los paneles de genes debido a la variabilidad de posibles resultados. Se han propuesto modelos de asesoramiento genético en los que la información se agrupa en bloques y en niveles. Sin embargo, lo importante es entender qué cantidad de información necesita cada paciente. Esto se consigue con un asesoramiento genético conversacional (en contraposición con el asesoramiento genético basado en la información), comprobando la comprensión de los pacientes durante la visita y ayudando al paciente a pensar críticamente qué información necesita para tomar la decisión. Además, para tomar una decisión es importante contextualizar la información y discutir con los pacientes las implicaciones de esa información para ellos y su familia.

**Tabla 2: Implicaciones de la incorporación de los paneles de genes y objetivos del asesoramiento genético.**

<b>Hallazgos inesperados o secundarios</b>	Ayudar al paciente a tomar una decisión en cuanto al estudio genético y a los resultados que desea conocer (si tiene opción). Ayudar al paciente a adaptarse al resultado.
<b>Aumento de expectativas</b>	Manejar las expectativas del paciente. Para ello es necesario explorar las expectativas e ideas preconcebidas y corregir en caso necesario.
<b>Aumento de incertidumbre</b>	Tratar la incertidumbre asociada a los paneles de genes en la visita previa al estudio genético para facilitar la toma de decisiones basadas en sus valores y en su capacidad de tolerar la incertidumbre y ayudar a adaptarse a la incertidumbre en la visita de resultados.
<b>Aumento de información</b>	Identificar la cantidad de información que cada paciente necesita para tomar las decisiones. Para ello hay que promover que el paciente piense críticamente qué información necesita y ayudarle a contextualizarla.

### 3.2 Impacto psicológico de los paneles de genes

Los datos sobre el impacto psicológico de los paneles de genes son limitados, puesto que se han publicado pocos estudios hasta el momento.

#### ***Distress***

Los pacientes en los que se identifica una mutación tras el análisis de un panel de genes reportan niveles más elevados de *distress* que los no portadores o pacientes con variantes de significado desconocido. Sin embargo, estos valores son similares a los observados en estudios que analizaban el impacto psicológico de un solo gen con las mismas escalas, lo que sugiere que los paneles de genes no provocan una reacción más intensa en comparación con el estudio de un solo gen. En uno de los estudios se observó que los pacientes con



mutación en genes de moderada penetrancia reportaban más *distress*, pero estos resultados están basados únicamente en cuatro pacientes por lo que hace falta confirmarlo en cohortes mayores. Otro de los estudios identificó mayores niveles de *distress* en portadores de variante de significado desconocido.

### Incertidumbre

Ninguno de los dos estudios que compararon los niveles de incertidumbre en los distintos grupos de pacientes encontró que los pacientes con variante de significado desconocido tuvieran más incertidumbre que otros pacientes<sup>20</sup>. Sin embargo, uno de los estudios mostró que los pacientes con mutaciones en genes de moderada penetrancia reportaban mayores niveles de incertidumbre, aunque de nuevo estos resultados están basados en un número reducido de pacientes<sup>19</sup>.

### Preocupación por el cáncer

Los dos estudios que medían la preocupación por el cáncer antes y después del estudio genético con paneles de genes reportaron que no había diferencias independientemente del resultado del test<sup>20,21</sup>.

### Preferencias de entrega de resultados

Los resultados son variados aunque de forma mayoritaria los pacientes desean conocer todos los resultados, incluidos aquellos con limitada utilidad clínica. Aun así, es importante explicar las implicaciones de los distintos tipos de resultados para que los pacientes puedan tomar la decisión sobre qué tipo de resultados desean conocer.

**Tabla 3: Impacto psicológico de los paneles de genes**

<b>Distress</b>	Pacientes con variantes patogénicas muestran niveles más elevados de <i>distress</i> que los no portadores. Los valores son similares a los identificados tras el estudio de un solo síndrome. Un estudio mostró mayor <i>distress</i> en pacientes con variantes de moderada penetrancia (basado en una población pequeña).
<b>Incertidumbre</b>	Los pacientes con variantes de significado desconocido no muestran niveles de incertidumbre superiores a otros resultados. Un estudio mostró mayor incertidumbre en pacientes con variantes de moderada penetrancia (basado en una población pequeña).
<b>Preocupación por el cáncer</b>	La preocupación por el cáncer no cambia tras el estudio genético independientemente del resultado.
<b>Preferencias de entrega de resultados</b>	La mayoría de los pacientes desean conocer todos los resultados. Sin embargo una minoría decide no conocer resultados sin utilidad clínica.

## 4. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL IMPACTO PSICOLÓGICO DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS EN CÁNCER HEREDITARIO

Además del resultado del estudio genético y de los genes analizados hay otros factores que pueden influir en el impacto psicológico de un estudio genético.

Tener antecedentes de ansiedad o de medicación psicofarmacológica y sobreestimar el riesgo de cáncer se asocian con mayor impacto psicológico tras recibir los resultados. Sin embargo, el mejor predictor de *distress* tras los resultados es mayor ansiedad o *distress* basal<sup>5</sup>. Por esta razón es importante analizar el estado psicosocial del paciente y, en caso de que haya signos de ansiedad o depresión, considerar la derivación a psicología clínica.

Tener hijos y ser la primera persona de la familia en realizar el estudio genético también influye en el impacto psicológico. Otro factor predictor tanto para pacientes con sospecha de cáncer de mama y ovario hereditario o de síndrome de Lynch es la muerte reciente de un familiar debido a cáncer, especialmente si es la del padre o madre<sup>5</sup>.

La personalidad también puede ayudar a predecir el impacto psicológico de los estudios genéticos. Por ejemplo, los estilos de afrontamiento pasivos o de evitación se han asociado con más *distress*<sup>5</sup>. Por esta razón, entender el estilo de afrontamiento de los pacientes ayuda a personalizar las consultas de asesoramiento genético.

Es predecible que estos mismos factores influyan en el impacto psicológico de los paneles de genes. Por el momento, en los estudios de investigación que se han llevado a cabo en pacientes que se realizan un panel de genes las siguientes variables se han asociado con mayor *distress* tras los resultados: la ausencia de historia personal de cáncer, edad joven, ser no-caucásico y niveles basales de preocupación por el cáncer más elevados<sup>19</sup>.

Factores psicologicos	Factores familiares	Personalidad
<ul style="list-style-type: none"><li>•Antecedentes de ansiedad</li><li>•Elevada ansiedad o distress pre-test</li><li>•Elevada percepcion de riesgo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Tener hijos</li><li>•Ser el probando (primera persona de la familiar con estudio genetico)</li><li>•Muerte reciente de un familiar debido a cancer hereditario</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Estilo de afrontamiento pasivo o evitativo</li></ul>

Imagen 1: Factores que se asocian con mayor impacto psicológico de los estudios genéticos.

## 5. COMUNICACIÓN FAMILIAR

Los resultados de un estudio genético tienen implicaciones personales pero también familiares. La comunicación familiar es un proceso complicado y puede crear ansiedad a los pacientes, especialmente a la hora de decidir a quién deben informar, cómo hacerlo, cuánta información deben dar, entender correctamente la información para poder transmitirla, decidir si contárselo a niños o no, y qué hacer con los familiares que dicen que prefieren no saber<sup>22</sup>.

En síndrome de Lynch se ha descrito que es más frecuente que las mujeres adopten la responsabilidad de transmitir la información a los familiares. Se ha observado que en algunas familias el diagnóstico genético empeora tensiones familiares previas mientras que en otras sirve para fortalecer lazos afectivos<sup>13</sup>.

Aunque no es frecuente encontrar pacientes que se nieguen a informar a sus familiares, se estima que el 15-20% de los familiares a riesgo no es informado. Se han identificado 6 factores que influyen en la comunicación familiar: los sentimientos del probando en relación a la comunicación familiar, la percepción sobre la relevancia de informar sobre los resultados y las posibles reacciones de los familiares, la proximidad a los familiares (emocional, genética y física), la dinámica familiar (por ejemplo, quien debe informar a quien), encontrar el momento adecuado y la cantidad de información adecuada, y el apoyo de los profesionales<sup>22</sup>. Explorar con los pacientes estos temas permite identificar las barreras específicas de cada familiar y puede ayudar al paciente a sentirse más empoderado para afrontar la comunicación familiar. En algunos casos, una consulta de seguimiento puede ser útil para discutir la comunicación familiar.

Esta situación puede ser más complicada si el estudio genético se realiza fuera de la unidad de genética o cáncer hereditario (estudios genéticos *mainstream*) puesto que las implicaciones familiares son secundarias a las del tratamiento. Sin embargo es importante recordar que todos los resultados de estudios genéticos, tanto positivos como negativos, tienen implicaciones para el riesgo de los familiares y el modelo de asesoramiento genético debe garantizar que los pacientes entiendan la importancia de transmitir estos resultados.

## 6. OPCIONES REPRODUCTIVAS

La mayoría de los síndromes de cáncer hereditario siguen un patrón de herencia autosómico dominante, lo que implica un riesgo del 50% de transmitir la mutación a la descendencia. Durante el asesoramiento genético se exploran las preferencias de las parejas con deseos reproductivos y se explican las distintas opciones reproductivas. Las posibles opciones son: tener un embarazo natural sin estudio genético, estudio genético prenatal, estudio genético preimplantacional, donación de gametos y adopción. Esto provoca un proceso de toma de decisiones reproductivas que frecuentemente ha sido descrito por los pacientes como estresante y complicado emocionalmente.

Durante la toma de decisiones las parejas consideran sus valores personales y las ventajas y desventajas de las distintas opciones, que pueden ser físicas, psicológicas, sociales, éticas y prácticas. Es frecuente el sentimiento de incertidumbre y culpabilidad, especialmente entre las parejas que optan por un embarazo natural sin estudio genético, y este puede mantenerse a largo plazo<sup>23</sup>. Los pacientes encuentran muy útiles los aspectos prácticos y clínicos del asesoramiento reproductivo, pero indican que necesitan más soporte emocional a la hora de tomar decisiones reproductivas<sup>23</sup>.

Es importante tener en cuenta que tanto la información como las emociones son importantes en la toma de decisiones reproductivas. Por ello, la consulta de asesoramiento genético debe tratar de empoderar a la pareja para que tome una decisión informada. Esto se consigue facilitando la información necesaria y explorando los sentimientos acerca de transmitir la mutación y las implicaciones que tendrían para ellos las ventajas y las desventajas de las distintas opciones reproductivas.

## RESUMEN

- El asesoramiento genético en cáncer hereditario llevado a cabo por un asesor genético cualificado mejora el conocimiento y la percepción de riesgo, aumenta la sensación de poder de los pacientes y en algunos casos disminuye la ansiedad y la preocupación por el cáncer.
- Los pacientes que reciben un resultado positivo de BRCA1/2 o síndrome de Lynch experimentan un incremento temporal de *distress*. Este disminuye al cabo de un año y no llega a ser clínicamente significativo.
- El proceso de toma de decisiones sobre las cirugías reductoras de riesgo es estresante y emocional. La mayoría de las mujeres no se arrepienten de la decisión que toman, pero los estudios resaltan que durante este proceso es muy importante aportar toda la información necesaria junto con el apoyo psicosocial adecuado.
- Los estudios genéticos con finalidad terapéutica realizados en las unidades de asesoramiento genético o por el oncólogo tienen gran aceptación y la información disponible por el momento no sugiere mayor impacto psicológico.
- La incorporación de los paneles de genes tiene implicaciones para el asesoramiento genético puesto que existe la posibilidad de hallazgos secundarios, y aumentan las expectativas, la incertidumbre, y la cantidad y complejidad de información. Sin embargo, los primeros estudios muestran que los niveles de *distress* son comparables con los reportados tras el estudio de un solo síndrome.
- Además del resultado del estudio genético hay otros factores que han demostrado estar asociados con el impacto psicológico. Estos factores pueden ser psicológicos, familiares o de personalidad. El mejor predictor de impacto psicológico tras el estudio genético es tener mayor *distress* antes del estudio.
- La comunicación familiar es un proceso complicado que puede crear ansiedad a los pacientes. Es importante explorar las barreras específicas en cada caso con el paciente para facilitar la comunicación.
- El proceso de toma de decisiones reproductivas es complicado emocionalmente y estresante. Los sentimientos de incertidumbre y culpabilidad son frecuentes y las parejas destacan la utilidad del apoyo psicosocial durante el asesoramiento genético.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, et al. A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns*. 2006;15(2):77–83.
2. Madlensky L, Trepanier AM, Cragun D, Lerner B, Shannon KM, Zierhut H. A Rapid Systematic Review of Outcomes Studies in Genetic Counseling. *J Genet Couns*. 2017;26(3):361–78.
3. Edwards A, Gray J, Clarke A, Dundon J, Elwyn G, Gaff C, et al. Interventions to improve risk communication in clinical genetics: Systematic review. *Patient Educ Couns*. 2008;71(1):4–25.
4. Mcallister M, Wood A, Dunn G, Shiloh S, Todd C. The Genetic Counseling Outcome Scale: A new patient-reported outcome measure for clinical genetics services. *Clin Genet*. 2011;79(5):413–24.
5. Hirschberg AM, Chan-Smutko G, Pirl WF. Psychiatric implications of cancer genetic testing. *Cancer*. 2015;121(3):341–60.
6. Bosch N, Junyent N, Gadea N, Brunet J, Ramon y Cajal T, Torres A, et al. What factors may influence psychological well being at three months and one year post BRCA genetic result disclosure? *Breast*. 2012;21(6):755–60.
7. Hamilton JG, Lobel M, Moyer A. Emotional Distress Following Genetic Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: A Meta-Analytic Review. *Heal Psychol*. 2009;28(4):510–8.
8. Glassey R, Ives A, Saunders C, Musiello T. Decision making, psychological wellbeing and psychosocial outcomes for high risk women who choose to undergo bilateral prophylactic mastectomy - A review of the literature. *Breast*. 2016;28(2016):130–5.
9. Moreno L, Linossi C, Esteban I, Gadea N, Carrasco E, Bonache S, et al. Germline BRCA testing is moving from cancer risk assessment to a predictive biomarker for targeting cancer therapeutics. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(10):981–7.
10. Meiser B, Quinn VF, Mitchell G, Tucker K, Watts KJ, Rahman B, et al. Psychological outcomes and surgical decisions after genetic testing in women newly diagnosed with breast cancer with and without a family history. *Eur J Hum Genet [Internet]*. 2018;26(7):972–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-017-0057-3>
11. Sie AS, Spruijt L, van Zelst-Stams WAG, Mensenkamp AR, Ligtenberg MJL, Brunner HG, et al. High Satisfaction and Low Distress in Breast Cancer Patients One Year after BRCA-Mutation Testing without Prior Face-to-Face Genetic Counseling. *J Genet Couns [Internet]*. 2016;25(3):504–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10897-015-9899-4>
12. Bradbury AR, Patrick-Miller LJ, Egleston BL, Hall MJ, Domchek SM, Daly MB, et al. Randomized Noninferiority Trial of Telephone vs In-Person Disclosure of Germline Cancer Genetic Test Results. *JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]*. 2018;110(February):1–9. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/advance-article/doi/10.1093/jnci/djy015/4912419>
13. Galiatsatos P, Rothenmund H, Aubin S, Foulkes WD. Psychosocial Impact of Lynch Syndrome on Affected Individuals and Families. *Dig Dis Sci*. 2015;60(8):2246–50.

14. Claes E, Renson M, Delespesse A, De Hoe V, Haelterman G, Kartheuser A, et al. Psychological implications of living with familial adenomatous polyposis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2011;74(3):438–44.
15. Douma KFL, Aaronson NK, Vasen HFA, Verhoef S, Gundy CM, Bleiker EMA. Attitudes toward genetic testing in childhood and reproductive decision-making for familial adenomatous polyposis. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2010;18(2):186–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2009.151>
16. Lammens CRM, Aaronson NK, Wagner A, Sijmons RH, Ausems MGEM, Vriends AHJT, et al. Genetic testing in Li-Fraumeni syndrome: Uptake and psychosocial consequences. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):3008–14.
17. Alderfer MA, Zelle K, Lindell RB, Novokmet A, Mai PL, Garber JE, et al. Parent decision-making around the genetic testing of children for germline TP53 mutations. *Cancer*. 2015;121(2):286–93.
18. Worster E, Liu X, Richardson S, Hardwick RH, Dwerryhouse S, Caldas C, et al. The impact of prophylactic total gastrectomy on health-related quality of life: A prospective cohort study. *Ann Surg*. 2014;260(1):87–93.
19. Esteban I, Lopez-Fernandez A, Balmaña J. Review of the patients' outcomes after multigene cancer panel testing: implications for genetic counselling. *Eur J Med Genet*. 2018 (in press).
20. Esteban I, Vilaró M, Adrover E, Angulo A, Carrasco E, Gadea N, et al. Psychological impact of multigene cancer panel testing in patients with a clinical suspicion of hereditary cancer across Spain. *Psychooncology*. 2018;(October 2017):1–8.
21. Bradbury AR, Patrick-Miller LJ, Egleston BL, Digiovanni L, Brower J, Harris D, et al. Patient feedback and early outcome data with a novel tiered-binned model for multiplex breast cancer susceptibility testing. *Genet Med*. 2016;18(1):25–33.
22. Chivers Seymour K, Addington-Hall J, Lucassen AM, Foster CL. What facilitates or impedes family communication following genetic testing for cancer risk? A systematic review and meta-synthesis of primary qualitative research. *J Genet Couns*. 2010;19(4):330–42.
23. Derks-Smeets IAP, Gietel-Habets JJG, Tibben A, Tjan-Heijnen VCG, Meijer-Hoogeveen M, Geraedts JPM, et al. Decision-making on preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis: a challenge for couples with hereditary breast and ovarian cancer. *Hum Reprod*. 2014;29(5):1103–12.

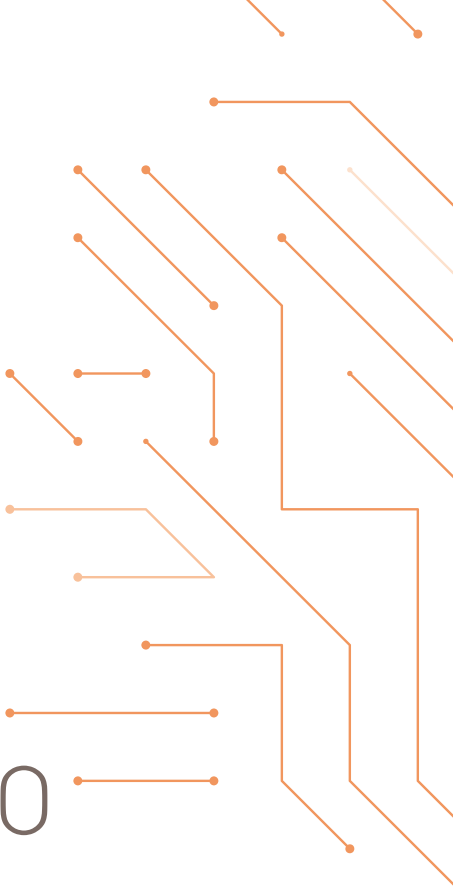
An abstract graphic of a circuit board pattern in orange and white lines on a dark grey background. The lines form a complex, branching structure that resembles a tree or a network of connections, starting from the right side and moving towards the left.

## MÓDULO III

---

# SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER.

# ASPECTOS MOLECULARES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER DE MAMA Y AL CÁNCER DE OVARIO



## Dr. Orland Diez Gibert

Facultativo, Área de Genética Clínica y Molecular;  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Investigador  
Principal del Grupo de Oncogenética, Instituto  
Oncológico Vall d'Hebron (VHIO). Barcelona.  
E-mail: [Odiez@vhio.net](mailto:Odiez@vhio.net)

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente en la mujer tanto en países industrializados como en vías de desarrollo. En nuestro país, el riesgo de padecer CM a lo largo de la vida es aproximadamente un 12% (una de cada 8 mujeres). Esta baja incidencia es similar a la de otros países mediterráneos y menor que la de Estados Unidos, Reino Unido y países centroeuropeos, pero aumenta lentamente, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico más precoz. Supone la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, aunque en España es de las más bajas (6.000 mujeres al año) y sigue descendiendo debido sobre todo a una mejor detección precoz y tratamiento. Por otra parte, en todo el mundo se diagnostican al año más de 200.000 casos de cáncer de ovario (CO), el cáncer ginecológico con mayor mortalidad, ya que suele diagnosticarse en estadios avanzados.

Los estudios epidemiológicos han identificado múltiples factores de riesgo tanto genéticos como hormonales o medioambientales. En el CM destacan especialmente en mujeres premenopáusicas la edad, la densidad mamaria, los antecedentes personales previos y sobre todo, los antecedentes familiares. El riesgo relativo de CM es superior en gemelas monocigóticas que en dicigóticas y estudios epidemiológicos muestran que el riesgo se duplica en parientes de primer grado de mujeres con CM, mientras que el de CO se triplica con parientes afectas de esta enfermedad<sup>1</sup>.



## ALELOS DE SUSCEPTIBILIDAD AL CÁNCER DE MAMA y CÁNCER DE OVARIO

Distintas metodologías han permitido identificar alelos de susceptibilidad al CM y CO en diversos *loci*. Según su frecuencia en la población y el riesgo relativo (RR) que confieren pueden agruparse en alelos muy infrecuentes de penetrancia alta (RR>5), moderada (de baja frecuencia y RR=2-4) o baja (frecuentes en la población y con RR<1,5).

Aproximadamente el 5-10% de todas las pacientes con CM y el 20% de las pacientes con CO muestran una predisposición monogénica. En los años 90 se identificaron dos genes de susceptibilidad mayor, *BRCA1* y *BRCA2* (*BRCA1/2*). La frecuencia poblacional de las variantes patogénicas (VP) se ha estimado en 1/400-1/800 y el riesgo de cáncer en portadoras es superior a 10 veces el poblacional. *BRCA1* y *BRCA2* son los genes de alta penetrancia asociados a una mayor proporción de casos de CM y CO hereditario. Sin embargo, solo un 25% de los casos con el síndrome de CM/CO hereditario se pueden atribuir a VP en *BRCA1/2*. Actualmente, se han asociado al CM o CO familiar más de 25 genes. Desde un punto de vista molecular, la mayoría de ellos participan en el mantenimiento del genoma junto a *BRCA1/2*.

Una parte de los casos de CM no relacionados con *BRCA1/2* se asocia a síndromes infrecuentes debidos a mutaciones en otros genes de alta penetrancia, en los que el CM sólo es uno de los componentes: *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni), *PTEN* (síndrome de Cowden), *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers), *CDH1* (cáncer gástrico hereditario) o *BLM* (síndrome de Bloom). Diversos trabajos han demostrado que VP de los genes *PALB2* y *BRIP1* aumentan considerablemente el riesgo (moderado-alto) de CM o CO, respectivamente. En general, la mayoría de estos genes presentan frecuencias poblacionales muy bajas y su contribución al diagnóstico molecular del CM o CO hereditario, aunque es relevante, es porcentualmente escasa (tabla 1).

**Tabla 1. Genes de susceptibilidad al cáncer de mama o de ovario**

<b>GEN</b>	<b>Mama</b>	<b>Ovario</b>
BRCA1	X	X
BRCA2	X	X
TP53	X	
PTEN	X	
STK11	X	
CDH1	X	
PALB2	X	
ATM	X	
CHEK2	X	?
BRIP1		X
RAD51C	?	X
RAD51D	?	X
MLH1		X
MSH2		X
MSH6		X
PMS2		X
BARD1	X?	
FANCM	X?	
MRE11A	?	
NBN	X?	
RAD50	?	
SLX4	?	
RAD51B	?	
XRCC2	?	
XRCC3	?	

Se indican los genes para los que existen evidencias de asociación a riesgo (X) o indicios publicados (?) y que forman parte de los paneles de análisis más habituales. La lista no es exhaustiva.

Otra categoría de alelos de susceptibilidad, corresponde a los de penetrancia moderada (RR=2-4), que incluye variantes infrecuentes en *ATM* y *CHEK2* entre otros. Estas variantes suponen un 5% del componente genético del riesgo y junto con *BRCA1/2* comprenden menos del 30% del riesgo familiar de CM. Los genes de este grupo se seleccionaron como candidatos por su interacción con las proteínas *BRCA1* y *BRCA2* o su participación en las mismas vías de reparación del ADN, especialmente los genes *FANC*, de la vía de Anemia de Fanconi (FA). Hasta la fecha se han identificado 21 genes asociados con FA, incluyendo *BRCA1* (*FANCS*) y *BRCA2* (*FANCD1*). Para algunos de ellos, como *PALB2* (*FANCN*), *BRIP1* (*FANCJ*) o *RAD51C* (*FANCO*), la asociación de VP a un aumento de riesgo de CM o CO es indudable, mientras que solo hay algunas evidencias en otros, como *FANCM* o *SLX4* (*FANCP*). También se han estudiado como genes candidatos los parálogos de la familia de *RAD51*. A esta familia, pertenecen *RAD51C* y *RAD51D*, con asociaciones confirmadas a un aumento de riesgo de CO mayoritariamente, y los genes *RAD51B*, *XRCC2* y *XRCC3*, para los cuales no hay evidencias

claras por ahora (tabla1). Otros genes cuyas alteraciones aumentan el riesgo del CO se asocian al síndrome de Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*), y existen datos discrepantes acerca de estos genes y la predisposición al CM<sup>3</sup>.

La lista de candidatos susceptibles de aumentar el riesgo de cáncer contiene otros genes relacionados con la detección y reparación de las lesiones de ADN. Por ejemplo, los genes *MRE11*, *RAD50* y *NBN* (componentes del complejo MRN, implicado en el mantenimiento de la integridad del genoma), algunos de los cuales han mostrado alteraciones deletéreas (*NBN*). En otros casos, los genes candidatos se han seleccionado porque sus proteínas colaboran o forman complejos con las de genes ya conocidos. Por ejemplo, *BARD1* o *RAP80*, *Abraxas*, *MERIT40*, etc., cuyas proteínas forman multicomplejos con *BRCA1*. La contribución de estos genes al aumento de riesgo está aún por determinar o descartar. También es posible que la secuenciación de exomas o genomas identifique en el futuro nuevos genes de predisposición, aunque con frecuencias muy bajas en la población.

La tercera categoría de alelos se ha identificado mediante estudios pangenómicos de asociación (GWAS: *genome-wide association studies*) de grandes cohortes de pacientes e individuos sanos. Comprende genes o *loci* de susceptibilidad cuyas variantes son frecuentes en la población y confieren cada una de ellas un  $RR < 1,5$  de CM o CO. Por ahora, se han descrito algunos centenares de este tipo de alelos.

## GENES DE SUSCEPTIBILIDAD CON ALTA PENETRANCIA

### *BRCA1* y *BRCA2*

#### Estructura y función de *BRCA1* y *BRCA2*

El gen *BRCA1* es un gen de gran tamaño localizado en 17q21. Su secuencia de 5.592 nucleótidos, repartidos en 24 exones (dos de los cuales no se traducen), genera una proteína de 1.863 aminoácidos, que presenta múltiples interacciones con otras proteínas y desarrolla numerosas actividades celulares. El exón 11 codifica más del 60% de la proteína, contiene dos señales de localización nuclear (NLS) y puede fosforilarse en diversos puntos por ATM y ATR (proteína de ataxia telangiectasia y proteína relacionada con Rad3) tras una lesión en el ADN.

La proteína *BRCA1* tiene cuatro dominios principales: RING, P300/CBP, *coiled-coil* y BRCT<sup>4</sup>. El dominio RING, situado en su extremo N-terminal consta de 109 aminoácidos muy conservados filogenéticamente y es rico en cisteínas. Mediante este dominio forma un heterodímero con la proteína *BARD1* (*BRCA1-associated RING domain 1*), adquiere propiedades de E3 ubiquitina ligasa y favorece la degradación de otras proteínas. El dominio P300/CBP regula la transcripción al interactuar con los dos cofactores transcripcionales P300 y CBP; El dominio *coiled-coil* se une al dominio *coiled-coil* de la proteína *PALB2*, que a su vez se une al extremo N-terminal de *BRCA2*. Este complejo colabora en la unión de *RAD51* al ADN durante su reparación por recombinación homóloga (RH); El extremo C-terminal posee dos copias en tándem del dominio BRCT (*BRCA1 C-terminal*) con capacidad de unión a serinas fosforiladas y a otras proteínas: *Abraxas* (también conocida como *FAM175A*, *ABRA1* o *CCDC98*), *BRIP1* (helicasa carboxilo terminal asociada a *BRCA1*, también conocida como *FANCI* o *BACH1*) y *CtIP* (reguladora de la transcripción), que corresponden respectivamente a los complejos

A, B y C. El complejo A está involucrado en la reparación del ADN por RH, y los complejos B y C actúan en los puntos de control G1/S y G2/M del ciclo celular, respectivamente. Las secuencias BRCT de BRCA1 pueden además activar la transcripción de ciertos genes. Las variantes genéticas que afectan a los dominios BRCT de BRCA1 interfieren en sus actividades durante la transcripción y la reparación del ADN mediada por RH y suelen asociarse con un aumento de predisposición al cáncer.

Los tres complejos de BRCA1 desempeñan un papel en diferentes etapas en la reparación de roturas de doble cadena del ADN (*double strand break*, DSB). Cuando se daña el ADN BRCA1 se localiza en focos inducidos por la lesión, que se marcan por la variante histónica  $\gamma$ H2AX fosforilada en Ser139 ( $\gamma$ H2AX), indicando los lugares de rotura del ADN. La histona  $\gamma$ H2AX es esencial para la reunión de numerosas proteínas de reparación, como BRCA1, el macrocomplejo RAP80 (receptor de Abraxas asociado a proteína-80), ubiquitinas, la proteína MDC1, CtIP, etc. BRCA1 también interactúa con BRCA2 mediante PALB2, durante la captación de RAD51 hacia la zona con DSB, y participa además en distintas formas de detección, procesamiento y reparación de roturas del ADN formando parte del complejo multiproteico BASC (*BRCA1-Associated Genome Surveillance Complex*), que engloba el complejo MRN (MRE11, RAD50, NBS1), las proteínas MSH2, MSH6 y MLH1 (reparadoras de apareamientos erróneos), la helicasa BLM del síndrome de Bloom, ATM y factores de replicación del ADN. En definitiva, la proteína BRCA1 interactúa con muchas otras de genes supresores de tumores, oncogenes, activadores y represores de la transcripción, reguladores del ciclo celular, así como de detección y reparación de lesiones del ADN, ubiquitinación de proteínas, remodelación de la cromatina, replicación del ADN, regulación del centrosoma, apoptosis, etc., con la finalidad de mantener la estabilidad genómica.

El gen *BRCA2*, localizado en 13q12, se compone de 11.385 nucleótidos, distribuidos en 27 exones, el primero de los cuales no se traduce. El exón 11 codifica más de la mitad de la proteína. La proteína, de 3.418 aminoácidos, alberga residuos fosforilables y contiene diversos dominios<sup>5</sup>. El extremo N-terminal se une a PALB2, que ayuda a la localización de RAD51 en el ADN dañado. El exón 11 contiene ocho repeticiones BRC muy conservadas entre distintas especies, de 30 a 80 aminoácidos, que se unen a RAD51 y ayudan a regular la formación de filamentos helicoidales de RAD51 sobre el ADN monocatenario, para que puedan tener lugar las reacciones de apareamiento de las cadenas homólogas de ADN para su reparación. El extremo C-terminal es la parte más conservada de la proteína. Contiene una región de unión al ADN de unos 800 aminoácidos, en la que se disponen una estructura hélice-giro-hélice y tres módulos de unión a oligonucleótidos/oligosacáridos (OB). En el segundo dominio OB se ubica una estructura en forma de torre (TD) de unos 130 aminoácidos. Los OB1, OB2 y OB3 se unen a ADN de cadena simple y TD a ADN de cadena doble. La región en hélice, OB1 y OB2 se unen a DSS1, que estabiliza a BRCA2, promoviendo la RH, aunque DSS1 participa también en la reparación del ADN o la degradación de proteínas. Finalmente, el extremo C-terminal de BRCA2 contiene dos señales de localización nuclear y una segunda región de unión a RAD51 (en el exón 27) muy conservada en vertebrados. BRCA2 presenta además dominios de activación transcripcional y forma complejos con otras proteínas, como BRAF35 y P/CAF (con actividad acetiladora de histonas), indicando su posible participación en la remodelación cromatínica y el control del ciclo celular en el punto G2/M.

Las funciones de BRCA2 parecen más limitadas que las de BRCA1. BRCA2 participa específicamente en la reparación del ADN mediante RH y en la progresión del ciclo celular (citoquinesis y meiosis). Tanto las células humanas como murinas sin BRCA2

funcional muestran espontáneamente inestabilidad genómica con roturas y aberraciones cromosómicas, atribuibles a defectos en la reparación de roturas de doble cadena.

### **Expresión de *BRCA1* y *BRCA2* y características tumorales**

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. Las proteínas *BRCA1* y *BRCA2* se expresan en la mayoría de tejidos y células analizados. Existen varias hipótesis para explicar la especificidad tumoral, restringida al tejido mamario y ovárico, como la existencia de algún factor de "supervivencia" (hormonas u otros agentes) específico en estos tejidos, que permita a las células seguir proliferando a pesar de la pérdida funcional de dichos genes, que la reparación del ADN en mama y ovario dependa de *BRCA1/2*, mientras que otros tejidos dispongan de mecanismos compensatorios, o bien que dichos tejidos experimentan una pérdida de heterocigosidad en *BRCA1/2* con mayor rapidez, provocando defectos en la reparación del ADN.

Los embriones de ratones *knock out* mueren precozmente por falta de proliferación celular y las células no superan el daño producido por radiación al presentar una reparación defectuosa del ADN. En el caso de *Brca2*, se observa hipersusceptibilidad a la radiación y a radiomiméticos. El embrión puede sobrevivir unos días más si tampoco expresa *TP53*, 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. En el ser humano, en las células sin *BRCA1/2* funcionales la reparación por RH es defectuosa y se emplean mecanismos más propensos a errores como la unión de extremos no homóloga (NHEJ), lo que produce inestabilidad cromosómica y la acumulación de alteraciones en otros genes, reguladores directos del ciclo celular. Por ello, *BRCA1* y *BRCA2* se consideran genes supresores de tumores del tipo *caretakers*. La frecuente pérdida del alelo sano en los tumores de mama y ovario de portadoras de VP germinales reafirma esta hipótesis.

Los tumores de mama debidos a alteraciones germinales en *BRCA1/2* difieren de los esporádicos y de los familiares no *BRCA1/2* en sus características morfológicas, inmunofenotípicas y moleculares. La mayoría de tumores *BRCA1/2* son carcinomas ductales invasivos. Comparados con los tumores *BRCA2* o esporádicos, los tumores *BRCA1* se caracterizan por un alto grado histológico e índice mitótico, infiltración linfocítica, márgenes continuos expansivos, una mayor frecuencia de áreas necróticas y la proporción de carcinomas medulares es más alta. Los tumores *BRCA2* se asocian a una mayor presencia tubular, menores índices mitóticos y márgenes continuos expansivos. Los tumores de mama no debidos a *BRCA1/2* tienden a presentar grados histológicos e índices mitóticos menores que los asociados a *BRCA1/2*.

Los CM asociados a *BRCA1* son más frecuentemente triples negativos (ER-, PR- y HER2-) y de fenotipo basal que los *BRCA2* y esporádicos. La expresión de marcadores basales o mioepiteliales (citoqueratinas 5, 6, 14 y 17, EGFR, P-caderina, HIF-1a y caveolina 1) es más frecuente en tumores *BRCA1* que en tumores *BRCA2* y esporádicos. Los CM por *BRCA1* suelen mostrar sobreexpresión de proteínas del ciclo celular (ciclinas A, B1 y E) y ausencia de expresión de genes asociados a ER (Bcl2 y ciclina D1), mientras que en los tumores *BRCA2* es más frecuente la expresión citoplasmática de RAD51 respecto a la nuclear.

Ambos genes no suelen presentar variantes patogénicas en tumores esporádicos de mama, pero el silenciamiento de *BRCA1* por la metilación del promotor se ha descrito en un 10-30% de los CM esporádicos, asociada a un alto grado histológico, tipo medular y ausencia

de ER y PR, todas ellas características propias de tumores *BRCA1* y esporádicos basales. Sin embargo, estudios recientes indican que los tumores relacionados con *BRCA1* están causados por la transformación de las células progenitoras luminales mutadas, capaces de realizar una conversión a células progenitoras de tipo basal y a otros tipos celulares del epitelio mamario, incluidas células *stem*.

La alteración de la vía de *BRCA2* podría producirse a través del gen *EMSY*, cuya amplificación se ha descrito en menos del 20% de los CM y CO esporádicos. Aunque actualmente se desconoce su relevancia biológica, podría simular los efectos de la inactivación de *BRCA2*.

En cuanto a los tumores de ovario, en general, los asociados a *BRCA1/2* suelen ser de tipo seroso de alto grado (HGSC), aunque, se han descrito VP en *BRCA1/2* en línea germinal en otros tipos con menor frecuencia. Los tumores *BRCA1/2* suelen presentar un grado alto, menor diferenciación, índice mitótico alto, atipia nuclear e infiltración linfocítica, y una mayor frecuencia de un patrón de crecimiento pseudoendometriode y transicional, a diferencia del tradicional papilar/glandular observado en los HGSC sin alteraciones en *BRCA1/2*<sup>6</sup>.

### **Variantes patogénicas (VP) en *BRCA1* y *BRCA2***

La prevalencia y variedad de las VP en línea germinal en *BRCA1* y *BRCA2* se conoce en determinadas poblaciones, la mayoría de Europa y América del Norte, a partir de diversos estudios y de la base de datos ExAC (*Exome Agregación Consortium*)<sup>7</sup>. El consorcio CIMBA (*Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2*) ha reunido datos de unas treinta mil familias con aproximadamente 1.700 VP distintas en cada gen, observando variaciones en el tipo y la frecuencia de las variantes según la región geográfica y etnia, en algunos casos muy significativas, que pueden reflejar la existencia de mutaciones fundadoras en grupos étnicos específicos. Por ejemplo, el 2% de población judía asquenazi es portadora de una de las variantes c.68\_69delAG (187delAG) y c.5266dupC (5385insC) en *BRCA1* o c.5946delT (6174delT) en *BRCA2*. La variante c.68\_69delAG también se ha descrito en poblaciones judías no asquenazis, indicando un origen más antiguo, y es una de las VP recurrentes en población española. Otras VP frecuentes en familias españolas son c.124delA, c.211A>G (en población gallega), c.3331\_3334del4, c.3770\_3771del2 y c.5123C>A (p.Ala1708Glu) en *BRCA1* y c.2808\_2811del4, c.3264dupT, c.5146\_5149del4, c.6275\_6276del2 y c.9026\_9030del5 en *BRCA2*. Por ahora se han descrito en el país más de un centenar de mutaciones distintas para cada gen.

La mayoría de las VP en ambos genes consiste en pequeñas inserciones o deleciones que provocan un cambio en el marco de lectura (*frameshift*) de la secuencia de ADN dando lugar a la aparición de un codón de parada prematuro. También se han descrito sustituciones que originan directamente codones de parada (*nonsense*). Ambos tipos de alteraciones generan presuntamente proteínas no funcionales o bien la degradación de los mRNA alterados. En ocasiones, variantes generalmente localizadas en los lugares de corte y empalme de exones alteran el proceso de eliminación de intrones (*splicing*), causando la pérdida completa o parcial de exones o la inserción de secuencias intrónicas en el transcrito generado. Para interpretar su significado clínico y distinguirlas de transcritos alternativos naturales, debe analizarse el ARNm. Los estudios de ARN realizados en diversos tejidos sanos para conocer las isoformas o transcritos alternativos procedentes de alelos normales de *BRCA1/2* mostraron más de 60 eventos naturales de *splicing* alternativo en *BRCA1* y más de 30 en *BRCA2*<sup>8</sup>. Los transcritos alternativos podían presentarse en proporciones variables respecto al transcrito salvaje completo, en múltiples combinaciones posibles. El conocimiento de

las isoformas naturales de ambos genes es crucial para la interpretación de la potencial patogenicidad de las variantes asociadas a *splicing*. Finalmente, también se han identificado con baja frecuencia grandes deleciones o duplicaciones, que abarcan uno o más exones del gen. Además de las variantes claramente deletéreas, se identifican numerosas variantes de significado desconocido, mayoritariamente *missense*, y múltiples variantes inocuas, frecuentes en la población.

En los dos genes las VP se distribuyen a lo largo de toda su secuencia y los riesgos de CM y CO pueden variar ligeramente según el tipo y la ubicación. El estudio de más de 31.000 mujeres portadoras de VP en *BRCA1/2* (un 60% de ellas con CM/CO), identificó en ambos genes varias zonas asociadas a riesgos diferentes (*Cancer Cluster Region*) de CM y CO (BCCR y OCCR, respectivamente)<sup>9</sup>. Las VP que causan *nmRNAdecay* (NMD) se asociaron con mayores riesgos de CM o CO y una edad más temprana de diagnóstico de CM.

Los estudios en familias españolas muestran la identificación de VP en un 20-25% de ellas, consideradas globalmente. Los porcentajes más altos corresponden a familias con 3 o más casos de CM y CO y son menores en familias sólo con CM (10-15%) o mujeres jóvenes con CM sin antecedentes familiares (<5%). La presencia de CO es un indicador de mayor probabilidad de alteración en *BRCA1*. Más de la mitad de familias con CM masculino presenta alteraciones en *BRCA2*.

Las estimaciones de riesgo de cáncer asociado a *BRCA1* y *BRCA2* varían según la población estudiada<sup>10</sup>. Para *BRCA1*, el riesgo estimado de CM es 57-65% y de CO 20-50%. Para *BRCA2*, el riesgo de CM es 35-57% y de CO 5-23%. En población española se han obtenido resultados semejantes o algo menores. Para los hombres con mutaciones en *BRCA2* el riesgo absoluto de CM se estimó en un 6% a los 70 años, unas 100 veces superior al de la población masculina general. *BRCA1* también se asocia a un riesgo moderado de otros tipos de cáncer (páncreas, útero y próstata en hombres menores de 65 años). Para *BRCA2*, el riesgo relativo de cáncer de próstata se ha estimado en 7,3 veces en menores de 65 años. Se ha observado también un ligero aumento de cáncer de vesícula biliar, páncreas, estómago y melanoma.

La mayoría de portadores de VP en *BRCA1* o *BRCA2* han heredado una única alteración (en heterocigosis). En poblaciones con un alto grado de endogamia se han identificado portadoras de VP en ambos genes, que presentan CM/CO con mayor frecuencia que portadoras hererozigotas y una menor edad al diagnóstico. Se han identificado algunos individuos portadores de VP bialélicas en *BRCA2* afectados de anemia de Fanconi o tumor de Wilms y muy escasos pacientes bialélicos para *BRCA1*, con una de las VP hipomórfica (manteniendo parte de la capacidad de reparación del ADN), con un riesgo muy alto de CM o CO de aparición temprana y características asociadas a la anemia de Fanconi.

La edad al diagnóstico y tipo de cáncer pueden manifestarse de forma muy heterogénea entre portadoras, incluso en una misma familia. Estas diferencias son debidas a efectos modificadores inherentes al tipo y localización de las VP y a variantes de otros genes, así como a factores ambientales y hormonales. Se han observado diferencias generacionales en las portadoras de VP en *BRCA1*, con mayores riesgos de cáncer en las mujeres nacidas más recientemente, atribuibles probablemente a cambios en el estilo de vida.

El análisis de *BRCA1/2* en tumores de ovario tiene un interés clínico creciente ya que las pacientes con VP tanto germinales como somáticas pueden beneficiarse del tratamiento con inhibidores de poli ADP ribosa polimerasa (PARP). Se han detectado VP somáticas hasta en

el 7% de los tumores de ovario (aproximadamente un tercio de todas las pacientes con VP en *BRCA1/2*). El análisis de ADN tumoral es ventajoso ya que en él se pueden detectar variantes germinales y somáticas a la vez, pero las muestras suelen estar fijadas y parafinadas causando daños en el ADN y artefactos. Además, una baja proporción de células neoplásicas respecto a las sanas en el tumor puede producir falsos negativos. Por lo tanto, el análisis en tumor no se ha generalizado aun y requiere la utilización de secuenciación masiva y métodos optimizados.

### **TP53**

La proteína p53 desempeña un gran número de funciones celulares y es esencial en el control del ciclo celular, retrasando su progresión o propiciando la apoptosis. Las VP heredadas en línea germinal son infrecuentes y causan el síndrome de Li-Fraumeni (LF), caracterizado por tumores a corta edad (sarcoma, glioma, carcinoma adrenocortical, etc.) y CM en mujeres jóvenes. Las VP en *TP53* confieren un riesgo de 18 a 60 veces mayor al poblacional en mujeres de menos de 45 años de edad<sup>3</sup>. La probabilidad de detectar una VP en mujeres jóvenes oscila entre 5 y 8% según la serie, y se recomienda el análisis de *TP53* en mujeres con CM menores de 36 años y sin alteración en *BRCA1/2*, con o sin antecedentes familiares. Los CM en LF suelen presentarse avanzados (>5 cm, ganglios axilares positivos), y en su mayoría con receptores HER2/neu positivos.

### **CDH1**

El gen *CDH1* genera la proteína E-cadherina, una glicoproteína transmembrana del tejido epitelial, responsable de la adhesión intercelular y de suprimir la invasión celular. La alteración de E-cadherina aumenta la motilidad celular y la capacidad metastásica tumoral. Las VP en la línea germinal de *CDH1* son responsables del cáncer gástrico difuso hereditario. Aunque su asociación con el CM familiar es extremadamente baja, se han detectado variantes de *CDH1* en mujeres con CM lobulillar (CML) sin antecedentes familiares de carcinoma gástrico. En una revisión bibliográfica de CML sin cáncer gástrico, se observó una alta frecuencia de CM familiar y CM bilateral en las probandos y variantes deletéreas en diferentes dominios del gen *CDH1*, lo que ha llevado a recomendar su análisis en línea germinal ante la presencia de CML<sup>11</sup>.

### **PTEN**

El gen *PTEN* genera una proteína fosfatasa lipídica y regula la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa. La pérdida de su función causa una mayor proliferación celular y supervivencia. Las VP somáticas en *PTEN* se encuentran en múltiples tumores (mama, endometrio y melanoma) y en línea germinal causan el síndrome de Cowden (SC). En el SC aumentan los riesgos de CM, endometrio, tiroides, colon y renales en mujeres, normalmente en edad adulta, aunque pueden reconocerse en la infancia algunas otras características fenotípicas asociadas, como lesiones mucocutáneas (queratosis acral y pápulas papilomatosas), y aumenta el riesgo de enfermedad mamaria benigna. Aunque el SC es responsable de <1% de los CM, esta es la neoplasia asociada más común. Las mujeres afectadas tienen un riesgo de CM que alcanza el 50%, con una edad más temprana al diagnóstico (36-46 años)<sup>3</sup>.



La frecuencia de enfermedad multifocal y bilateral es mayor, pero la patología en general es similar a la del CM esporádico, con predominio de receptores hormonales positivos. La frecuencia de detección de VP es muy variable (11-80%), y las alteraciones pueden estar ubicadas en el propio gen o en su promotor.

## **SKT11**

El gen *SKT11* codifica para una serina-treonina quinasa. Participa en las uniones de membranas celulares y apoptosis y regula negativamente la vía mTOR. Las VP en la línea germinal causan el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), caracterizado por múltiples pólipos hamartomatosos gastrointestinales, y pigmentaciones mucocutáneas en labios, mucosa bucal y dedos, y aumentan el riesgo de cáncer colorrectal, de intestino delgado, pancreático, gástrico y ovárico, además de CM (hasta un 50%), que puede aparecer de forma temprana. El CM suele tener una histología similar a la de la población general. Las VP en línea germinal se detectan en un 70-80% de los pacientes con PJS<sup>3</sup> y su contribución al CM es escasa.

## **GENES DE SUSCEPTIBILIDAD CON PENETRANCIA MODERADA**

### **ATM**

El gen *ATM* se localiza en 11q22-23 y consta de 66 exones. La proteína ATM, una PI3K-serina/treonina quinasa, es esencial para el inicio de la respuesta celular frente a roturas de doble cadena de ADN (*double strand break* DSB), inducidas por radiación ionizante, quimioterapia, estrés oxidativo o eventos fisiológicos como las recombinaciones meióticas o reordenamiento de genes de anticuerpos en células B. Tras una lesión en el ADN, ATM fosforila numerosos sustratos, que a su vez fosforilan a BRCA1 y RAD51 (reparación del ADN), p53 (apoptosis) y CHEK1 y CHEK2 (control del ciclo celular), especialmente en fases G1-S, S y G2-M. La reparación de las DSB implica una amplia red de señales con proteínas sensoras, transductoras y efectoras, como el complejo MRE11-RAD50-NBS1 (MRN), que une ATM en los lugares de DSB, 53BP1 (proteína de unión a p53) y BRCA1.

Los portadores en homocigosis de alteraciones de *ATM* padecen ataxia telangiectasia, un síndrome autosómico recesivo caracterizado por ataxia cerebelosa, telangiectasias oculocutáneas, inmunodeficiencia, hipersensibilidad a la radiación ionizante, inestabilidad genómica y un mayor riesgo de linfomas, leucemia y otros tipos de cáncer, como el CM, con un RR de 6,8 respecto a controles.

Se estima que el 0,5-1% de la población general es heterocigota y que el 3-8% de todos los CM podría ser atribuible a *ATM*<sup>12</sup>, especialmente los casos familiares. Estudios epidemiológicos evaluaron en mujeres heterocigotas un riesgo de CM del 30% a los 70 años de edad y un RR de 2 a 4, además de un mayor riesgo de cáncer de páncreas, estómago, vejiga, ovario y leucemia linfocítica crónica. En conjunto, los datos atribuyen un papel de *ATM* en la predisposición al CM, especialmente en pacientes jóvenes con enfermedad familiar o bilateral, aunque moderado. No obstante, la frecuencia de variantes germinales de *ATM* concretas y su asociación a riesgo de distintos tipos de cáncer es muy dispar según el estudio, como demuestra el alto riesgo de la variante c.7271T>G calculado en un estudio con el array de iCOGS (*illumina-Collaborative Oncological Gene-Environment Study*) en más de 42.000 mujeres con CM y otros tantos controles. En población española el análisis de 392 familias con CM/CO sin alteraciones en *BRCA1/2* reveló una prevalencia de 1,78% de VP en *ATM*, que aumentaba a 1,94% entre las familias solo con CM<sup>13</sup>.

## CHEK2

El gen *CHEK2* se localiza en 22q12.1 y consta de 14 exones. Tras lesiones en el ADN ATM fosforila a CHEK2 causando su dimerización y su actividad como quinasa. CHEK2 fosforila a otras proteínas, como BRCA1, BRCA2, p53, la fosfatasa CDC25C y otras quinasas o factores de transcripción, relacionadas con el mantenimiento del genoma y el control de la entrada en mitosis o la apoptosis.

Inicialmente, se identificó el alelo c.1100delC en familias con CM, sin buena cosegregación con la enfermedad, y también en controles, pero su frecuencia es mayor en los individuos afectados. En el norte de Europa la frecuencia alélica de c.1100delC en población sana es del 1%, de 1,5 a 3 veces mayor en pacientes con CM no seleccionados y del 5% en familias con CM [4,9-11,4% según el número de casos de CM]<sup>14</sup>. En población española se han descrito algunas familias portadoras.

Se ha estimado que c.1100delC causa aproximadamente la duplicación del riesgo de CM, que aparece más precozmente, y de CM contralateral. Al tratarse de una variante común asociada a un aumento moderado del riesgo, puede causar una contribución significativa a las agregaciones familiares de CM (el 1% de todos los CM y el 9% de los CM masculinos). Un estudio reciente de 86.975 individuos de población general danesa, demostró también la asociación de c.1100delC germinal con otros tipos de cáncer<sup>15</sup>. El riesgo de CM para portadoras doblaba el de no portadoras y fue también superior para el cáncer de estómago, riñón, sarcoma y próstata, aunque los intervalos de confianza eran amplios.

Además de c.1100delC, se han identificado otras variantes del gen, como la p.Ile157Thr. El cambio I157T altera la homodimerización de CHEK2 y disminuye su actividad. Según algunos autores, podría estar asociada con la susceptibilidad al CM, riñón o colon aunque con menor frecuencia, y aumentar el riesgo de CM en portadoras de otra variante deletérea en *CHEK2*.

## PALB2

El gen *PALB2* (*Partner and localizer of BRCA2*), ubicado en 16p12, tiene 13 exones y 1.186 aminoácidos. La proteína contiene un motivo conservado *coiled-coil* en su región N-terminal. Esta estructura es responsable de mediar su homodimerización y su unión a BRCA1. *PALB2* presenta además dos regiones de unión al ADN y una región de asociación de cromatina (CHAM) conservada evolutivamente en su región central. En su región C-terminal, *PALB2* posee un dominio WD40, caracterizado como una hélice compuesta de siete repeticiones de 40 a 60 aminoácidos, que contiene una señal de exportación nuclear (NES). A través del dominio WD40, *PALB2* interactúa con RAD51 y con BRCA2. Por lo tanto, *PALB2* actúa mediando interacciones proteicas y está implicada en la localización nuclear y la estabilidad de BRCA2 y algunas de sus funciones en la recombinación homóloga y en la reparación de lesiones de la doble cadena de ADN.

*PALB2* se definió como un gen de la anemia de Fanconi (subtipo *FANCF*), además de ser un gen de susceptibilidad al CM. El estudio inicial de *PALB2* en un millar de casos de CM familiar y controles identificó un aumento de riesgo de CM asociado a VP (RR=2,3, mayor para mujeres jóvenes). Otros estudios en población finlandesa estimaron un aumento de 2 a 4 veces para las portadoras. En estudios posteriores, se observó que las VP de *PALB2* contribuyen a un riesgo 2-30 veces mayor de incidencia de CM, dependiendo de la VP y la población analizada, así como a la predisposición al CM en hombres<sup>16</sup>.

La frecuencia de VP de *PALB2* es variable en pacientes con CM según la población: alrededor de 0,9% para cohortes de CM no seleccionadas, y superior en los casos de CM familiar, llegando al 4,8% en población finlandesa, debido a la VP fundadora c.1592delT. Se han observado VP en 0.2-0.6% de las mujeres con CO, en trompas de Falopio y cáncer peritoneal en diversas series, pero no en todas, y asociación de VP de *PALB2* con cáncer de páncreas en algunas cohortes estudiadas. También se encontraron variantes potencialmente patogénicas en pacientes con cáncer gástrico, de próstata y colorrectal, aunque los datos son escasos.

Las VP germinales de *PALB2* se asocian a tumores mamarios con fenotipo agresivo, con un mayor grado tumoral y marcador Ki-67 de proliferación y casi el 40% de los CM muestran un fenotipo triple negativo.

## **RAD51C**

*RAD51C* es un gen parálogo de la familia *RAD51* (al que pertenecen *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *XRCC2* y *XRCC3*) y está involucrado en la reparación del ADN por RH. La proteína se acumula en los lugares de lesión del ADN junto con *RAD51*, actúa en algunas fases del proceso de reparación y participa además en la activación de *CHEK2* y en el paro del ciclo celular como respuesta al daño en el ADN. Por lo tanto, *RAD51C* contribuye a preservar la integridad del genoma.

El estudio inicial de *RAD51C* en un millar de familias alemanas con CM/CO y controles identificó seis VP, todas en el subgrupo de familias con casos de CO. Estudios posteriores han encontrado frecuencias variables (0,4-2,9%) en familias con CO y no hay indicios de asociación con CM. En un estudio de un millar de familias del Reino Unido con CO la frecuencia de VP fue 0,79% y mayor en familias con múltiples CO (1,3-3%). La penetrancia se estimó en un RR=5,9 (2,9-12) para CO, con un riesgo acumulado del 9% a los 80 años, correspondiente a un gen de penetrancia moderada. En series de pacientes con CO no seleccionados por historia familiar las frecuencias fueron 0,4-1,1%<sup>17</sup>. Las VP de *RAD51C* en familias solo con CM son extremadamente raras. En las poblaciones finlandesa y sueca se conocen posibles VP fundadoras asociadas a casos de CO familiar o no seleccionados. Las familias con VP de *RAD51C* pueden presentar además una gran variedad de tumores en distintos órganos, pero no se han realizado estudios de casos y controles. En las portadoras la edad media de diagnóstico del CO es aproximadamente de 60 años (42-81 años), mayor que para *BRCA1* y similar a la poblacional. Los tumores de ovario son casi siempre adenocarcinomas serosos de alto grado, el subtipo histológico más común tanto esporádico como hereditario.

## **RAD51D**

La proteína codificada por *RAD51D* (328 aminoácidos en 10 exones) es un miembro de la familia de proteínas *RAD51*, un elemento clave en la RH. Su actividad parece estar estrictamente regulada por un número de cofactores codificados por los parálogos de la familia *RAD51*. *RAD51D* forma un complejo con *RAD51B*, *RAD51C* y *XRCC2* (complejo BCDX2), responsable de la atracción o estabilización de *RAD51* a sitios dañados del ADN. Además, *RAD51D* participa en la protección de los telómeros, contra su desgaste y la fusión cromosómica.

La identificación de VP en *RAD51C* en familias con CM y CO estimuló el estudio de *RAD51D* en la susceptibilidad al cáncer<sup>3</sup>. *RAD51D* se identificó principalmente como un gen de susceptibilidad en un estudio de un millar de familias británicas con CM/CO y de controles

asociándose con un aumento de riesgo de CO (RR=6,3). No se encontraron VP en individuos solo con historia de CM familiar. Esta asociación al CO se ha confirmado en estudios posteriores. En población española, el análisis de 713 pacientes con cáncer familiar (491 con CM/CO, 171 con CM, 51 con CO) y 129 con CM/CO sin antecedentes, identificó VP en cuatro familias con un caso de CO<sup>18</sup>, aunque una de las alteraciones cosegregaba con CM, sugiriendo un aumento potencial del riesgo de CM.

### ***RAD51B, XRCC2 y XRCC3***

Recientemente algunos estudios analizaron la existencia de VP monoalélicas en línea germinal en los otros parálogos de *RAD51* (*RAD51B*, *XRCC2* y *XRCC3*), implicados en la misma vía de reparación del ADN y en la aparición de diversos tipos de AF cuando se presentan de forma bialélica. Se han descrito variantes deletéreas en *RAD51B* en línea germinal en algunos casos de CM y CO, y las variantes missense raras son más frecuentes en casos que en controles, lo que sugiere que una proporción de estas variantes es deletérea. No obstante, es poco probable que *RAD51B* contribuya al riesgo de CO. También se han descrito variantes deletéreas en *XRCC2* en casos familiares de CM, pero estudios poblacionales no han confirmado la asociación con el riesgo de CM. En un estudio reciente, el análisis de 2.649 pacientes con CM/CO identificó 21 variantes deletéreas en 30 pacientes (15 en casos de CM y 15 en casos con al menos un CO): 12 en *RAD51C*, 7 en *RAD51D*, 4 en *RAD51B*, 2 en *XRCC2* y 5 en *XRCC3*. Este estudio demuestra la posibilidad de hallar variantes en pacientes con CM o CO en todos los genes, pero dada su baja frecuencia se necesitan más estudios para estimar correctamente el riesgo asociado<sup>19</sup>.

### ***BRIP1***

El gen *BRIP1* tiene 20 exones. La proteína BRIP1 (*BRCA1-interacting protein 1*), de 1.249 aminoácidos, también conocida como BACH1 o FANCI de la anemia de Fanconi, se identificó inicialmente por su interacción física con BRCA1 a través de BRCT y tiene una gran homología con otras helicasas RecQ. Está implicada en muchos procesos, en especial la replicación del ADN y su reparación por RH. Al unirse al ADN durante la replicación evita que se pliegue sobre sí mismo para formar estructuras secundarias y lo mantiene desenrollado para que pueda actuar la polimerasa. Las células sin BRIP1 son sensibles a radiación ionizante y agentes que generan enlaces cruzados (*cross-link*) en el ADN y son deficientes en RH.

*BRIP1* se describió inicialmente como un gen de moderado riesgo para el CM en diversos estudios con casos de CM familiar y controles. En una serie de más de 28.000 pacientes con CM precoz o antecedentes familiares se apreció un aumento de riesgo de (OR= 1,63), especialmente entre las mujeres con CM triple negativo. Sin embargo, análisis posteriores en cohortes de CM y controles no revelaron ninguna asociación, por lo que el papel de *BRIP1* en la predisposición al CM sigue siendo conflictivo. El estudio reciente de 6.341 pacientes alemanas con CM, 706 con CO y controles sugirió que la prevalencia de VP de *BRIP1* en CM familiar podría ser debida a la concurrencia de CO en estas familias<sup>20</sup>. En este estudio se detectaron 18 portadoras (2,55%) entre los casos de CO, una frecuencia muy superior a la de los controles y la poblacional (0,14%), estimándose una OR de 19,17. Por lo tanto, *BRIP1* parece ser un gen de alto riesgo para CO seroso de alto grado de inicio tardío, ya que el promedio de edad al diagnóstico fue de 61 años, algo mayor que para las pacientes con CO

familiar, con un riesgo acumulado de CO a los 80 años de 5,8%. En el subgrupo de pacientes con CM la OR fue de 1,85 [1,06-3,26], pero no se observó asociación entre *BRIP1* y CM familiar sin coexistencia de CO. En este estudio, con pacientes con CO familiar, la prevalencia de *BRIP1* fue más alta que entre pacientes con CO no seleccionados, con frecuencias de VP de 0,7-1,20%<sup>21</sup>.

## **BARD1**

La proteína BARD1 (*BRCA1-associated RING domain protein 1*), generada por el gen *BARD1*, contiene 777 aminoácidos y un dominio RING (aminoácidos 46-90), tres repeticiones anquirina (aa 420-555) y dos dominios BRCT en tándem (aa 568-777). BARD1 y BRCA1 forman un heterodímero a través de sus dominios N-terminales RING, esencial para la estabilidad de BRCA1 y para la rápida reubicación de BRCA1 a sitios dañados de ADN. El heterodímero actúa como una ubiquitina ligasa E3 de la ARN polimerasa II, impidiendo la transcripción del ADN dañado y restaurando la estabilidad genética. Se han descrito variantes germinales deletéreas asociadas a CM, CO y cáncer de útero. En una reciente gran serie de casos y controles, se encontró una mayor frecuencia de estas variantes en mujeres con CO<sup>21</sup>, pero algunas pacientes también eran portadoras de VP en *BRCA1*. El papel de *BARD1* en CM tampoco está claro, ya que se han identificado variantes deletéreas en individuos con sospecha de CM hereditario, pero sin demostrarse un aumento claro del riesgo de CM.

## **FANCM**

La anemia de Fanconi (FA) es una rara enfermedad hereditaria y recesiva que afecta a uno de cada 100.000 nacimientos. Los pacientes con FA presentan numerosas características clínicas con penetrancia incompleta, entre las cuales destacan defectos congénitos, fallo de médula ósea, sensibilidad a agentes que causan enlaces cruzados en el ADN y susceptibilidad al cáncer.

Hasta la fecha se han descrito 21 genes asociados con FA. Las proteínas de los genes A, B, C, E, F, G, L y M forman un complejo con actividad E3 ubiquitina ligasa que, junto con la conjugasa FANCT, ubiquitinan a FANCD2 y el dímero FANCI (complejo I/D). Cualquier alteración en las proteínas del complejo inicial (genes *upstream*) anula este proceso. Las alteraciones en los genes FA restantes (*downstream*) no impiden la monoubiquitinación del complejo I/D a pesar de causar también un fenotipo FA o similar por mutaciones bialélicas. Entre los componentes de FA *downstream*, *BRCA2/FANCD1*, *BRCA1/FANCS*, *BRIP1/FANCI*, *PALB2/FANCN* y *RAD51C/FANCO* son genes de predisposición al CM y CO familiar en portadoras monoalélicas.

FANCM no es esencial para la formación de focos RAD51 y la RH, y su papel en la etiología de la enfermedad FA ha sido discutido, pero es fundamental en el proceso de replicación de ADN y las variantes deletéreas monoalélicas de *FANCM* están asociadas con susceptibilidad al CM, como se observó en recientes estudios de casos y controles de población finlandesa, particularmente en casos de CM familiares (OR= 2,11) y triples negativos (OR= 3,56). La VP c.5791C>T se detectó en una gran serie de 8.635 casos familiares de CM y 6.625 controles de diferentes poblaciones. La asociación al riesgo de CM (OR=3,93;IC95%1,28-12,11)<sup>22</sup> se confirmó posteriormente. Por otra parte, se han descrito individuos homocigotos para la pérdida de función de *FANCM* con CM y sin características clínicas de FA, indicando que *FANCM* no es un gen FA canónico, pero sí de predisposición a CM.

## GENES DE REPARACIÓN MMR (*mismatch-repair*)

Los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2* codifican proteínas del sistema de reparación de malapareamientos de ADN (*mismatch repair*, MMR) surgidos durante la replicación del ADN. Las VP en línea germinal en los genes MMR causan el síndrome de Lynch, caracterizado por un aumento de riesgo de cáncer colorrectal, de endometrio, estómago y ovario, a edades menores que en la población general. Existe un debate sobre si el CM forma parte del síndrome de Lynch ya que estudios retrospectivos proporcionan datos contradictorios.

### *MRE11*, *RAD50* y *NBS1*

El complejo MRN, compuesto por las proteínas *MRE11*, *RAD50* y *NBS1*, participa en la detección y reparación de lesiones del ADN y en las funciones de control del ciclo celular e interactúa con *BRCA1*, formando focos nucleares tras irradiación. Esta relación sugiere que mutaciones germinales en *MRE11*, *RAD50* y *NBS1* podrían aumentar la susceptibilidad al CM.

*RAD50* genera una proteína de reparación de roturas dobles de ADN sumamente conservada. En *RAD50* se detectó, además de variantes de significado incierto, la variante c.687delT en dos de las 151 familias finlandesas con CM estudiadas (1,3%) y en población control (0,6%), lo que sugiere un efecto patogénico de penetrancia moderada. Posteriormente, se confirmó el alelo c.687delT relativamente común en Finlandia, aunque se le atribuyó un escaso papel en la predisposición al CM, y alteraciones de *MRE11* en familias con CM cuyos tumores habían mostrado pérdida o reducción de expresión de las tres proteínas MRN. Un estudio reciente de un gran número de casos de CM precoz confirmó que variantes *missense* raras y truncantes de los genes MRN, considerados conjuntamente, confieren un riesgo 2-3 veces mayor de CM<sup>23</sup>. Los datos actuales sugieren una escasa contribución de estos genes a la predisposición familiar de CM, aunque no es improbable la detección de nuevas variantes. Cabe añadir que no hay apenas datos de posibles reestructuraciones genómicas o de análisis funcionales de variantes de significado incierto. Tampoco se conocen las frecuencias en otras poblaciones, entre ellas la española.

El gen *NBS1* (o *NBN*), ubicado en 8q21.3, abarca más de 50 kb de ADN genómico, consta de 16 exones y se traduce a la proteína nibrina. Las mutaciones en *NBS1* causan el síndrome autosómico recesivo de Nijmegen (*Nijmegen breakage syndrome*), consistente en microcefalia, retraso del crecimiento, inmunodeficiencia, inestabilidad cromosómica y predisposición al cáncer. En población eslava más del 90% de los pacientes con el síndrome presentan la delección c.657del5. Su frecuencia en personas de origen polaco es del 0,3% (3,75% de las familias con CM), las portadoras heterocigotas poseen el triple de riesgo de CM y los tumores presentan pérdida alélica, concordando con una función supresora de tumores del gen. En poblaciones no eslavas, la frecuencia de c.675del5 es mucho más baja. Se han identificado otras variantes, pero no se conoce bien su asociación a riesgo.

## ALELOS DE PREDISPOSICIÓN DE BAJA PENETRANCIA

Las VP en genes de susceptibilidad de penetrancia alta y moderada, como *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* y *CHEK2* se han identificado en el 5% de los casos de CM en la población general y solo en el 30-40% de los casos asociados con antecedentes familiares de CM. Durante la última década, el análisis de variantes de frecuencia poblacional alta mediante estudios de asociación de genoma completo (GWAS) ha identificado 182 *loci* de susceptibilidad al CM y

35 de CO, que supondrían respectivamente hasta un 18% y un 6% del riesgo en la población general<sup>24</sup>. Individualmente, las variantes comunes tienen efectos bastante pequeños y pueden no ser útiles para evaluar el riesgo de cáncer, pero el efecto combinado, estimado en un valor de riesgo poligénico (*polygenic risk score*, PRS), ha demostrado capacidad para mejorar las estimaciones de riesgo en mujeres de la población general. Los PRS también se han diseñado para estratificar o personalizar el riesgo de CM en mujeres con variantes patogénicas en *BRCA1*, *BRCA2* y *CHEK2* (c.1100delC) y se seguirán desarrollando para otros genes, como *PALB2* y *ATM*. Se han realizado también estimaciones de PRS para el riesgo de CM en general, así como ER-negativo y ER-positivo. El aumento o disminución de la estimación de riesgo en portadoras respecto a la portadora promedio puede conducir a cambios en las decisiones clínicas, incluyendo tratamientos farmacológicos o quirúrgicos, así como decisiones reproductivas.

## ANÁLISIS MEDIANTE PANELES MULTIGÉNICOS

Hoy en día, la capacidad de detectar múltiples alteraciones germinales y somáticas en un corto período de tiempo y con un coste razonable ha mejorado enormemente con las técnicas de secuenciación masiva, que han reemplazado en gran medida la secuenciación capilar. Un número creciente de empresas y laboratorios ofrecen el análisis de la predisposición al cáncer mediante paneles que abarcan desde unos pocos genes a más de un centenar. En todos los casos, debe verificarse su validez analítica y clínica, así como su utilidad clínica, para guiar la toma de decisiones por y para el paciente, además de sus implicaciones éticas, legales y sociales. El uso de grandes paneles multigénicos diseñados para una enfermedad concreta es un enfoque más eficiente tanto económica como clínicamente, puesto que permite el análisis simultáneo de múltiples genes relacionados con la enfermedad y una evaluación de riesgos más completa.

Numerosos estudios han evaluado el rendimiento de los paneles CM/CO. En general, los genes de CM de “alto riesgo” representan el 20-25% de CM familiar, los genes de riesgo “intermedios” explican otro 5% y los de “bajo riesgo” añaden acumulativamente un 14% adicional del riesgo familiar. En diversas series publicadas de pacientes con CM/CO, se identificaron variantes deletéreas en genes distintos de *BRCA1/2* en porcentajes que oscilan entre 3-11%, dependiendo de los criterios de selección de las pacientes, del tipo de panel (CM o CO o ambos) y de los genes incluidos en el panel<sup>25</sup>. Para determinar en qué medida los genes comúnmente incluidos en los paneles habituales, así como otros genes adicionales podían contribuir al aumento de riesgo de CM o CO, en un reciente estudio<sup>26</sup> se secuenció el exoma de 11.416 pacientes con CM o CO y 3.988 controles. Aparte de *BRCA1/2*, se identificó un aumento del riesgo de CM alto para *PALB2* y moderado para *CHEK2* (c.1100delC), *ATM* y *MSH6*, y solo cuatro genes se asociaron al aumento de riesgo de CO, *MSH6*, *RAD51C*, *TP53* y *ATM*, por lo que se confirmaron sólo algunas de las conclusiones de anteriores trabajos.

Las diferencias observadas en los resultados de los estudios, las dificultades de interpretación de las variantes detectadas, la insuficiencia de los datos sobre el impacto de cada gen en el riesgo y sobre el posterior manejo clínico de los pacientes y familiares, generan debates sobre el diseño adecuado de los paneles. En el momento actual, es recomendable lograr un consenso, revisable periódicamente, entre los centros implicados en el diagnóstico sobre el contenido de los paneles, para lograr la homogeneidad en los resultados y su interpretación y la máxima utilidad clínica<sup>27</sup>.

## RESUMEN

Globalmente, pueden distinguirse distintos genes o alelos de susceptibilidad hereditaria al CM y CO según su frecuencia en la población y su penetrancia, que puede ser alta, moderada o baja. Después de la identificación de dos genes principales, *BRCA1* y *BRCA2*, que causan una cuarta parte de los casos con el síndrome de CM/CO hereditario, numerosos estudios han aportado evidencias crecientes de la asociación de múltiples genes a dicha predisposición, algunos de ellos también de alta penetrancia, como *TP53*, *PTEN*, *STK11* o *CDH1*, o de penetrancia moderada, como *PALB2*, *BRIP1*, *ATM*, *CHEK2*, *RAD51C* y *RAD51D*, entre otros, aunque para algunos de ellos, aun no se conoce con certeza el grado de riesgo asociado a cada fenotipo. Existen menos evidencias o resultados discrepantes para otros genes sugeridos como candidatos, como varios genes de la vía de la Anemia de Fanconi, de la familia *RAD51* o que generan proteínas que interactúan con *BRCA1* o *BRCA2* o también involucradas en la reparación del ADN, como *BARD1*, o los del complejo MRN. Una tercera categoría de alelos, identificada mediante estudios pangenómicos de asociación (GWAS) comprende un gran número de variantes frecuentes en la población y asociadas a un bajo riesgo relativo, pero que conjuntamente generan un aumento de riesgo a tener en cuenta. La mayoría de los genes mencionados forman parte ya de los paneles de análisis, aunque con discrepancias en cuanto a su finalidad, diagnóstica o de investigación, según el laboratorio. También empiezan a cuantificarse los riesgos añadidos debidos a variantes de baja penetrancia. La progresiva aplicación de estas tecnologías multigénicas proporcionará una visión más completa y acertada de la predisposición al CM y CO en cada población.

## ABREVIATURAS

CM: cáncer de mama

CO: cáncer de ovario

RH: recombinación homóloga

VP: variante patogénica

RR: riesgo relativo

GWAS: genome-wide association studies

NHEJ: unión de extremos no homóloga

OR: odds ratio



## BIBLIOGRAFÍA

1. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1600–1608.
2. Nielsen FC, van Overeem HT, Sørensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. *Nat Rev Cancer* 2016; 16:599-612
3. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A. Beyond BRCA: New hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev* 2015; 41:1–8.
4. Takaoka M, Miki Y. *BRCA1* gene: function and deficiency. *Int J Clin Oncol* 2018; 23:36-44.
5. Pfeiffer MC, Ho NB, Singh TKA. The Evolution, Functions and Applications of the Breast Cancer Genes *BRCA1* and *BRCA2*. *Cancer Genom Proteom* 2017;14:293-298.
6. Hoang LN, Gilks BC. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome: Moving Beyond BRCA1 and BRCA2. *Adv Anat Pathol* 2018; 25:85-95.
7. Maxwell KN, Domchek SM, Nathanson KL, Robson ME. Population Frequency of Germline BRCA1/2 Mutations. *J Clin Oncol* 2016;34: 4183–4185.
8. Colombo M, Blok MJ, Whiley P, Santamariña M, Gutiérrez-Enríquez S, Romero A et al. Comprehensive annotation of splice junctions supports pervasive alternative splicing at the BRCA1 locus: a report from the ENIGMA consortium. *Hum Mol Genet* 2014; 23:3666-3680.
9. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Sinilnikova OM, Healey S, McGuffog L, et al. Association of Type and Location of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations With Risk of Breast and Ovarian Cancer. *JAMA* 2015;313: 1347-1361.
10. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017;317: 2402-2416.
11. Corso G, Figueiredo J, La Vecchia C, Veronesi P, Pravettoni G, Macis D, et al. Hereditary lobular breast cancer with an emphasis on E-cadherin genetic defect. *J Med Genet* 2018;55:431-441.
12. Thompson D, Duedal S, Kirner J, McGuffog L, Last J, Reiman A, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97: 813–822.
13. Tavera-Tapia A, Pérez-Cabornero L, Macías JA, Ceballos MI, Roncador G, de la Hoya M et al. Almost 2% of Spanish breast cancer families are associated to germline pathogenic mutations in the ATM gene. *Breast Cancer Res Treat* 2017;161:597-604
14. Apostolou P, Papatiriu I. Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Breast Cancer* 2017;9:331-335.
15. Näslund-Koch C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Increased risks for other cancers in addition to breast cancer for CHEK2\*1100delC heterozygotes estimated from the Copenhagen General Population Study. *J Clin Oncol* 2016;34: 1208-1216.
16. Nepomuceno TC, De Gregoriis G, de Oliveira FMB, Suarez-Kurtz G, Monteiro AN, Carval-

- ho MA. The Role of PALB2 in the DNA damage response and cancer predisposition. *Int J Mol Sci* 2017;18. pii: E1886
17. Sopik V, Akbari MR, Narod SA. Genetic testing for RAD51C mutations: in the clinic and community. *Clin Genet* 2015;88: 303-312.
  18. Gutiérrez-Enríquez S, Bonache S, de Garibay GR, Osorio A, Santamariña M, Ramón y Cajal T, et al. About 1% of the breast and ovarian Spanish families testing negative for BRCA1 and BRCA2 are carriers of RAD51D pathogenic variants. *Int J Cancer* 2014;134: 2088-2097.
  19. Golmard L, Castéra L, Krieger S, Moncoutier V, Abidallah K, Tenreiro H, et al. Contribution of germline deleterious variants in the RAD51 paralogs to breast and ovarian cancers. *Eur J Hum Genet* 2017;25:1345-1353.
  20. Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, Richters L, Groß E, Blümcke B, et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Res* 2018;20:7.
  21. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2: 482-490.
  22. Peterlongo P, Catucci I, Colombo M, Caleca L, Mucaki E, Bogliolo M, et al. FANCM c.5791C→T nonsense mutation (rs144567652) induces exon skipping, affects DNA repair activity and is a familial breast cancer risk factor. *Hum Mol Genet* 2015;24:5345-5355.
  23. Damiola F, Pertesi M, Oliver J, Le Calvez-Kelm F, Voegelé C, Young EL, et al. Rare key functional domain missense substitutions in MRE11A, RAD50, and NBN contribute to breast cancer susceptibility: results from a Breast Cancer Family Registry case-control mutation-screening study. *Breast Cancer Res* 2014;16: R58
  24. Lilyquist J, Ruddy KJ, Vachon CM, Couch FJ. Common genetic variation and breast cancer risk-past, present, and future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:380-394.
  25. Kurian AW, Kingham KE, Ford JM. Next-generation sequencing for hereditary breast and gynecologic cancer risk assessment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27: 23-33
  26. Lu HM, Li S, Black MH, Lee S, Hoiness R, Wu S, et al. Association of breast and ovarian cancers with predisposition genes identified by large-scale sequencing. *JAMA Oncol* 2018 Aug 16. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2956.
  27. Taylor A, Brady AF, Frayling IM, Hanson H, Tischkowitz M, Turnbull C, et al. Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK Cancer Genetics Group. *J Med Genet* 2018;55:372-377.

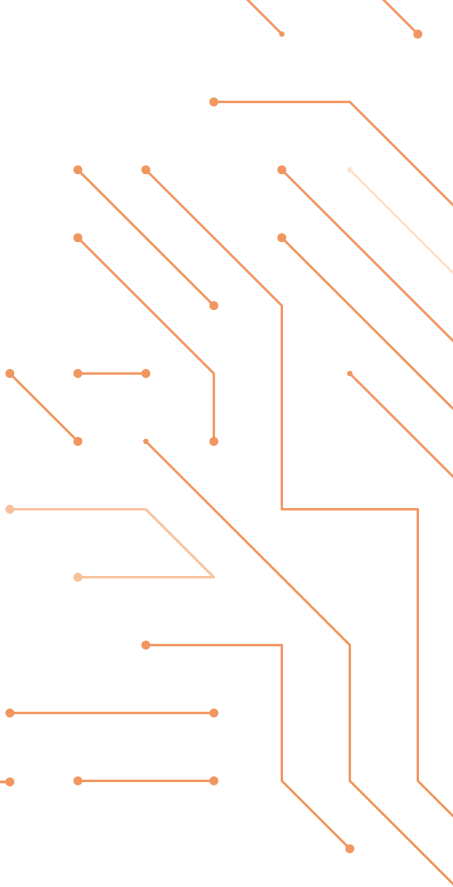
An abstract graphic design featuring a complex network of thin, orange lines on a dark grey background. The lines form a circuit-like pattern, with many lines ending in small orange dots. The pattern is dense and intricate, resembling a stylized tree or a complex web of connections. The lines vary in length and direction, creating a sense of depth and complexity.

## MÓDULO III

---

# SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER.

# ASPECTOS CLÍNICOS DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER DE MAMA Y AL CÁNCER DE OVARIO



## **Dra. Teresa Ramón y Cajal**

Oncología Médica. Hospital de la Santa Cruz  
y San Pablo. Barcelona.  
E-mail: [Tramon@santpau.cat](mailto:Tramon@santpau.cat)

## **Dra. Gemma Llord Pursals**

Oncología Médica. Corporació Parc Taulí Hospital  
Universitari / Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona.  
E-mail: [gllort@tauli.cat](mailto:gllort@tauli.cat)

## INDICE

1. Riesgos de cáncer:
  - 1.1 Asociados a los genes BRCA1 y BRCA2
  - 1.2 Asociados a otros genes de alto riesgo
  - 1.3 Asociados a genes de riesgo moderado
2. Otros riesgos asociados.
3. Características patológicas y moleculares
  - 3.1. Tumores asociados a BRCA1 y BRCA2
  - 3.2. Tumores asociados a no BRCA
4. Criterios de selección de estudio genético
  - 4.1. Cáncer de mama triple negativo y BRCA1 y BRCA2
  - 4.2. Cáncer de mama triple negativo y genes no BRCA
  - 4.3. Cáncer de ovario y detección de mutaciones
  - 4.4. Cáncer de mama en el varón
5. Pronóstico de las neoplasias en portadoras de mutación
6. Estrategias Reductoras de Riesgo. Prevención Primaria.
  - 6.1. Mastectomía Bilateral Profiláctica
  - 6.2. Salpingo-ooforectomía bilateral Profiláctica
7. Estrategias Reductoras de Riesgo. Prevención Secundaria.
  - 7.1. Cribado mamario en BRCA1 y BRCA2
  - 7.2. Cribado ginecológico en BRCA1 y BRCA2
  - 7.3. Cribado mamario en genes no BRCA
  - 7.4. Cribado otras neoplasias
8. Factores modificadores del riesgo.
9. Tratamiento del CM y CO Hereditarios
  - 9.1. Tratamiento Local
    - 9.1.1. Cirugía conservadora versus mastectomía
    - 9.1.2. Mastectomía profiláctica de la mama contralateral en BRCA1 y BRCA2.
    - 9.1.3. Mastectomía profiláctica de la mama contralateral en no BRCA
  - 9.2. Tratamiento sistémico
    - 9.2.1. Neoadyuvancia
    - 9.2.2. Adyuvancia
    - 9.2.3. Enfermedad avanzada.

## INTRODUCCION

La susceptibilidad genética al cáncer de mama (CM) y ovario (CO), más allá de los genes *BRCA1/2*, se relaciona también con otros genes asociados a alto riesgo (*TP53, PTEN, CDH1, STK11, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*) y riesgo moderado o bajo, algunos de los cuales con validez clínica para CM (*ATM, CHEK2*) o para CO (*RAD51C, RAD51D, BRIP1*), además de otros genes cuya validez clínica todavía están en fase de investigación. Adicionalmente, muchos de los genes presentan penetrancia variable y sus riesgos acumulados varían en función de la presencia o no de historia familiar, lo cual enfatiza la importancia de otros factores (poligénicos modificadores del riesgo y ambientales) a considerar a la hora de individualizar el riesgo. En este capítulo se revisarán los riesgos asociados a los genes con validez clínica para CM y CO, los criterios de estudio genético, las implicaciones en el manejo de prevención primaria y secundaria del cáncer y las implicaciones terapéuticas en portadores de mutación.

## 1. RIESGO DE CÁNCER ASOCIADO

### 1.1 Riesgos asociados a los genes *BRCA1* y *BRCA2*

Según las estimaciones de penetrancia iniciales valoradas del meta-análisis en pacientes con CM o CO no seleccionadas a nivel internacional, el riesgo de CM a los 70 años es del 65% (IC95% 44-78) para las portadoras *BRCA1* y del 45% (IC95% 31-56) para *BRCA2*, y de CO del 39% (IC95% 18-54) para el *BRCA1* y 11% (IC95% 2-19) para el *BRCA2*<sup>1</sup>. A nivel nacional, Milne et al evaluó 155 familias portadoras de mutación en *BRCA1* y 164 *BRCA2*, seleccionadas por criterios clínicos en múltiples centros, con estimación de un riesgo acumulado de CM a los 70 años del 52% (IC95% 26-69) para *BRCA1* y del 47% (IC95% 29-60) para *BRCA2*. Para CO las estimaciones fueron del 22% (IC95% 0-40) y 18% (IC95% 0-35), respectivamente.

Estos porcentajes han sido recientemente revalorados en otro estudio multicéntrico prospectivo que estima un riesgo acumulado de CM a los 80 años del 72% y 69% y de CO del 44% y 17% para las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2*, respectivamente. El riesgo relativo de CM presenta un pico máximo a la edad de 35-40 años en las portadoras de *BRCA1* y 5-10 años después en las *BRCA2*, alcanzando posteriormente un nivel estable a medida que aumenta la edad. El riesgo relativo de CO tiene un patrón similar, con riesgo superior antes de los 50 años que empieza a incrementarse a partir de los 40 años para *BRCA1* y a partir de los 50 años para *BRCA2* mantenido hasta la 7ª década para ambos genes. El riesgo de CM aumenta conforme se incrementa el número de familiares de primer y segundo grado afectadas por CM para ambos genes<sup>2</sup>. Otros tumores asociados a los genes *BRCA 1* y *2* son el cáncer pancreático y melanoma, para ambos sexos y el CM y próstata, en el varón.

Entre los genes responsables del cáncer de páncreas (CP) familiar, los genes *BRCA1* y *BRCA2* suponen el 0-1% y 8-19%, respectivamente. El riesgo de CP para ambos genes es moderado (RR 2-8, riesgo acumulado de 2-17%) aunque para algunas mutaciones concretas en *BRCA2* el riesgo puede ser superior. Según las estimaciones del estudio multicéntrico retrospectivo del Breast Cancer Family Registry, los portadores de mutación en *BRCA1* tienen aumentado el riesgo de CP (SIR=4.11; IC95%, 2,94-5,76) y en el caso del *BRCA2* es incluso superior (SIR=5.79; 95%CI, 4,28-7,84). Para ambos casos, la asociación no difiere según el sexo, aunque se detectan niveles de riesgo superiores en los individuos <50 años.

La asociación con melanoma es controvertida por su inconsistencia. Su evidencia se basa

en estudios retrospectivos de familias de riesgo que estiman el incremento de riesgo en las portadoras de *BRCA2* con un RR del 2,5-2,7. Los estudios que detectan su asociación con *BRCA1* son más raros, aunque otra serie retrospectiva de una única institución con 1.080 portadores detecta aumento en la incidencia de melanoma en los portadores en *BRCA1* (SIR 3,312; IC95% 1,511-6,288,  $p=0.004$ ). El CM en el varón afecta más frecuentemente a los portadores de *BRCA2* cuyo riesgo acumulado del 12.5% a los 80 años según un estudio de base poblacional danés, que incluye 290 familias (173 *BRCA1* y 117 *BRCA2*), a diferencia de series previas que valoraban un riesgo del 6,9-8,6% para *BRCA2* y alrededor del 1% para *BRCA1*.

El cáncer de próstata (CPo) se asocia a mutaciones en *BRCA1/2* en el 0,8-5%. Aproximadamente, el 2% de los varones con CPo precoz serán portadores de mutación en *BRCA2*. Mientras que el RR de CPo asociado al *BRCA1* respecto a la población general es 1,1-3,8, en los portadores *BRCA2* este asciende al 4,7-8,6. El estudio danés, citado previamente, que incluye 37 portadores *BRCA2* calcula un RR del 3,7 (IC95% 1,9-7,2,  $p < 0.001$ ) en los portadores y de 3,1 para sus familiares de primer grado (IC95% 1,6-5,7,  $p=0,001$ ) con riesgo acumulado a los 80 años del 18,8% (IC95% 16,6-21,9). La edad media de los afectados era 67 años (52-93) y en el 40% de los casos se observó un Gleason  $\geq 8$ .

## 1.2 Riesgo de cancer asociado a otros genes de alto riesgo

el gen *TP53* se asocia al 1% de los casos de CMH. Su prevalencia se estima de 1/5000-1/20.000. Es un gen de penetrancia muy alta. Según el estudio de Mai et al que evalúa 286 portadores de 107 familias, el riesgo a los 70 años de CM es 54%, sarcoma 15%, cerebro 6% y osteosarcoma 5%. La edad pico de riesgo es superior a los 20 años en la mujer a diferencia del varón que tiene mayor riesgo en infancia y adolescencia. No se dispone de evidencia que permita la estimación de riesgo de otros tumores: suprarrenal, colorectal, endometrial, gástrico, pulmón, melanoma, ovario y páncreas.

Las mutaciones del gen *PTEN* se asocian a patología de tiroides, malformaciones cardiovasculares, mastopatía fibroquística, enfermedad de Lhermitte-duclos, lipomas, macrocefalia, quistes ováricos, fibromas uterinos y neoplasias principalmente de mama, endometrio y tiroides. Según la serie de 3.399 individuos del consorcio internacional, el SIR de CM es 25,4 (19,8-32), tiroides 51 (38-67), endometrio 42,9 (28,2-62,8), colorrectal 10,3 (5,6-17,4), renal 30,6 (17,8-49,4) y melanoma 8,5 (4,1-15,6) y los riesgos acumulados 85%, 35%, 28%, 33% y 6%, respectivamente.

En el Síndrome de Peutz-Jeghers causado por las mutaciones en el gen *STK11*, según el estudio observacional italiano de Resta et al que describe 119 portadores, se observan RR para CP de 139,7 y cáncer cervical de 55,6 con riesgos acumulados globales a los 65 años del 89%.

Las mutaciones en el gen *CDH1* (E-cadherina), responsable del síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario, se asocia a un riesgo de CM acumulado a los 80 años del 42% (CI 95% 23-68) según la serie de Hansford et al que incluye 75 familias. La variante más frecuente es el carcinoma lobulillar.

La prevalencia de las mutaciones en el gen *PALB2* es 0,90% y su estimación de RR de CM, extraída del estudio de segregación de Antoniou et al que analiza 154 familias, es de 8-9 en las mujeres  $<40$  años, de 5-7 en las de 40-60 y de 4-5 en las  $>60$  años. El riesgo acumulado a los 70 años es 35% (26-46) con influencia de la historia familiar de CM (33% sin historia, 58% con  $\geq 2$  familiares de primer grado con CM a los 50 años), el estilo de vida y los factores hormonales.

### 1.3 Riesgo de cancer asociado a genes de riesgo moderado

En la tabla 1 se muestra la prevalencia de los genes asociados a un moderado riesgo de CM y CO.

**Tabla 1: Prevalencia**

GEN	% portadores
CHEK2 (patogénicas)	1.28
ATM	0.97
BRIP1	0.29
MSH6	0.24
RAD51C	0.15
RAD51D	0.07
BARD1	0.21
NBN	0.17

Los genes validados, en los estudios de asociación caso-control de miles de individuos, series de segregación o cohortes, asociados a riesgo moderado de CM (OR 2-5) son *CHEK2* y *ATM*. Otros genes de asociación más controvertida con CM, con OR que varían o pierden la significación estadística al seleccionar la historia familiar, son *BARD1*, *MSH6*, *BRIP1* y *RAD51D*. Adicionalmente, los genes establecidos asociados a moderado riesgo de CO son *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, los reparadores, *ATM* y otros genes de asociación más controvertida son *PALB2* y *CHEK2*. En la tabla 2 se muestran los genes asociados a un moderado riesgo de CM y CO, sus correspondientes riesgos y referencias bibliográficas.



Tabla2: Riesgos asociados a riesgo moderado de CM y CO

GEN	CÁNCER MAMA	CÁNCER OVARIO	OTROS TUMORES	Referencias
<b>CHEK2</b>	2.44 (2.08-2.87)		Próstata 1.98 (1.23-3.18)	Hale, 2015
<b>c.1100delC</b>			Colon 1.8 (1.2-2.7)	Katona, 2017
<b>CHEK2</b>	2.26 (1.89-2.72)			Couch, 2017
<b>Patogénicas</b>	1.99 (1.70-2.33)			Kurian, 2017
<b>ATM</b>	3.26 (1.82-6.46)		Pancreas	Decker, 2017
	2.78 (2.22-3.62)			Couch, 2017
		2.25 (1.69-2.94)		Lilyquist,2017
		2.4 (1.2-4.7)		Norquist, 2016
<b>BRIP1</b>	1.63 (1.11-2.41)			Couch, 2017
		11.22 (3.22-34.1)		Ramus, 2015
		6.4 (3.8-10.6)		Norquist, 2015
		4.99 (3.79-6.45)		Lilyquist,2017
		2.62 (1.72-3.98)		Kurian, 2017
<b>MLH1</b>		3.11 (1.47-6.59)		Kurian, 2017
<b>MSH2</b>		2.04 (1.08-3.84)		Kurian, 2017
		7.18 (2.64-15.73)		Lilyquist,2017
<b>MSH6</b>	1.93 (1.16-3.27)		Colon, útero	Couch, 2017
		1.92 (1.19-3.10)		Kurian, 2017
		3.61 (2.10-5.77)		Lilyquist,2017
<b>RAD51C</b>		5.12 (3.72-6.88)		Lilyquist,2017
		4.98 (3.09-8.04)		Kurian, 2017
<b>RAD51D</b>	3.07 (1.19-8.10)			Couch 2017
		10.9 (4.6-26)		Norquist, 2015
		6.34 (3.16-11.34)		Lilyquist,2017
		4.78 (2.13-10.7)		Kurian, 2017
<b>BARD1</b>	2.16 (1.31-2.72)			Couch, 2017
		4.2 (1.4-12.5)		Norquist, 2015
<b>NBN</b>		1.85 (1.05-3.24)		Kurian, 2017

## 2. OTROS RIESGOS ASOCIADOS

### Riesgo de recaída ipsilateral

Según la mayoría de estudios retrospectivos el riesgo de recurrencia local de una portadora de mutación en BRCA tratada con tumorectomía es similar al de las pacientes con CM esporádico. En el meta-análisis de Velakis et al que valora 526 portadoras y 2320 controles tratadas con cirugía conservadora se estima que el riesgo de recurrencia local, a una mediana de seguimiento <7 años, es de 11.7%, sin diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, los cinco estudios con mayor seguimiento con 1634 pacientes demuestran el incremento de riesgo hasta el 23.7% en las portadoras, sugestivo de potenciales segundos tumores. Los factores protectores de recurrencia local identificados son el uso de quimioterapia adyuvante (RR 0,51) y la ooforectomía (RR 0,42).

Otros estudios que comparan el tipo de abordaje quirúrgico nos aportan datos sobre el riesgo de recaída post tumorectomía o mastectomía. El estudio caso-control de Pierce et al estima un riesgo de recaída post tumorectomía del 23% versus 5,5% en caso de mastectomía a 15 años, si bien, estas diferencias no impactan en supervivencia específica por CM o global y en su mayoría se corresponden a segundos tumores. La serie casos-control más reciente, que ajusta el riesgo de recaída por estadio tumoral, edad y uso de quimioterapia adyuvante, eleva el riesgo de tumorectomía a 32% versus 9% con mastectomía, con recaídas que se presentan en los primeros 5 años. Tampoco se demuestra impacto en supervivencia global específica por CM.

### Riesgo de cm contralateral

La estimación de riesgo de CMC de las portadoras de BRCA, de vital importancia a la hora de establecer las opciones preventivas futuras de estas pacientes, ha sido evaluado en diferentes series retrospectivas y meta-análisis recientemente mejorados con información de varios estudios de cohortes prospectivas. La primera de Van der Broek et al, es una cohorte prospectiva de base poblacional de 261 portadoras holandesas diagnosticadas con <50 años, no seleccionadas, que compara su riesgo de CMC con pacientes con CM esporádico y estima un impacto de la edad de diagnóstico sobre el riesgo de CMC a 10 años del 21% para *BRCA1* y del 10.8% para *BRCA2*. Este estudio también proporciona curvas de incidencia acumulada de riesgo útiles para el asesoramiento de estas pacientes. En concordancia con series previas, se valida la edad de diagnóstico como un factor predictivo de CMC. El antecedente de CM antes de los 40 años se asocia a riesgo a 10 años del 25% y 17% para las portadoras *BRCA1* y *BRCA2*, respectivamente, mientras que cuando su presentación es después de los 40 años, estos riesgos se reducen hasta 15% y 7%. La segunda, es la cohorte prospectiva inglesa del grupo EMBRACE, que incluye 651 portadoras con CM identificadas en las consultas de genética clínica que calcula un riesgo acumulado a los 70 años de CMC para *BRCA1* y 2 del 83% (IC95% 69-94) y 62% (IC95% 44-79,5). En tercer lugar, la cohorte prospectiva más reciente es la que incluye 6.036 portadoras de *BRCA1* y 3.820 *BRCA2* identificadas en las consultas de genética clínica de tres consorcios internacionales seguidas una mediana de 5 años. Este estudio estratifica las portadoras según su edad (<40, 40-49, >50). En las portadoras de *BRCA1*, el riesgo acumulado a 20 años del diagnóstico es del 40% (IC 95% 35-45) mientras que para las *BRCA2* es del 26% (IC95% 20-33). Las diferencias de riesgo entre ambos genes son estadísticamente significativas, hecho que podría justificarse en parte por el impacto de la hormonoterapia adyuvante en la reducción del riesgo de enfermedad contralateral en el caso de las portadoras de *BRCA2*, que con mayor frecuencia presentan tumores con receptores

hormonales positivos. La valoración del riesgo de CMC es especialmente alta cuando la edad de diagnóstico es anterior a los 40 años y disminuye para ambos genes cuanto más tardío es el mismo. No se demuestran variaciones del riesgo con la salpingooforectomía bilateral preventiva o el potencial sesgo de supervivencia (excluyendo los casos diagnosticados >5 años antes a la inclusión)<sup>3</sup>.

La información disponible sobre el riesgo de CMC asociado a las mutaciones en otros genes es más limitada. Según la cohorte prospectiva del NCI publicada por Phuong et al, *TP53* mutado se asocia con un riesgo acumulado de segundo cáncer del 50% a 10 años, siendo el CM el tipo tumoral más frecuente. La mediana de tiempo hasta el diagnóstico del contralateral en las pacientes que debutan con <18 años es 15 años y 10 años en las mujeres con diagnóstico más tardío. En relación a *PALB2*, el estudio de Cybulski et al en población polaca, que identifica 116 portadoras y compara el curso de la enfermedad con 10 controles sanas, calcula una incidencia acumulada de CMC a 5 años del 10%. Las estimaciones de riesgo asociadas a *CHEK2* se basan principalmente en la mutación 1100delC sobre la que el meta-análisis de Weischer et al calcula una OR de 2,77 (2-3,83). En relación a *ATM*, el grupo WECARE sugiere un efecto diferencial de las variantes de *ATM* sobre el riesgo de CMC en pacientes que reciben radioterapia complementaria para el primer tumor de manera que, mientras algunas variantes truncantes no aumentan el riesgo, otras missense muy comunes y seleccionadas podrían tener un efecto protector y las asociadas a pérdida de función podrían aumentar el riesgo (OR 3,3), dependiendo de la dosis de radioterapia complementaria administrada.

### **Riesgo de CM metacrónico tras diagnóstico de CO**

Un limitado número de estudios retrospectivos demuestran que el riesgo de CM después del diagnóstico de CO es inferior al de las portadoras no afectadas. La serie holandesa de Venchen et al que incluye 79 portadoras con CO seguidas más de 10 años, estima un riesgo de CM metacrónico a 5 y 10 años del 6% y 11%, respectivamente. De manera similar, Domchek et al evalúan una serie de 164 portadoras de origen estadounidense entre las que se diagnostican 18 casos de CM incidental, ninguno de los cuales impacta en supervivencia. La utilidad del cribado mamográfico en este contexto es controvertida. En la serie de Gangi et al de 135 portadoras y 12 casos de CM incidental (8,9%), siete son detectados por mamografía y todos los casos eran estadios 0-II. Tras un seguimiento de 6,3 años 4 pacientes habían fallecido por recurrencia del CO y la mediana de supervivencia global de la serie fue del 17%. En la cohorte prospectiva del Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group, que evalúa la reducción en la incidencia y mortalidad asociadas a la mastectomía preventiva o cribado con resonancia en 178 portadoras, se estima una incidencia de CM a 10 años del 3,9% y un riesgo actuarial de 7,8%, para las pacientes que sobreviven al CO. La simulación del beneficio en supervivencia a los 80 años en pacientes con estadios III/IV de CO diagnosticados con <50 años asociado a la resonancia es del 1% y con la mastectomía <2%, a diferencia de las pacientes con estadios I-II o libres de enfermedad a 10 años quienes obtendrían el doble de beneficio. Según todos estos resultados, los autores sugieren ofrecer el cribado o la cirugía sólo a pacientes con estadios I-II o III-IV diagnosticadas antes de los <50 años y 10 años libres de recaída del CO.

## Riesgo de CO metacrónico

Además de los datos de la cohorte retrospectiva de portadoras con CM estadios I-II de Metcalfe et al que sugería una estimación de riesgo actuarial a 10 años del 12,7% para las portadoras *BRCA1* y del 6,8% para las *BRCA2*, dos cohortes multicéntricas prospectivas, que estudian el impacto en supervivencia de las intervenciones preventivas en portadoras con y sin antecedente de CM, ajustan esa estimación. En la primera cohorte con 586 portadoras con CM, Domchek et al identifican 35(6%) casos de CO a una mediana de tiempo de 4 años y en la segunda, con 2.270 portadoras seguidas una media de 5.6 años Finch et al se diagnostican 108(4.8%) casos de CO.

## Riesgo de cancer de mama y ovario en mujeres con un resultado verdadero negativo de la mutación en BRCA conocida en la familia

Diversos estudios retrospectivos que evalúan el riesgo de CM de estas mujeres aportan estimaciones de 2-5 veces el riesgo de la población general. En contraste, los resultados de ocho estudios prospectivos sobre este punto son conflictivos. De esta forma, mientras cinco de ellos no demuestran incremento del riesgo, tres de ellos demuestran un riesgo significativamente superior (2-4,5). En medio de esta controversia, el grupo EMBRACE ha publicado recientemente los resultados de su cohorte prospectiva de 1.895 mujeres elegibles a riesgo de CM y 1.736 de CO y demostrado que el riesgo acumulado de CM y CO a los 85 años es 9,4 y 0,6%, respectivamente, similares a los que presentan las mujeres de la población general<sup>4</sup>.

## Riesgo de CM en mujeres que pertenecen a familias con resultado no informativo

La historia familiar se comporta como factor de riesgo de CM, de modo que el riesgo de padecer la enfermedad se dobla en los familiares directos de afectadas o incluso es superior cuanto más joven sea la edad al diagnóstico y mayor carga familiar o antecedentes de bilateralidad existan. El estudio de base poblacional WECARE de Reiner et al, que compara casos de afectadas por CM contralateral y unilateral diagnosticadas del primer tumor con <55 años, demuestra que una mujer con una familiar de primer grado afectada tiene un riesgo absoluto acumulado a los 10 años del 8% que aumenta hasta 13%, si la edad es <40 años o 14%, si afectación bilateral. En una mujer con criterios de sospecha de predisposición hereditaria y un resultado negativo no informativo de un panel de genes de moderado y alto riesgo podremos estimar su riesgo a 5 años o acumulado vital a partir de las últimas versiones de los modelos de predicción de riesgo: BOADICEA, BRCAPRO e IBIS que incluyen tanto el efecto de las variantes de *BRCA1* y 2 (en el BOADICEA también *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*), como la historia familiar u otros factores potenciales modificadores de riesgo como el fenotipo tumoral, las variantes de bajo riesgo o la densidad mamaria.

### 3. CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS Y MOLECULARES

#### 3.1 Tumores asociados a BRCA

##### Patología del cáncer de mama

Los tumores asociados a *BRCA1* presentan diferencias desde un punto de vista morfológico, inmunofenotípico y molecular comparados con los casos esporádicos. La mayoría ellos serán carcinomas ductales infiltrantes (74%) y con mayor frecuencia carcinomas medulares (13%), si se compara con población general (2%). También presentarán típicamente un crecimiento expansivo e infiltrado linfocitario. En contraste, los tumores asociados a *BRCA2* y genes no BRCA con mayor frecuencia, se asociarán a un fenotipo heterogéneo que no diferirá significativamente del CM esporádico. Los tumores relacionados con BRCA presentarán en general un mayor grado histológico que el CM esporádico, destacando en los *BRCA1* que tienden a tener mayor puntuación para todos los parámetros de grado que los *BRCA2* (formación tubular, pleomorfismo, número de mitosis). En relación a la expresión de los receptores hormonales, los tumores *BRCA1* predominantemente tendrán una expresión negativa del receptor de estrógeno y progesterona (~80-90%) comparados con los casos esporádicos (~30%) mientras que los *BRCA2* no diferirán del mismo. Ambos genes se asocian raramente a tumores que sobreexpresen o amplifiquen HER2. Los tumores *BRCA1* a menudo presentan mutaciones en p53, hallazgo que no es frecuente en los casos *BRCA2*. El subtipo triple negativo se asociará con frecuencia al *BRCA1* con (~80%) y una alta proporción de estos mostrarán un fenotipo basal definido por perfiles de expresión génica y por análisis inmunohistoquímico (citoqueratinas 5/6, 14 y 17, epidermal growth factor receptor, ckit, p53 y e-cadherina) aunque la positividad de dichos marcadores no se comporta como factor predictivo del estado mutacional de *BRCA1*.

Las características histopatológicas del CM asociado al *BRCA2* son más similares al CM no BRCA. La mayoría son del tipo ductal infiltrante (76%) con mayor frecuencia de los subtipos lobular, tubular y cribiforme, respecto del CM esporádico. El inmunofenotipo para RH y HER2 es luminal, similar al CM no BRCA y solo un 16% serán triple negativos<sup>5</sup>.

Actualmente se reconoce al carcinoma ductal in situ como parte del espectro de neoplasias asociadas a BRCA aunque su frecuencia comparada con los casos esporádicos es controvertida.

##### Patología del Cáncer de Ovario

El 75-100% de neoplasias de ovario en portadoras de *BRCA1/2* son carcinomas serosos de alto grado, aunque también se han descrito carcinomas endometrioides y de células claras. El CO mucinoso y el bordeline de ovario no se asocian a mutaciones en estos genes. El CO mucinoso si puede asociarse a mutaciones en otros genes como *TP53*.

El CO no epitelial (tumores de células germinales y del estroma-cordones sexuales) no se asocian a mutaciones en *BRCA1/2*, pero sí se pueden presentar en otros síndromes, como el síndrome de Peutz-Jeghers (tumores de los cordones sexuales) o el síndrome de DICER1 (tumores de Sertoli-Leydig).

El cáncer intraepitelial tubárico podría comportarse como un precursor precoz del CO epitelial, se localiza principalmente en la fimbria y se detecta en un 5 a 8% de pacientes que se realizan una salpingooforectomía bilateral profiláctica.

## 3.2. Tumores asociados a los genes no BRCA

### Patología del Cáncer de Mama

Actualmente, existen importantes limitaciones en el conocimiento del perfil histopatológico de los tumores asociados a otros genes no BRCA, basadas únicamente en series retrospectivas con un número limitado de pacientes<sup>6</sup>. En la mayoría de estudios no se observan diferencias claras respecto al CM esporádico, salvo excepciones, como el subtipo de CM en portadoras de *CDH1* asociado con mayor frecuencia al subtipo lobulillar de CM (50% en portadoras vs 22% en la población general [SEER]); los tumores relacionados con *TP53*, se asocian más frecuentemente a lesiones grado 3 (81% vs 50%); los de *PTEN*, suelen ser carcinomas ductales aunque también son frecuentes los tumores apocrinos además de un variado espectro de patologías benignas (hamartomas, adenosis, papilomatosis intraductal,...). *CHEK2* y *ATM* se asocian con mayor frecuencia a un fenotipo luminal y según los resultados del estudio de Hauke et al, existe una alta prevalencia de mutaciones en *CHEK2* en pacientes con CM HER2 positivo comparadas con las HER2 negativo (5,2% vs 2,3%;  $p < .001$ )<sup>7</sup> (7). Esta misma serie detecta la asociación de *CHEK2*, *PALB2* y *TP53* con CM bilateral.

Respecto a variantes concretas, mientras que la mutación I157T en *CHEK2* se asocia con el subtipo lobulillar y con características clínico patológicas de buen pronóstico, receptores hormonales positivos y bajo grado, la pérdida de heterocigosidad en el locus de *ATM* 11q22-23 se ha asociado con un fenotipo luminal B y tetraploidía.

### Patología del cáncer de ovario

Según una serie de 1.915 casos no seleccionados por edad o historia familiar de CO/CP/ peritoneal estudiados y comparados con la población control del ExAC, el subtipo patológico más frecuente asociado con los genes *BRIP1* y *RAD51C/D* es el serosopapilar de alto grado, de presentación habitual a edad >50 años y estadios avanzados a diferencia de los tumores asociados a los genes reparadores, de predominio endometroide (53%), estadios precoces (85% estadios I/II) y con pronóstico excelente (80% vivas a 5 años)<sup>8,9</sup>.

## 4. CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA EL ESTUDIO GENÉTICO EN LÍNEA GERMINAL

Los criterios de selección de familias para estudio de los genes *BRCA1/2* adoptados por los diferentes grupos de trabajo a nivel nacional e internacional suelen ser bastante similares y por lo general, la mayoría de ellos comparten una probabilidad de detección de mutación superior al 10% (Figura 1).

De todos modos, debemos considerar la indicación de estudio genético con finalidad terapéutica cada vez más extendida, por lo que estos criterios serán más laxos en un futuro a corto plazo.

En los criterios de la guía clínica SEOM2015<sup>10</sup> se consideraba criterio de estudio a pacientes con CM  $\leq 35$  años. Sin embargo, considerando los resultados de estudios más recientes<sup>11,12</sup> en los que la tasa de detección de mutaciones en pacientes con CM  $\leq 40$  años es del 12-16%, con sus consecuentes implicaciones terapéuticas, parece oportuno modificar este criterio y ofrecer el estudio a mujeres con CM <40 años, independientemente de que tengan o no historia familiar.

**Figura 1: Criterios de selección de estudio genético:**

<b>Independientemente de la historia familiar:</b>
Mujer con CM y CO (metacrónico o sincrónico)
CM $\leq$ 40 años
CM Bilateral (el primer CM $\leq$ 40 años )
CMTN* $\leq$ 60 años
CO epitelial no mucinoso (o trompa o primario de peritoneo)
CM en varón con Cáncer de mama
<b>Dos o más familiares de primer grado con alguna combinación de las siguientes características de alto riesgo:</b>
CM Bilateral + otro CM < 50 años
CM+ CO
Dos casos de CM diagnosticados antes de los 50 años
<b>3 o más familiares directos con CM y/o CO:</b>
$\geq$ 3 CM $\pm$ CO

\* CMTN=CMtriple negativo

Se puede valorar el estudio genético en pacientes con CO epitelial de bajo grado (excepto mucinosos y borderline), especialmente si la edad de diagnóstico es <71 años y/o implicaciones terapéuticas.

La prevalencia de mutaciones en otros genes no-BRCA asociados a CM en un estudio de paneles es aproximadamente del 4% según la mayoría de los estudios, independientemente de los criterios de inclusión y de la historia familiar, siendo *ATM*, *PALB2* y *CHEK2* los genes más prevalentes (0,9-1,28%) con estimaciones para el resto del 0,05-0,31%<sup>13</sup>. No se han identificado factores predictivos para la detección de mutaciones en genes no BRCA.

Estos criterios deben ser revisados y modificados periódicamente en función de la evidencia y conocimiento que se vaya adquiriendo.

#### **4.1 CM triple negativo y genes BRCA1/2**

La presencia de un CM triple negativo, asociado a una historia familiar de CM o CO, y/o a una edad al diagnóstico <40 años, se asocia con una tasa elevada de detección de mutación patogénica en *BRCA1* (Tabla 3).

En pacientes con CM triple negativo (CMTN), las portadoras de mutación en BRCA se diagnostican a edades más jóvenes que las no portadoras. Los factores predictivos de mutación en pacientes con este subtipo son la edad joven (<40 años) y la historia familiar de CM/CO con una tasa de detección de mutación en *BRCA1* del 36% y 48%, respectivamente.

Según la serie de Fostira et al, en CMTN <50 años la tasa de detección de mutación en *BRCA1* sigue siendo elevada aunque disminuye a 10-27%, en función de la presencia o no de historia familiar.

**Tabla 3: CM triple negativo y *BRCA*.**

	Fenotipo	Prevalencia mut <i>BRCA</i>
Fostira F et al (J Clin Oncol 2010abstr 1511)	284 CMTN (INDEP. DE EDAD O HF)	30/284:10.6% 17/36 CMTN<40:47%
Buyss SS et al (Cancer 2017)	4797 CMTN CMTN < 40 A	14% MUT PATOGENICAS -7,2%BRCA1, -2,6% BRCA2 -4,2% BRCA3 1391/4.797: 29,1%
Shimelis et al (JNCI 2018)	8753 CMTN	14,4%MUT PATOGENICAS: -6% BRCA1 -2.4% BRCA2 -6% BRCA3

CMTN= CMtriple negativo; HF= Historia familiar

## 4.2 CM triple negativo y genes no *BRCA*

La prevalencia de mutaciones patogénicas en genes no *BRCA* en CMTN es similar a la de otros fenotipos (3-4%), aunque éste se asocia más frecuentemente a determinados genes. Un estudio de la Clínica Mayo que estudia 10.901 con CMTN con panel multigen detecta 14% mutaciones, de las que el 3,7% corresponde a genes no *BRCA*, consistente con el estudio previo de Buyss et al. En este estudio, se identifican 8 genes asociados con CMTN, 5 de ellos asociados a alto riesgo (*BARD1*, *BRCA1/2*, *PALB2* y *RAD51D*) con OR>5 y riesgo vital acumulado >20% y 3 genes asociados a un riesgo moderado (*BRIP1*, *RAD51C* y *TP53*) con OR>2<sup>14</sup>. Estos resultados sugieren una posible asociación de *BRIP1* y *RAD51C/D* con CMTN, hasta ahora sólo establecidos como genes de moderado riesgo de CO, si bien son necesarios más estudios para confirmar esta asociación.



### 4.3 CO y detección de mutación en *BRCA1/2* y genes no *BRCA*

Se recomienda el estudio genético a todo CO/trompa/peritoneo epitelial no mucinoso de alto grado, independientemente de la edad al diagnóstico y de la historia familiar, en base a la probabilidad de mutación en *BRCA1/2* alrededor del 20% de mujeres con estos tumores y dado que el 19% de las portadoras no tienen una historia familiar sugestiva<sup>15</sup>. Respecto a los genes no *BRCA*, una cohorte que analiza un panel de 25 genes en 523 pacientes con CO (77% serosos de alto grado) detecta mutaciones en el 26,4% de los casos, destacando además de *BRCA1* (15,5%) y *BRCA2* (5,5%), mutaciones en *RAD51C* (2,5%) y *PALB2* (1,1%). Los factores asociados a la detección de mutación son la edad al diagnóstico <60 años (33,2% vs 18,9% en >60 años), la historia familiar (36% vs 17%) y la histología de seroso de alto grado (29% vs 14,8%)<sup>16</sup>.

### 4.4 CM varón y detección de mutación *BRCA1/2* y genes no *BRCA*

El estudio de Pritzlaff et al que incluye 715 varones con CM detecta mutaciones en el 18,1%. Los genes mutados con mayor frecuencia son *BRCA2* (11%) y *CHEK2* (4,1%). Otro estudio de paneles realizados en varones con CM es la serie griega de Fostira et al que detecta mutaciones en el 12,7%, destacando en frecuencia *BRCA2* y *ATM*, a diferencia de una baja tasa de mutaciones en *CHEK2*, justificada por el tamaño muestral y la menor prevalencia de mutaciones en este gen en población griega. Es interesante enfatizar que en ambos estudios la edad al diagnóstico y la historia familiar no son factores predictivos de la detección de mutaciones en varones con CM, por lo que a pesar de ser discutible su indicación, en ausencia de más estudios, se debería considerar el estudio de panel de genes asociados a CM a todos los varones afectados, independientemente de la edad al diagnóstico y de la historia familiar.

Las variantes patogénicas en *BRCA2*, *PALB2* y *CHEK2* se asocian con riesgos alto y moderado de CM en el varón, con unas OR de 13,9, 6,6 y 3,8, respectivamente. Antoniou et al estiman que la mutación en *PALB2* incrementa unas 8 veces el riesgo de CM en varones, pero sin significación estadística, por lo que se necesitan más estudios para confirmar este alto nivel de riesgo.

## 5. PRONÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS EN PORTADORES DE MUTACIÓN

### Pronóstico del CM

Un estudio prospectivo (POSH) que compara el pronóstico y supervivencia de mujeres diagnosticadas de CM a edad joven (<40 años) concluye que a 10 años las portadoras de mutación en *BRCA1/2* tienen una supervivencia similar al CM esporádico<sup>12</sup>. Sin embargo, el meta-análisis reciente de Baretta et al, que incluye 105.220 pacientes y compara el curso de portadoras y no portadoras, concluye que las mutaciones en *BRCA1* se asocian a peor supervivencia global (HR 1,30; IC95% 1,11-1,52) y las de *BRCA2* a peor supervivencia específica por CM aunque sin impacto estadísticamente significativo en supervivencia global. Estos resultados son similares a los resultados de un meta-análisis previo de Zhong et al.

Respecto a la supervivencia del CMTN, el meta análisis de Baretta et al, en base a dos estudios retrospectivos, demuestra como la presencia de mutación en *BRCA1/2* en estas pacientes se asocia a mejor supervivencia global (HR 0,49; IC95% 0,26-0,92) en contraste con

el estudio prospectivo POSH, en el que las portadoras de *BRCA1/2* con CMTN comparadas con no portadoras, tienen ventaja en supervivencia durante los dos primeros años tras el diagnóstico que pierde significación estadística a los 5 años del diagnóstico<sup>12</sup>.

En lo relativo a los genes no BRCA, la mutación c1100delC del gen *CHEK2* se ha asociado con peor pronóstico en pacientes con CM aunque no parece generalizable a otras mutaciones en este gen<sup>17</sup> y de forma similar la variante 1592delT en *PALB2*, según el estudio de Heikkinen et al, se asocia con un fenotipo más agresivo y tiene peor pronóstico, especialmente en los casos con historia familiar.

### **Pronóstico del CO**

Diversos estudios demuestran la ventaja pronóstica y mayor supervivencia del CO en portadoras *BRCA1/2*, cuando se comparan con las afectadas por CO esporádico. En concreto, los tumores asociados a *BRCA2* se asocian con mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global, mayor quimiosensibilidad e inestabilidad genómica si se comparan los BRCA no mutados. Según el meta-análisis de Bolton et al que incluye 26 estudios observacionales, las portadoras tienen mejor supervivencia que las no portadoras y cuando se comparan ambos genes, las *BRCA2* presentan aun mejor supervivencia (HR 0,61 IC95% 0,50-0,76) que las *BRCA1* (HR 0,78 IC95% 0,68-0,89). Estas diferencias se mantienen tras el ajuste por estadio, histología, grado y edad al diagnóstico.

### **Pronóstico del cáncer de próstata**

El CPo en portadores *BRCA2* se asocia con enfermedad más agresiva (Gleason>8) o rápidamente progresiva y diferentes estudios observan una peor supervivencia global, específica por CPo y peor supervivencia libre de enfermedad metastásica, si se comparan con los casos *BRCA1* o los no portadores. Un estudio reciente de Na et al que evalúa 300 pacientes fallecidos por CPo asocia la presencia de mutaciones en *BRCA* y *ATM* con peor supervivencia y edad de muerte menor en los portadores, aunque debemos destacar que este estudio no analiza otros genes reparadores del ADN.

## **6. ESTRATEGIAS REDUCTORAS DE RIESGO. PREVENCIÓN PRIMARIA EN BRCA1/2.**

### **6.1 Mastectomía bilateral profiláctica (MBP)**

Diversos estudios retrospectivos y un meta-análisis de 4 estudios prospectivos demuestran que la MBP reduce el riesgo relativo de CM al 93%<sup>18,19</sup>. Un dato importante para tomar esta difícil decisión es conocer el impacto que la mastectomía reductora puede tener en la supervivencia. Disponemos de los resultados del estudio prospectivo holandés (HEBON database) que compara la supervivencia global y específica para CM en portadoras *BRCA1/2* que realizan MBP, comparadas con las mujeres que optan por el seguimiento, y concluye que mientras las portadoras *BRCA1* obtienen beneficio en supervivencia global y específica para cáncer de mama, en las *BRCA2* la MBP se equipara al seguimiento<sup>20</sup>.

En un 0,8-5% de MBP realizadas se detecta enfermedad oculta maligna en la mama, por lo que previo a la cirugía se recomienda un estudio de imagen que incluya resonancia mamaria (RM) y posteriormente, un estudio histológico minucioso de la mama. Dado que la mayoría de los hallazgos corresponden a carcinoma ductal o lobulillar in situ, no está indicado el estudio del ganglio centinela. La mastectomía

conservadora del complejo areola-pezón (CAP) se considera una técnica oncológicamente segura, a pesar del limitado seguimiento de la mayoría de las series publicadas<sup>21</sup>. Según la serie de la Clínica Mayo de Jakub et al que incluye 346 portadoras intervenidas con este procedimiento, tras un seguimiento de 36 meses no se detectan casos de CM, a pesar de un número de casos esperables de 22. Después de la mastectomía conservadora del CAP puede persistir tejido mamario residual, por lo que se podría considerar continuar con el cribado radiológico (RM o ecografía mamaria), aunque no tenemos datos ni del beneficio ni de la periodicidad del mismo. Mau et al recomiendan realizar una RM un año después de la cirugía para valorar la cantidad de tejido mamario residual y si no queda parénquima mamario residual, continuar con ecografía anual.

En ausencia de un nivel de riesgo establecido que justifique la mastectomía preventiva en individuos sanos con riesgo moderado y dadas las estimaciones de riesgo anual próximas al 1% de los genes no BRCA de moderado riesgo (similares a las de la hiperplasia ductal atípica o carcinoma lobulillar in situ) la prevención quirúrgica en portadoras en estos genes es controvertida, y en opinión de los expertos, sólo justificada tras considerar la historia familiar. En ocasiones, como es el caso de *CHEK2* y *ATM*, las mutaciones actúan como modificadores de riesgo de otros genes y justifican sólo en parte la historia oncológica. El estudio del conjunto de variantes valoradas en el score poligénico también añadirán información que permitirá individualizar el riesgo en estos individuos.

## 6.2 Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP)

En base al riesgo de CO, la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP) se recomienda cuando se ha finalizado el deseo gestacional, a partir de los 35-40 años para las portadoras de *BRCA1*. En las *BRCA2*, es razonable posponerla hasta los 40-45 años, aunque siempre se deberá considerar la edad de la afectada por CO más joven de la familia.

Según el meta-análisis de Rebbeck et al que incluye 10 estudios, la SOBP se asocia con una reducción del 80% del riesgo de CO, cáncer de trompa y primario peritoneal<sup>22</sup> y varios estudios demuestran su impacto reductor de la mortalidad específica por CO y global.

Actualmente existen diversos estudios, en curso, que investigan la eficacia de la salpinguectomía para la prevención primaria del CO, cáncer de trompa y peritoneo.

En cuanto a la reducción del riesgo de CM asociada a la SOBP, los datos actuales son controvertidos. Pese a los resultados de varios estudios observacionales y el meta-análisis de Rebbeck<sup>22</sup>, que demuestran la asociación de la SOBP con una reducción del riesgo de CM del 51% (IC95% 0,37-0,65), una cohorte prospectiva holandesa<sup>23</sup>, que incluye 822 portadoras a las que sigue una media de 3 años, no valida este efecto protector del CM (HR 1.0; IC95% 0,67-1,77), atribuyendo el beneficio de los estudios previos a sesgos como la inclusión de pacientes con antecedente de CM, el sesgo de inmortalidad o a la falta en el tratamiento de la ooforectomía en el análisis como variable tiempo dependiente.

Entre los estudios que consideran estas limitaciones, Chai et al corrigen el sesgo de inmortalidad, a pesar de lo que el efecto protector de SOBP en la reducción del riesgo de CM (HR 0,59; IC95% 0,42-0,82) se mantiene. La serie prospectiva de SOBP en portadoras sanas de Kotsopoulos et al, con 5,6 años de seguimiento, sugiere el papel de la cirugía ginecológica para prevenir el CM en portadoras *BRCA2* premenopausicas, pero no en las *BRCA1*. Se necesitan más estudios prospectivos con suficiente tamaño muestral y ajuste por estos sesgos para confirmar el efecto protector de la SOBP sobre el riesgo de CM en portadoras de BRCA.

El riesgo de detectar un CO oculto o un cáncer tubárico oculto en el momento de la SOBP es de 2,5-4.4%, si bien, existen estudios que sugieren un riesgo de hasta el 17%. Considerando esta elevada tasa de CO oculto, es importante que el patólogo conozca la condición de portadora BRCA de la paciente, con el fin de que se realice una evaluación histológica protocolizada, con la inclusión seriada de la totalidad del ovario y trompas de Falopio en secciones de 2-3 mm. Después de la SOBP, persiste un riesgo aproximado del 2-3,5% de desarrollar carcinomatosis primaria del peritoneo, pero no existe evidencia que justifique el beneficio del seguimiento ginecológico ni del marcador Ca125 por lo que no se recomienda.

En relación a los genes no BRCA, diversos estudios de asociación caso-control demuestran que mujeres portadoras de *BRIP1*, *RAD51C* y *RAD51D* tienen riesgo moderado de CO, por lo que se recomienda completar una SOBP. No existe evidencia para justificar la edad de SOBP, de modo que habrá que individualizar en función de la incidencia por edad para el gen mutado, el cumplimiento del deseo gestacional y la historia familiar de CO. Los expertos recomiendan la SOBP una vez alcanzada la edad con riesgo de CO acumulado  $\rightarrow$  2,6%, que sería el correspondiente al de una familiar de primer grado de una afectada sin mutación en BRCA<sup>24</sup>. Las portadoras de mutación en estos genes alcanzarían este nivel de riesgo a los 50-55 años, pese a lo que guías de práctica clínica (NCCN) recomiendan su consideración una vez alcanzada la peri/menopausia (45-50 años). Para mutaciones en genes actualmente controvertidos en su relación con el CO como *PALB2*, *ATM*, *CHEK2* o *NBN* las recomendaciones actuales incluyen la consideración de este procedimiento preventivo en base a la historia familiar.

## 7. ESTRATEGIAS REDUCTORAS DE RIESGO. PREVENCIÓN SECUNDARIA EN PORTADORAS DE MUTACION

### 7.1 Cribado mamario en portadoras BRCA1/2

La sensibilidad de la mamografía en portadoras según los estudios publicados es baja (33-50%) y a pesar de un cribado con mamografía anual, solo un 22% de neoplasias se diagnostican con un tamaño inferior o igual a 1 cm y hasta un 56% se presentan con ganglios positivos al diagnóstico. Además, debido a factores como la elevada densidad mamaria en mujeres jóvenes, el crecimiento expansivo y la rápida progresión tumoral de las neoplasias asociadas, la mamografía se asocia a unas tasas de CM de intervalo elevadas.

La justificación de la incorporación de la RM anual en las guías clínicas se basa en los resultados de estudios prospectivos que valoran el aumento de la sensibilidad de la RM comparada con la mamografía en portadoras de mutación y de alto riesgo (94%), lo que permite un diagnóstico en estadios más precoces y reducir la tasa de cáncer de intervalo.

Un estudio reciente holandés<sup>35</sup> de cribado con RM y mamografía anual y ecografía mamaria bienal en 296 portadoras BRCA (153 *BRCA1* y 128 *BRCA2*), concluye que la ecografía mamaria bienal no añade ningún valor diagnóstico adicional al cribado con mamografía y RM anual, mientras que aumenta la tasa de falsos positivos. Además, en la línea de otros estudios publicados previamente (como el meta-análisis de Heijnsdijk y de Phi et al), sugiere que en mujeres  $\leftarrow$  40 años la mamografía tampoco tiene un valor diagnóstico adicional a la RM.

La mamografía y RM combinadas tienen una sensibilidad del 90,9% (IC95% 72.7-100%) para *BRCA2* mientras que para *BRCA1* es solo del 60% (IC95% 30-90%) debido a la alta tasa de

CM de intervalo en portadoras en *BRCA1*. Hay estudios en curso que investigan si realizar el cribado con RM cada 6 meses permite reducir la tasa de CM de intervalo, lo cual es especialmente relevante para el *BRCA1*.

La mayoría de guías recomiendan iniciar el cribado anual con RM anual, a partir de los 25–30 años y la mamografía, a partir de los 30-35 años, ajustado a la edad de diagnóstico más joven en la familia. Sin embargo, la edad a la que iniciar el cribado con mamografía es un tema muy controvertido, ya que en mujeres jóvenes es raro que se presenten con un CDIS (microcalcificaciones) y adicionalmente, su tejido mamario es más susceptible a un posible daño radioinducido. Estos argumentos justifican la recomendación de algún grupo del inicio de esta técnica de cribado a partir de los 40 años. Con los datos actuales que indican el escaso valor diagnóstico adicional de la mamografía en mujeres portadoras que ya realizan el cribado con RM anual, debemos valorar si obviar la mamografía y reservarla como técnica complementaria a los hallazgos sospechosos de la RM.

No tenemos evidencia sobre el límite de edad hasta el que hay beneficio del cribado con RM en portadoras de BRCA. En general, el límite se considera hasta los 65-70 años, si bien, se deberá individualizar en función de la comorbilidad asociada y la densidad mamográfica.

## 7.2. Cribado ginecológico en portadoras *BRCA1/2*

La mayoría de guías clínicas recomiendan cribado con ecografía transvaginal y Ca 125 cada 6-12 meses a partir de los 30 años, a pesar de que tiene una sensibilidad y especificidad limitada y los estudios no han demostrado beneficio reductor de mortalidad. Los resultados de los principales estudios publicados en mujeres de alto riesgo de CMOH y portadoras de *BRCA1/2* demuestran que en la mayoría de casos y a pesar del cribado, el CO se diagnostica en estadios avanzados. Las últimas guías de práctica clínica francesas (2017) ya no recomiendan realizar el cribado ovárico con ecografía ni Ca 125.

## 7.3. Cribado mamario en genes no *BRCA* de riesgo moderado

No disponemos de evidencia de cuál es el seguimiento clínico óptimo en portadoras de mutación en genes de penetrancia moderada pero los expertos aplican las recomendaciones de la población de riesgo moderado o alto (*BRCA1/2* negativas). En este contexto, las principales guías clínicas recomiendan el cribado con mamografía anual a las mujeres con un riesgo vital acumulado estimado  $\geq 20-30\%$ , según historia familiar, de inicio a los 30-40 años o 10 años antes del diagnóstico más joven en la familia. En población portadora en los genes no BRCA, la edad de inicio de la mamografía, consensuada por los expertos (tabla 4), viene definida por la edad a la que se alcanza un riesgo estimado de CM a 5 años que supere el 1% y el uso de la RM, cuando la incidencia estimada de CM a 5 años supere 2.2%, aunque por cuestiones prácticas se recomienda iniciar ambas estrategias conjuntamente. El riesgo medio vital acumulado para portadores de mutación en *ATM*, *CHEK2* y *PALB2* se aproxima o excede al 30% y justifica la recomendación del uso precoz de mamografía y RM de inicio a los 30 años en *PALB2* y a partir de los 40 años en *ATM* y *CHEK2*<sup>24</sup>. Para otros genes, la recomendación depende del riesgo estimado a partir de su historia familiar. No existe evidencia sobre la modalidad de cribado óptima ni la periodicidad más apropiada en portadoras de genes no BRCA.

## 7.4. Cribado de otras neoplasias

En portadores de *BRCA1/2* se recomienda cribado de próstata y en portadores de mutación en *BRCA2*, el cribado dermatológico y valorar exploración oftalmológica por su asociación con melanoma cutáneo y ocular.

El cribado del cáncer de páncreas (CP), con ecografía endoscópica y/o resonancia, se puede valorar en portadores de *BRCA2* con antecedentes familiares de esta neoplasia en centros con experiencia y en el contexto de investigación clínica. En ausencia de evidencia sobre su eficacia o edad óptima de inicio, se suele recomendar a partir de los 50 años o 10 años antes del diagnóstico más joven en la familia.

Las mutaciones en *ATM* y *PALB2* también se han asociado con un mayor riesgo de CP familiar aunque el riesgo relativo y absoluto de esta neoplasia es desconocido y no tenemos datos de la utilidad del cribado. Los portadores de mutaciones en *ATM* y *PALB2* con historia familiar de CP podrían ser candidatos a realizar un cribado en el contexto de ensayo clínico.

Se recomienda discutir el cribado con colonoscopia en portadores de mutaciones truncantes en *CHEK2* a partir de los 40 años<sup>24</sup>.

Tabla 4: Resumen de recomendaciones de manejo preventivo de genes no BRCA asociados a alto o moderado riesgo de CM o CO

GEN	RR/OR CM	CRIBADO	MXPX	SOBP	FCC	OTRAS
<i>ATM</i>	RR 2-3	MX+RMI/40 A	Considerar según historia familiar	En estudio (RR CO>2?)	Considerar según historia familiar	Páncreas (ensayo clínico)
<i>CHEK2 truncating</i>	RR 2-3	MX+RMI/40 A	Considerar según historia familiar	No evidencia	Valorar 40 a	Colon
<i>PALB2</i>	RR 5,3	MX+RMI/30 A	Considerar según historia familiar	Evidencia insuficiente Considerar según historia familiar	Considerar según historia familiar	Evidencia insuficiente
<i>NBN 675del5(Slavia)</i>	RR 2-3	MX+/-RMI/40 A	Evidencia insuficiente	No evidencia	Considerar según historia familiar	Evidencia insuficiente
<i>NF1</i>	RR 2-3 No evidencia de mayor riesgo a partir de 50a	Mx 30 a RMI 30-50 a	Evidencia insuficiente	No evidencia	Considerar según historia familiar	Tm malignos nervio periférico, GIST
<i>BARD1</i>	OR 2.16	Considerar según historia familiar	-	-	Considerar según historia familiar	-
<i>RAD51C</i>	Evidencia insuficiente	Considerar según historia familiar	-	RR CO 5.8 SOBP 45-50a	Considerar según historia familiar	-
<i>RAD51D</i>	OR 3.07	Considerar según historia familiar	-	RR CO 6.3 SOBP 45-50a	Considerar según historia familiar	-
<i>BRIP1</i>	OR 1.63	Considerar según historia familiar	-	SOBP 45-50a	Considerar según historia familiar	-
<i>CDH1</i>	RR 5	MX+RMI/30 A	Considerar según historia familiar	No evidencia	40 A C/ 3-5 A	CGD
<i>PTEN</i>	RR >5	MX+RMI/ 25 A	SI	No evidencia	35 A	Endometrio, tiroides
<i>TP53</i>	RR >10	MX 30 a RMI 20 a	SI	No evidencia	25 a/ 2-5 años	Múltiples loc(SNC, Sarcomas, leucemia, GSR)
<i>STK11</i>	RR>5	MX+RMI	Evidencia insuficiente	Non-epitelial riesgo CO	Adolescencia c/ 2-3 a	Pancreas, colon, Ovarian cordon estromal
<i>MLH1</i>	18% risc a 70 a	Cribado poblacional/ Historia familiar	no	si	Cribado Sd Lynch	Sd Lynch

## 8. FACTORES MODIFICADORES RIESGO EN PORTADORAS *BRCA1/2*

La variabilidad en la expresión de los distintos tipos de cáncer a edades muy diferentes entre los portadores de una misma familia se justificaría por la interacción entre genes o la acción sobre ellos de otros factores de estilo de vida, hormonales, reproductivos y medicamentos antiestrogénicos.

### Quimioprevención

#### Cáncer de mama

En coherencia con varios estudios retrospectivos que demostraban el beneficio del tamoxifeno adyuvante en portadoras no ovariectomizadas, una serie ambispectiva valida la reducción del riesgo de CM del 60% en *BRCA1* y del 42% en *BRCA2*. Esta acción protectora se produce a pesar de un curso más corto de hormonoterapia (1-4 años). No se dispone de evidencia de la eficacia de tamoxifeno en prevención primaria de CM en esta población.

En relación a los inhibidores de aromatasa, sólo disponemos de un estudio retrospectivo de 153 portadoras tratadas en adyuvancia con estos agentes que sugiere una eficacia similar en portadoras y no portadoras, que deberá ser validada en estudios prospectivos. Los estudios LIBER (NCT00673335) y ApreS, informarán sobre la actividad quimiopreventiva de letrozol o exemestano en portadoras.

#### Cáncer ovario

Con eficacia similar a la provocada en la población general, dos meta-análisis demuestran la acción reductora de riesgo de CO de los anticonceptivos orales en portadoras *BRCA* (OR 0,58; CI95% 0,46-0,73) con efecto para ambos genes, aunque más remarcado en las *BRCA1*. Respecto a la duración del tratamiento, el estudio caso-control más reciente valora el beneficio máximo en portadoras *BRCA1* tras 5 años de tratamiento (OR=0.50) y en *BRCA2*, tras 3 años (OR=0.42)<sup>25</sup>.

### Factores reproductivos y hormonales

A diferencia del CM esporádico, en el que factores como la menarquia precoz, la menopausia tardía, el uso de anticonceptivos, el THS, la nuliparidad y la ausencia de lactancia materna son factores de riesgo establecidos, según el último meta-análisis, en CMH la evidencia es limitada e inconsistente.

#### Paridad

Estudios realizados en población europea, incluida la española, sugieren que la paridad se comporta como factor de protección de CM en portadoras, entre las que por cada nacido vivo se reduce el riesgo en un 13%, aunque sin efecto de la edad del primer hijo(26)respectively. Hazard ratios (HR. La mayoría de los estudios demuestran este efecto protector en portadoras *BRCA1* con >2-3 hijos, aunque en algunas series el beneficio se limita a las portadoras >40 años (HR 0,34)<sup>27</sup>.

Respecto al CO, en el meta-análisis se observa una reducción de riesgo en portadoras de *BRCA1* con  $\geq 4$  hijos (ES=0,42; IC95% 0,20 -0,88).



## Edad del primer hijo

Los estudios sugieren un posible efecto diferencial dependiendo del gen mutado, de modo que, mientras en el meta-análisis las portadoras *BRCA1* >30 años presentan menor riesgo que las mujeres <30 años (OR 0.65), dos estudios sugieren el efecto contrario en portadoras *BRCA2*. Su efecto en *BRCA1* podría explicarse por el subtipo anatomopatológico más frecuentemente diagnosticado, el CMTN, sobre el que una edad de primera gestación precoz tampoco disminuye el riesgo en la población general. Al respecto, dos nuevas series longitudinales aportan datos contradictorios. La inglesa demuestra un potencial efecto protector en portadoras *BRCA* <50, caso de una edad de primer embarazo <21 años<sup>28</sup> a diferencia de otro estudio que descarta cualquier asociación<sup>29</sup>. Este factor no modifica el riesgo de CO en portadoras.

## Edad de menopausia

Con un comportamiento similar a la población general, la edad tardía de menopausia se asocia a un aumento de riesgo de CO en las portadoras *BRCA1*, según un estudio observacional caso-control. Las mujeres que alcanzan la menopausia a los 50 tienen un riesgo 75% superior comparadas con las menores o iguales a 42 años (IC 95% 1,14–2,68).

## Edad menarquia

Entre los estudios que evalúan el comportamiento de este factor en portadoras, un caso-control demuestra en portadoras *BRCA1* que aquellas mujeres con menarquia >15 años tienen un 42% menor riesgo que aquellas con menarquia a edad igual o inferior a 15<sup>30</sup>.

## Anticonceptivos

Según el meta-análisis, los anticonceptivos aumentan el riesgo de CM (ES=1,59; IC95% 1,32-1,92). Un reciente estudio caso-control determina que si se inician <20-25 años se asocian a un aumento del riesgo de CM en portadoras <40 años<sup>30</sup>. En contraste, en CO los anticonceptivos constituyen una alternativa de quimioprevención<sup>31</sup>.

## Lactancia materna

La lactancia materna reduce el riesgo de CM en 30-50% cuando se prolonga >1 año en portadoras *BRCA1*, según el meta-análisis<sup>32</sup> y de acuerdo a un estudio caso-control, reduce el riesgo de CO en ambos genes (OR=0,62; IC95% 0,48–0,79 en *BRCA1* y OR=0.50; IC95% 0,29–0,84 en *BRCA2*).

## Ligadura de trompas

Tres estudios valorados en el meta-análisis detectan el efecto protector de CO de la ligadura de trompas en portadoras *BRCA1* entre los que destaca los del International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study que obtiene una HR de 0,22 (IC95% 0,22-0,80; p=0,008).

## Aborto espontáneo o inducido

De efecto similar a la población general, la historia previa de aborto inducido podría aumentar el riesgo de CM, tal y como se demuestra en las portadoras de la cohorte francesa GENESPO, de modo que las portadoras con este antecedente tienen un riesgo creciente según el número de episodios en comparación con aquellas mujeres sin historia de aborto, aunque limitado a los inducidos antes del primer embarazo a término<sup>32</sup>.

## Tratamiento fertilidad

Hasta la fecha, la evidencia se basa en un estudio caso-control del Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group que no detecta la asociación de los tratamientos de fertilidad y el incremento de riesgo de CO en portadoras<sup>33</sup>selective estrogen receptor [ER] modulator, gonadotropin, or other. Otro estudio caso-control prospectivo, que analiza una muestra de 26 pacientes afectadas por CM demuestra la seguridad a 5 años de la estimulación ovárica con letrozol<sup>34</sup>.

## Estilo de vida

Factores modificables de estilo de vida con datos concluyentes en el meta-análisis son el tabaco para portadoras *BRCA2*, entre quienes se comporta como factor de riesgo de CM<sup>31</sup>, consistente con otro estudio muy reciente que demuestra su asociación a CM y CO en portadoras de ambos genes. El consumo alto de alcohol no modifica el riesgo de CM, según el meta-análisis.

El papel de la altura, el índice de masa corporal (IMC) a los 18 años y actual, además de la modificación del peso, se analizan en el estudio de Kim et al, que demuestra la relación inversa de estos factores a los 18 años y el riesgo de CM, en portadoras postmenopausicas. En este contexto, destaca el estudio alemán LIBRE multicéntrico prospectivo en curso, que aleatoriza portadoras a intervención dietética (dieta mediterránea) y ejercicio físico o seguir sus hábitos de estilo de vida y analizará sus efectos sobre la mejoría del estilo de vida, la capacidad de enfrentarse al estrés y la incidencia y mortalidad por cáncer.

## 9. TRATAMIENTO DEL CM Y CO HEREDITARIO

### 9.1 Tratamiento local

#### 9.1.1 Cirugía conservadora versus mastectomía

Los criterios utilizados en CM esporádico para la decisión del abordaje quirúrgico son aplicables en portadoras. Según múltiples estudios incluidos en un meta-análisis, las portadoras tratadas con cirugía conservadora y radioterapia adyuvante tienen el mismo riesgo de recaída local que las pacientes con CM esporádico. El uso de quimioterapia adyuvante (RR 0,51; IC95% 0,31–0,84) y la ooforectomía (RR 0,42, IC95% 0,22–0,81) se asocian a un menor riesgo de recaída. Sin embargo, al evaluar 1.634 pacientes con medianas de seguimiento de hasta 7 años se demuestra la superioridad de las recaídas locales en portadoras (RR 1,51; IC95% 1,15–1,98) que podrían ser segundos tumores en el tejido residual mamario<sup>36</sup>.

Respecto a la comparación entre ambos abordajes quirúrgicos en portadoras, en aquellas pacientes no tributarias a quimioterapia adyuvante, se demuestra un riesgo de recidiva local a 15 años del 23% en las tratadas con tumorectomía y radioterapia, que cuatricula el de las pacientes mastectomizadas<sup>37</sup>. Estos casos nuevamente en su mayoría corresponden a segundos tumores del tejido mamario residual. Diversos estudios sugieren que el tratamiento con RT adyuvante no aumenta el riesgo de CMC en este estudio. Tampoco las diferencias en recaída local tienen un impacto negativo en la supervivencia específica por CM o supervivencia global.

#### 9.1.2 Mastectomía profiláctica de la mama contralateral (MPC) en portadoras BRCA1/2

Tres estudios analizan el beneficio en supervivencia de la MPC en portadoras *BRCA1/2*, dos de ellos son prospectivos y en los dos de mayor seguimiento se observa el beneficio en supervivencia en el grupo de pacientes que optan por la MPC. El primer estudio, es la serie retrospectiva de Metcalfe et al que incluye 390 portadoras entre las que 181 optan por MPC. Con una media de seguimiento de hasta 20 años, los autores observan que la MPC se asocia con una reducción del 48% del riesgo de muerte por CM (HR 0,52; IC95% 0,29–0,93;  $p=0,03$ ). El segundo, un estudio prospectivo holandés que incluye 242 mujeres que realizan MPC y compara con 341 que optan por seguimiento observa, tras una media de 11.4 años, que la mortalidad es menor en el grupo de MPC (9,6 vs 21,6/1000 personas-años de observación (HR 0,49; IC95% 0,29–0,82). En este trabajo, debemos considerar la mayor proporción de mujeres que realizan quimioterapia adyuvante entre las mastectomizadas, lo que podría tener un impacto en la supervivencia<sup>38</sup>. Por último, la cohorte prospectiva inglesa (estudio POSH) de mujeres con CM a una edad inferior o igual a 40 años, tras una media de seguimiento de 8.2 años, detecta CMC en el 18% de portadoras *BRCA1*, 12% *BRCA2* y 4% en *BRCA* no mutadas. En este estudio la MPC no se asocia con beneficio en supervivencia, aunque solo un 6% de las portadoras optan por esta estrategia y el seguimiento de la serie es corto, teniendo en cuenta que en el estudio de Metcalfe et al el beneficio de la MPC en supervivencia no es aparente hasta la segunda década de seguimiento.

En base a esta evidencia, las portadoras con CM (*BRCA1*>*BRCA2*) diagnosticadas en un estadio precoz y de buen pronóstico se pueden beneficiar de la MPC<sup>12</sup>. Su indicación deberá ser individualizada en base al pronóstico del tumor, las implicaciones físicas y psicológicas de esta cirugía y las preferencias de la paciente.

### 9.1.3 Mastectomía profiláctica contralateral en portadoras no BRCA

La evidencia sobre el riesgo de CMC en portadoras no BRCA es limitada, basada en estudios retrospectivos con una muestra pequeña y resultados discordantes. El riesgo de CMC asociado a las mutaciones en *CHEK2* es controvertido y aunque su variante mejor caracterizada, la 1100delC, se asocia a una OR de 2,77 [2-3,83] el riesgo absoluto correspondería al 10-15%, el cual no justificaría la MPC. El estudio WECARE también demuestra que las mutaciones en *ATM* conllevan un mayor riesgo de CMC, aunque esta asociación podría deberse al uso de radioterapia complementaria.

En portadoras de mutación en *ATM*, *CHEK2*, *CDH1*, *PALB2*, *TP53* y *PTEN* se debe individualizar y discutir con la paciente los potenciales beneficios de esta estrategia teniendo en cuenta la historia familiar, las preferencias de la paciente, el pronóstico de la primera neoplasia y el posible impacto del tratamiento sistémico adyuvante reductor de riesgo en la mama contralateral.

## 9.2 Tratamiento sistémico del CM en portadoras BRCA

Los avances en el tratamiento del CM y CO hereditarios se basan, fundamentalmente, en las características clínicas y anatomopatológicas de los tumores asociados a BRCA, el carcinoma seroso papilar de alto grado y el CM triple negativo, englobadas bajo el término BRCAness y la hipótesis de que todos estos tumores son sensibles a los mismos fármacos. En pacientes con tumores con defectos en la reparación del ADN por la vía de recombinación homóloga, los estudios ensayan la eficacia y tolerancia a agentes que provocan la ruptura de la doble cadena del ADN como los derivados del platino o, a través del fenómeno de letalidad sintética, a fármacos contra dianas en vías de reparación alternativas como los inhibidores de la poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP).

### 9.2.1 Neoadyuvancia

En este contexto, la eficacia de los esquemas que incluyen carboplatino se evalúa en el análisis secundario del estudio GeparSixto que incluye 50 portadoras (estadios II-III) en la cohorte de 291 pacientes con CMTN. Este estudio aleatoriza las pacientes a un esquema de paclitaxel-doxorrubicina liposomal semanal y bevacizumab bisemanal al que se añade o no carboplatino semanal por 18 semanas y cuyo objetivo principal es la tasa de respuestas completas patológicas (RCp). Globalmente, las tasas de RCp fue superior en el grupo tratado con carboplatino (56.8 vs 41.4%,  $p=0.009$ ) a costa de una mayor toxicidad. Sin embargo, las 50 pacientes portadoras *BRCA1/2* presentaron elevadas tasas de RCp que no se incrementaron al añadir carboplatino (66.7 vs 65.4%), hecho que sugiere que en las portadoras con CMTN no sería preciso añadir carboplatino. Son necesarios más estudios prospectivos que confirmen el esquema óptimo de quimioterapia en portadoras de mutación<sup>39</sup>.

La experiencia con inhibidores de PARP se resume en el ensayo de factibilidad de talazoparib en portadoras BRCA y el ensayo BrightNess de quimioterapia combinada con veliparib. El primero, diseñado como estudio piloto sobre 20 pacientes tiene como objetivos principales analizar la aceptabilidad del retraso del tratamiento de quimioterapia y la posibilidad de reclutar 20 pacientes en 2 años. Se incluyen portadoras con tumores HER2 negativos >1cm que se tratan con talazoparib 1mg/día durante 2 meses seguidos de quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos más/menos carboplatino. En 8 meses se reclutan 13 pacientes (10 BRCA1 [8 CMTN]/3 BRCA2) que obtienen una media de disminución del volumen tumoral del 88% tras los 2 meses de talazoparib y RCp de todos los casos de CMTN. Todas las pacientes

completan posteriormente el tratamiento estándar de quimioterapia. En sus conclusiones, los autores comunican el plan de expansión a 20 pacientes tratadas con talazoparib durante 4-6 meses previo al tratamiento local definitivo<sup>40</sup>. El ensayo BrighTNess es un estudio que incluye pacientes con CMTN, estadios II-III, tributarias de cirugía que estratifica por la condición de portadora de mutación, la afectación ganglionar o el esquema de antraciclina cada 2 o 3 semanas. Los casos son aleatorizados a recibir paclitaxel más/menos carboplatino o placebo y veliparib o placebo durante 12-16 semanas, seguidos de doxorubicina-ciclofosfamida durante 8-12 semanas y posteriormente, cirugía mamaria. El objetivo principal es el análisis de las RCp en mama y axila del esquema con carboplatino-paclitaxel-veliparib frente a carboplatino-paclitaxel o paclitaxel en monoterapia. En este estudio se incluyen 47 portadoras y en el análisis por subgrupos, de forma similar a la serie global, se demuestra que en portadoras la tasa de RCp del esquema carboplatino-paclitaxel-veliparib es superior a paclitaxel (57 vs 41%) y equivalente a la obtenida con carboplatino-paclitaxel (50%). La toxicidad grado 3-4 es más frecuente en las pacientes que reciben carboplatino (toxicidad medular y anemia)<sup>41</sup>.

### 9.2.2 Adyuvancia

Dado el potencial impacto de la quimioterapia adyuvante en el pronóstico de estas pacientes las plataformas de predicción de riesgo genómico podrían constituir una herramienta de enorme utilidad en las portadoras con CM. Los estudios que las analizan en portadoras BRCA y comparan los scores de riesgo de recaída con el CM esporádico demuestran una mayor frecuencia de tumores de riesgo (RS) moderado/alto entre las portadoras, lo que sugiere un fenotipo intrínseco menos favorable. Según la primera serie de et Shah al que evalúa 50 portadoras (19 *BRCA1* y 31 *BRCA2*) y 100 controles pareados por edad y tamaño tumoral mediante la plataforma Oncotype DX<sup>®</sup>, la media de RS es superior en portadoras que en población control (24 vs 16;  $p < 0,001$ ). Las portadoras tienen más frecuentemente enfermedad de alto riesgo (28 vs 7%) y riesgo intermedio (56 vs 36%) que los controles y por tanto, se benefician en mayor número de recibir quimioterapia.

Respecto al esquema de quimioterapia adyuvante en portadoras, no disponemos de evidencia que soporte que estas pacientes deban recibir un esquema de tratamiento adyuvante específico, aunque es razonable pensar en que las diferencias biológicas con el CM esporádico se podrían traducir en diferente sensibilidad y posibilidad de respuesta al tratamiento.

Actualmente, está en curso el estudio OlympiA (NCT02032823), que aleatoriza pacientes portadoras *BRCA1/2* con CM HER2 negativo a olaparib versus placebo durante un año, una vez finalizado el tratamiento locoregional y la quimioterapia neo/adyuvante.

### 9.2.3 Enfermedad avanzada

en enfermedad diseminada en portadoras de mutación en BRCA, la eficacia de los derivados del platino se demuestra en dos estudios fase II y fase III. El estudio fase II TBC009, está diseñado para primera o segunda línea con derivado del platino sobre 89 pacientes (11 portadoras) y obtiene una tasa de respuestas en portadoras superior a la alcanzada en las no portadoras (54 vs 19,7%). Estas respuestas son algo inferiores a las demostradas en el estudio fase III, TNT que incluye 376 pacientes con CMTN, con o sin mutación en BRCA, y las aleatoriza a recibir 6 ciclos de carboplatino o docetaxel en primera línea con posibilidad de cambio a la progresión<sup>42</sup>. El objetivo principal del estudio, la tasa de respuestas al 6º ciclo, no detecta diferencias entre ambos tratamientos (31 carboplatino vs 35% docetaxel)

en el total de las pacientes. Sin embargo, las 43 portadoras BRCA sí obtienen un beneficio en respuestas en la rama de carboplatino (68 vs 33%,  $p=0,03$ ) que impacta en supervivencia libre de progresión (SLP) (mediana 6,8 vs 4,6 meses). Una actualización de este estudio publicada recientemente no observa beneficio del tratamiento con carboplatino en los subgrupos de tumores con metilación de *BRCA1*, con niveles bajos de RNAm o con un escore alto en el ensayo HRD-Myriad, lo que apunta a que la información necesaria para valorar el tratamiento con carboplatino en pacientes con CMTN avanzado es el estatus de portadora de mutación en BRCA y no la metilación de *BRCA1* o el escore HRD<sup>43</sup>.

La actividad de los inhibidores de PARP se demuestra en dos estudios de prueba de concepto con olaparib y talazoparib a partir de los cuales se han desarrollado distintos estudios fase II y fase III que evalúan la eficacia de los diferentes agentes: olaparib, talazoparib y veliparib en monoterapia o combinados con quimioterapia basada en platino.

Talazoparib se ensaya en el estudio fase II (ABRAZO) en dos cohortes de portadoras, la primera en respuesta a tratamiento con platino y la segunda tras 3 o más líneas de quimioterapia sin platino. La tasa de respuestas alcanzadas son 24 y 34% para *BRCA1/2* y según el subtipo de 26 y 29% para triple negativo y receptores hormonales positivos, respectivamente. La toxicidad grado 3 más frecuente es anemia (35%), trombocitopenia (19%) y neutropenia (15%). El ensayo fase III que aleatoriza 431 portadoras a recibir talazoparib o quimioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina y vinorelbine) a criterio del investigador hasta la progresión es el estudio EMBRACA cuyo objetivo principal es la SLP que resulta de 8,6 meses de mediana en la rama de talazoparib vs 5,6 meses en la de quimioterapia (HR 0,54), con beneficio para todos los subgrupos. Los objetivos secundarios son la supervivencia global que es inmadura (51% de eventos), la tasa de respuestas según el investigador y el beneficio clínico a 24 meses, en ambos casos con beneficio para talazoparib y sin diferencias significativas en toxicidad.

Olaparib se analiza en un estudio fase 3 con similar diseño y objetivo principal (OlympiaD) con la peculiaridad de incluir 302 portadoras tratadas de primera a tercera línea aleatorizadas a olaparib en monoterapia versus el esquema de quimioterapia a criterio del investigador y estratificadas por el receptor hormonal, las líneas de quimioterapia y el tratamiento previo con platino (en torno al 30% en cada rama). Las pacientes tratadas con olaparib obtienen beneficio en SLP (7 vs 4,2 meses) con una HR 0,58. A 12 meses, el 26% de las pacientes están libres de enfermedad a diferencia del 15% de las tratadas con la quimioterapia estándar. La tasa de respuestas a olaparib es 60% frente al 29% con quimioterapia. La supervivencia global resulta similar en las ramas. La toxicidad grave a olaparib es inferior (36 vs 50%) que a quimioterapia. Este estudio conllevó la aprobación por la FDA en enero 2018 para pacientes portadoras HER2 negativas no tributarias de tratamiento hormonal.

Veliparib se ha investigado en un estudio fase II (BROCADE) combinado con temozolamida o carboplatino-paclitaxel frente a placebo-carboplatino-paclitaxel en pacientes portadoras con recurrencia local o enfermedad metastásica en primera o segunda línea. El objetivo principal de la comparación de veliparib +/- quimioterapia, la SLP, entre ambas ramas es similar (14 vs 12 meses,  $p=2,31$ ) así como su perfil de toxicidad de anemia, neutropenia o trombocitopenia. Actualmente esta combinación está siendo probada en un ensayo fase 3.

Las diferencias de eficacia de los distintos inhibidores se explican por su potencia en atrapar PARP en el ADN con el consecuente bloqueo de la progresión de la horquilla de replicación y rotura final del ADN que es superior para talazoparib seguida en orden decreciente de niraparib, rucaparib, olaparib y veliparib.

## CÁNCER DE OVARIO

el tratamiento estándar del CO es la cirugía citorreductora seguida de un tratamiento de quimioterapia con un derivado del platino (cisplatino o carboplatino) y paclitaxel, en ocasiones combinados con un anticuerpo monoclonal antiangiogénico (bevacizumab), en caso de enfermedad avanzada (estadios IIIb-IIIc-IV). A pesar de una tasa muy alta de respuestas, la mediana de SLP de las pacientes es 16-18 meses desde el inicio del platino con una tasa global de recaída del 62% que llega al 85%, en los casos de enfermedad avanzada. Entre las categorías de la recurrencia, las portadoras de mutación en BRCA presentarán recaídas platino sensibles, definidas por la progresión en un período superior a los 6 meses tras la última dosis de platino. Entre las opciones aprobadas de tratamiento de este tipo de recurrencia platino sensible figuran la combinación de trabectedina y doxorubicina liposomal pegilada y la adición de bevacizumab al régimen basado en platino (gemcitabina y carboplatino) y posterior mantenimiento con bevacizumab en monoterapia. Adicionalmente, en pacientes con BRCA mutado, varios IPARP han demostrado su eficacia como terapia de mantenimiento en pacientes sensibles a platino, en recaída y situación de respuesta a quimioterapia.

Los principales datos de eficacia y seguridad de olaparib en su indicación provienen del estudio pivotal (estudio 19), ensayo fase II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que compara el mantenimiento con olaparib en monoterapia (400 mg dos veces al día transcurridas 8 semanas después de la finalización de la última dosis del régimen con platino) frente a placebo, en pacientes con CO avanzado, estadio IIIb-IV que tuvieron respuesta completa o parcial después de la quimioterapia basada en platino. El estatus BRCA se realizó de manera planificada retrospectivamente y se obtuvo en 131 pacientes del grupo olaparib versus 123 en el grupo placebo, entre las que 74 (56%) versus 62 (50%) tenían una mutación germinal o somática de BRCA, respectivamente. El estudio mostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP con la monoterapia de mantenimiento con olaparib, en comparación con placebo en la población global. Olaparib redujo el riesgo de progresión en un 65% (HR 0,35; IC95% 0,25-0,49). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 8,4 meses con olaparib frente a 4,8 meses con placebo. En las portadoras el beneficio es superior (11,2 olaparib vs 4,3 meses con placebo) respecto a las mujeres con BRCA no mutado (7,4 vs 5,5 meses)<sup>44</sup>. Mientras que la diferencia en supervivencia a 5 años de las dos ramas de tratamiento no alcanza la significación estadística en la serie global, entre las portadoras sí se detectan diferencias (35 con olaparib vs 30 meses con placebo) y 11 pacientes portadoras tratadas con olaparib siguen este tratamiento más de 5 años.

Niraparib también se estudia como mantenimiento en un contexto similar de enfermedad platino sensible recurrente a dos esquemas de quimioterapia basada en platino y en respuesta al último régimen basado en platino (estudio pivotal NOVA). Este estudio fase 3 compara niraparib vs placebo en 553 mujeres separadas en dos cohortes independientes de BRCA mutado en línea germinal (n=201) y BRCA no mutado (n=345). Los resultados, a una mediana de seguimiento de 16,9 meses, demostraron un beneficio estadísticamente significativo en SLP para las pacientes tratadas con niraparib de mantenimiento en las tres poblaciones analizadas. En la cohorte con BRCAg mutado, el tratamiento con niraparib prolongó en 15,5 meses la SLP y en la cohorte BRCAg no mutado también se obtuvo un beneficio de SLP de 5,4 meses para el mantenimiento con niraparib comparado con placebo (HR 0,27). La positividad de los resultados en ambas cohortes justificó un análisis complementario del beneficio del mantenimiento con niraparib sobre el total de la población (372 pacientes tratadas con

niraparib), independientemente del biomarcador BRCA, que demostró nuevamente un incremento significativo de la SLP. El análisis de las todas pacientes con mutación en BRCA (germinal o somática) demostró un beneficio de niraparib de mantenimiento de 15,2 meses (HR 0.26). La toxicidad más frecuente es anemia, trombopenia, náuseas y fatiga que afecta a la mitad de las pacientes<sup>45</sup>.

El caso de rucaparib, el otro IPARP aprobado en EU para portadoras de mutación germinal o somática, se basa en los datos de eficacia y seguridad de dos estudios fase II con 106 portadoras con CO pretratadas con dos o más líneas de quimioterapia basada en platino que demuestran una tasa de respuestas objetivas del 54% (IC95% 44-64) y una media de duración de la respuesta de 9,2 meses (IC95%, 6,6-11,7). El estudio fase 3 posterior, ARIEL 3, incluye 564 pacientes, entre las que figuran 130 portadoras de mutación germinal en BRCA tratadas con rucaparib y 66 con placebo, confirma esta eficacia con medianas de SLP de 16.6 vs 5,4 meses (HR 0,23). Tanto las pacientes con tumores con deficiencia en la recombinación homóloga (13,6 vs 5,4 meses) como la serie global que incluye estos grupos además de otras pacientes con tumores de alto grado de las mismas características también se benefician. Los efectos secundarios más importantes en frecuencia y relevancia son la anemia y la elevación de transaminasas<sup>46</sup> a poly(ADP-ribose).



## REFERENCIAS

1. Antoniou A, Pharoah PDP, 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.
2. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):812–22.
3. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K, Mooij TM, Jervis S, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. 2017;317(23):2402–16.
4. Girardi F, Barnes DR, Barrowdale D, Frost D, Brady AF, Miller C, et al. Risks of breast or ovarian cancer in BRCA1 or BRCA2 predictive test negatives : findings from the EMBRACE study. *Nat Publ Gr.* 2018;00(March).
5. Honrado E, Bení J. The molecular pathology of hereditary breast cancer : genetic testing and therapeutic implications. 2005;1305–20.
6. Aloraifi F, Alshehhi M, Mcdevitt T, Cody N, Meany M. Phenotypic analysis of familial breast cancer : Comparison of BRCAx tumors with BRCA1- , BRCA2-carriers and non-familial breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;41(5):641–6.
7. Hauke J, Horvath J, Groß E, Gehrig A, Honisch E, Hackmann K, et al. Gene panel testing of 5589 BRCA1/2- negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 2018;2.
8. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):482–90.
9. Woolderink JM, De Bock GH, de Hullu JA, Hollema H, Zweemer RP, Slangen BFM, et al. Characteristics of Lynch syndrome associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;150(2):324–30.
10. Chirivella GLI, Serrano RMR, Sanchez AB, Teule A. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. 2015;956–61.
11. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J. A Study of Over 35 , 000 Women With Breast Cancer Tested With a 25-Gene Panel of Hereditary Cancer Genes. 2017;1–10.
12. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): A prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018;19(2):169–80.
13. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer.* 2017;123(10):1721–30.
14. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A, et al. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2018;110(August):1–8.

15. Schrader KA, Hurlburt J, Kalloger SE, Hansford S, Young S, Huntsman DG, et al. Germline *brca1* and *brca2* mutations in ovarian cancer: Utility of a histology-based referral strategy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(2):235–40.
16. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommoss S, Marmé F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including *BRCA1/2* in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One.* 2017;12(10):1–12.
17. Muranen TA, Blomqvist C, Dijkshoorn T, Jakubowska A, Heikkilä P, Fagerholm R, et al. Patient survival and tumor characteristics associated with *CHEK2:p.L157T* - findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):1–15.
18. De Felice F, Marchetti C, Musella A, Palaia I, Perniola G, Musio D, et al. Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):2876–80.
19. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in *BRCA* mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg.* 2016;212(4):660–9.
20. Heemskerk-Gerritsen A, Jager LK et al. Overall survival and breast cancer-specific survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy *BRCA1* and *BRCA2* mutations carriers. *Abstr EBCC 11 92, Suppl 3 S 17-S160.* 2018;92(suppl 3):s17-160.
21. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, Greenup RA, Kiluk J V., Sacchini V, et al. Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with *BRCA* mutations: A multi-institutional study. *JAMA Surg.* 2018;153(2):123–9.
22. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80–7.
23. Heemskerk-Gerritsen BAM, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Ausems MGEM, Collée JM, Van Doorn HC, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy *BRCA1/2* mutation carriers: Revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(5):1–9.
24. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(13):581–8.
25. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Eng C, et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143(3):579–86.
26. Milne RL, Osorio A, Ramón Y Cajal T, Baiget M, Lasa A, Diaz-Rubio E, et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1).
27. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: Results from the International *BRCA1/2* carrier cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(2):601–10.
28. Evans DG, Harkness EF, Howel S, Woodward ER, Howell A, Lalloo F. Young age at first

- pregnancy does protect against early onset breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;167(3):1–7.
29. Kotsopoulos J, Gronwald J, Lynch HT, Eisen A, Neuhausen SL, Tung N, et al. Age at first full-term birth and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;0(0):1–6.
  30. Kotsopoulos J, Lubinski J, Gronwald J, Cybulski C, Demsky R, Neuhausen SL, et al. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer.* 2015;137(5):1136–46.
  31. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6).
  32. Lecarpentier J, Noguès C, Mouret-fourme E, Gauthier-Villars M, Lasset C, Fricker J-P, et al. Variation in breast cancer risk associated with factors related to pregnancies according to truncating mutation location, in the French National BRCA1 and BRCA2 mutations carrier cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res.* 2012;14(4):R99.
  33. Gronwald J, Glass K, Rosen B, Karlan B, Tung N, Neuhausen SL, et al. Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil Steril.* 2016;105(3):781–5.
  34. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1364–71.
  35. van Zelst JCM, Mus RDM, Woldringh G, Rutten MJCM, Bult P, Vreemann S, et al. Surveillance of Women with the *BRCA* 1 or *BRCA* 2 Mutation by Using Biannual Automated Breast US, MR Imaging, and Mammography. *Radiology.* 2017;285(2):376–88.
  36. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(3):443–55.
  37. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(16):2437–43.
  38. Heemskerk-Gerritsen BAM, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MGEM, Collée JM, Jansen L, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in *brca*1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: A prospective analysis. *Int J Cancer.* 2015;136(3):668–77.
  39. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Kröber S, Schneeweiss A, et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: Secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1378–85.
  40. Litton JK, Scoggins M, Ramirez DL, Murthy RK, Whitman GJ, Hess KR, et al. A feasibility study of neoadjuvant talazoparib for operable breast cancer patients with a germline BRCA mutation demonstrates marked activity. *npj Breast Cancer.* 2017;3(1):49.

41. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;1–13.
42. Portschy PR, Kuntz KM, Tuttle TM. Survival outcomes after contralateral prophylactic mastectomy: A decision analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(8):1–7.
43. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: The TNT Trial. *Nat Med.* 2018;24(5):628–37.
44. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:852–61.
45. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154–64.
46. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10106).

An abstract graphic design featuring a complex network of orange and white lines on a dark grey background, resembling a circuit board or a neural network. The lines are interconnected, forming a dense web of paths that flow from the top right towards the bottom left. The overall aesthetic is clean, modern, and technical.

## MÓDULO III

---

# SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER.

# ASPECTOS MOLECULARES DEL SÍNDROME DE LYNCH Y DE OTROS SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER COLORRECTAL NO POLIPÓSIDICO



---

**Dr. José Luis Soto Martínez**

Jefe de Unidad de Genética Molecular  
Hospital General Universitario de Elche (Alicante)  
E-mail: [soto\\_jos@gva.es](mailto:soto_jos@gva.es)

**Dra. Adela Castillejo Castillo**

Unidad de Genética Molecular  
Hospital General Universitario de Elche (Alicante)  
E-mail: [castillejo\\_ade@gva.es](mailto:castillejo_ade@gva.es)

## INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se ofrece una visión general sobre los aspectos moleculares de los síndromes de predisposición a cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP). El principal y mejor caracterizado de estos síndromes es el de Lynch (SL). Además, se incluye el síndrome de la deficiencia constitutiva de la reparación de errores de apareamiento de nucleótidos (*Constitutional Mismatch Repair Deficiency*: CMMRD), que viene a representar la variante de inactivación bialélica en línea germinal de los genes del SL. Así mismo, se revisará una entidad heterogénea y poco definida hasta la fecha, que se relaciona con el SL por sus idénticas características moleculares, aunque no se detectan mutaciones en los genes conocidos del SL y que se conoce como síndrome de *Lynch-like* (SLL). Por último, se abordará el cáncer colorrectal familiar tipo X (*Familial Colorectal Cancer Type X*: FCCTX) que comprende familias con alta carga de CCHNP que, a diferencia del SL, no presentan inestabilidad de microsatélites en sus tumores y en los que en la mayoría de casos se desconoce su base genética.

## SÍNDROME DE LYNCH

### Generalidades

El síndrome de Lynch es una condición hereditaria que implica un elevado riesgo a cáncer colorrectal, de endometrio y otros tumores (ovario, tracto urinario superior, gástrico, intestino delgado, páncreas, vías biliares, gliomas y tumores de glándulas sebáceas). Presenta una herencia de tipo autosómica y dominante, y está causado por mutaciones en línea germinal en los genes que participan en el mecanismo de reparación de los errores de apareamiento de nucleótidos (*mismatch repair*: MMR), producidos durante la replicación del DNA: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*<sup>1</sup>.

Se conocen otras dos situaciones muy particulares y poco frecuentes de síndrome de Lynch donde la causa no está relacionada con mutaciones en estos genes MMR, aunque indirectamente sí se produce un bloqueo de su función. La primera de ellas es la epimutación de *MLH1*. En estos casos se produce una inactivación constitutiva de *MLH1* como consecuencia de la hipermetilación del promotor del gen en la fase embrionaria. La segunda situación es debida a alteraciones estructurales en línea germinal (grandes deleciones) que afectan al gen *EPCAM*, que se encuentra físicamente muy próximo al gen *MSH2*. Como consecuencia, se produce la metilación de la región circundante afectando al promotor de *MSH2* que queda silenciado<sup>1,2</sup>.

### Mecanismo MMR

Los genes que participan en el mecanismo MMR y son responsables del síndrome de Lynch codifican para las proteínas *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. Estas proteínas forman complejos de heterodímeros para ejecutar su función en la reparación del DNA. Los heterodímeros *MSH2-MSH6* (Mut $\alpha$ ) reconocen y se unen a los apareamientos erróneos de nucleótidos simples o pequeñas alteraciones de tipo inserción-delección. A continuación, un segundo heterodímero formado por *MLH1-PMS2* (Mut $\beta$ ) se une al anterior (Mut $\alpha$ ). Cofactores necesarios, como el factor de replicación C (*replication factor C*: RFC), el antígeno nuclear de células en proliferación (*proliferating cell nuclear antigen*: PCNA) y el doble heterodímero Mut $\alpha$ -Mut $\beta$ , reclutan exonucleasa-1 que escinde un fragmento largo de DNA que contiene

el error detectado. Las proteínas reparadoras se liberan, se une la proteína de replicación A (RPA) al DNA abierto, y permite mantenerlo desenrollado para favorecer la unión de la polimerasa- $\delta$  que re-sintetiza de forma correcta el fragmento escindido. Finalmente se produce la ligación del fragmento reparado y el error del DNA queda reparado<sup>3</sup> (Figura 1).

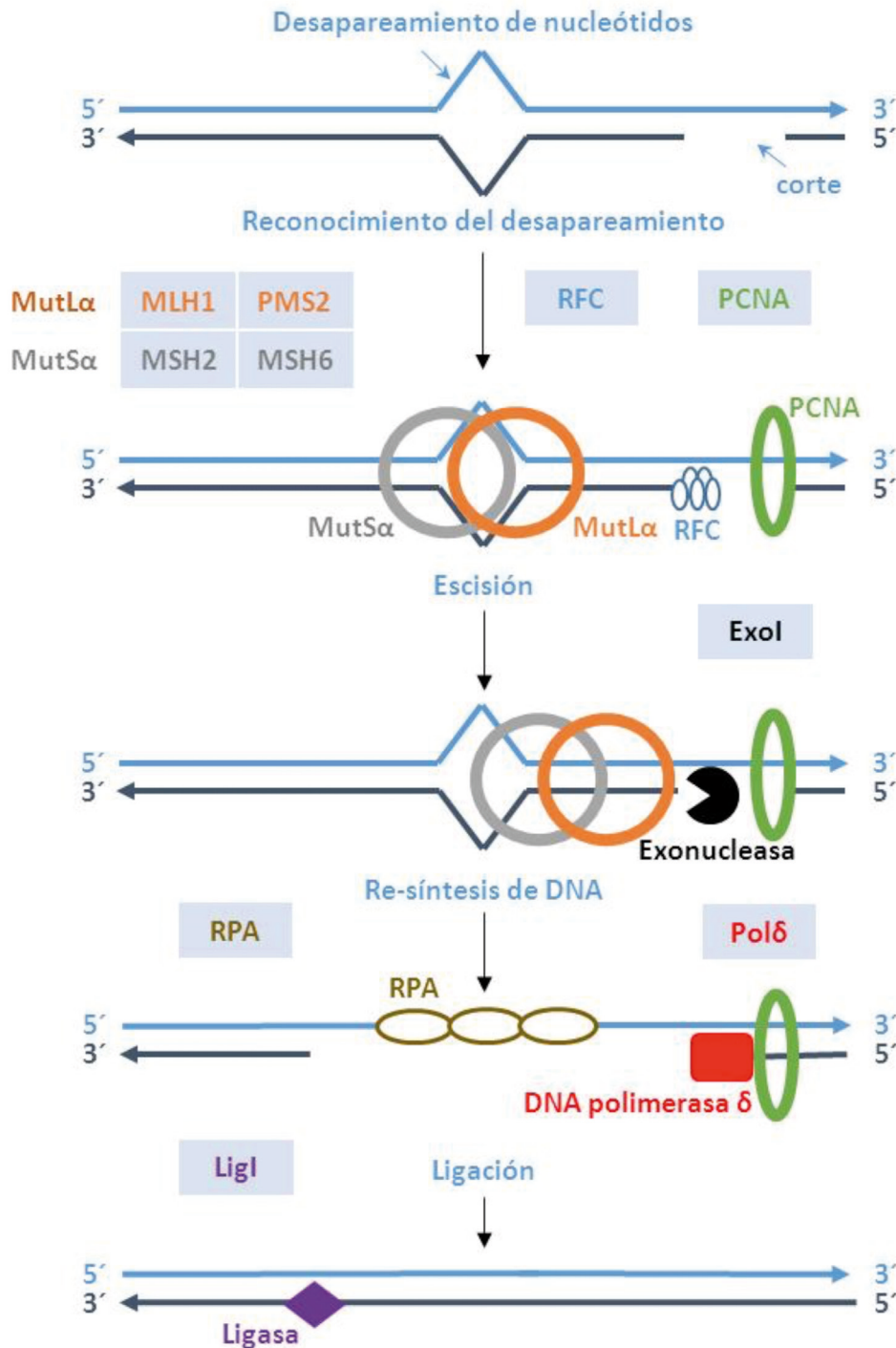


Figura 1. Esquema del proceso de reparación del DNA de los errores de tipo mismatch. MutL $\alpha$ : heterodímero MLH1-PMS2; MutS $\alpha$ : heterodímero MSH2-MSH6; RFC: factor de replicación C; PCNA: antígeno nuclear de células en proliferación; Exo1: exonucleasa-1; RPA: proteína de replicación A; Pol $\delta$ : polimerasa- $\delta$ ; Lig1: ligasa-1.



## Características moleculares de los tumores del síndrome de Lynch

Desde el punto de vista molecular, los tumores del SL se caracterizan por presentar una deficiencia funcional del sistema MMR. Dicho sistema de reparación del DNA se encarga de corregir los errores de apareamiento de tipo pequeñas inserciones o deleciones y cambios de nucleótido (*mismatch*), que se producen durante el proceso de replicación del DNA en la fase S del ciclo celular previo a la mitosis.

La deficiencia funcional del sistema MMR implica la acumulación de errores de secuencia en la replicación del DNA en las células hijas. Estos errores se producen mayoritariamente en secuencias repetidas de uno a varios nucleótidos llamadas microsatélites, que son abundantes y dispersas a lo largo del genoma (suponen aproximadamente el 3% del genoma humano). Como consecuencia de la deficiencia MMR y tras múltiples mitosis, los tumores pueden llegar a acumular decenas de miles de mutaciones a lo largo del genoma, fenómeno denominado inestabilidad de microsatélites (*microsatellite instability*: MSI) que es el sello identificativo de una de las principales vías de carcinogénesis colorrectal y endometrial que toma su nombre de esta característica molecular<sup>2</sup>.

Entre un 10-20% de los cánceres colorrectales (CCR) y 15-25% de los cánceres de endometrio (CE) presentan inestabilidad de microsatélites. En CCR los tumores MSI se diferencian de los que no tienen MSI -que se denominan tumores con estabilidad de microsatélites (*microsatellite stability*: MSS)- a nivel molecular, clínico y patológico. Los tumores MSI presentan un mayor nivel de metilación en el DNA, generalmente son diploides o pseudodiploides, no presentan mutación en *KRAS* pero sí en *BRAF*, y presentan baja frecuencia de mutaciones en *APC* y *TP53*<sup>4</sup>. El CCR es más frecuente en mujeres, se localiza mayoritariamente en colon derecho, tiene mejor pronóstico, no se beneficia del tratamiento con 5-Fluorouracilo, y sí con nuevos tratamientos de inmunoterapia (anti PD-1 o anti CTLA-4). El CCR con MSI es predominantemente de tipo serrado, mucinoso, pobremente diferenciado y con infiltrado linfocitario. Los tumores MSI son muy inmunógenos. La elevada carga mutacional de las células tumorales favorece una respuesta inmunológica local que se evidencia en un importante infiltrado linfocitario. Esta respuesta inmune no consigue controlar el crecimiento tumoral porque el tumor desarrolla mecanismos de escape, mediante la selección de subclones resistentes, generados a partir de una amplia gama de subclones con nuevas mutaciones que se producen tras cada mitosis. La aproximación terapéutica de potenciación de la respuesta inmune específica supone una oportunidad muy esperanzadora en el tratamiento de los tumores MSI<sup>5</sup>.

La mayor parte de los tumores con MSI son de tipo esporádico (entre un 80-90%) y se producen como consecuencia de la inactivación somática bialélica de los genes MMR. Los mecanismos (epi)genéticos de inactivación somática más frecuentes para cada alelo son: las mutaciones puntuales, la pérdida de heterocigosidad (*loss of heterozygosity*: LOH) y los grandes reordenamientos en general, así como la hipermetilación en la región promotora de los genes en cuestión.

Entre un 10-20% de los tumores MSI son de tipo hereditario y son consecuencia del SL. En estos casos, los individuos tienen una mutación patogénica inactivante en línea germinal en uno de los alelos de uno de los genes MMR. Esta mutación, que en la gran mayoría de los casos es heredada de uno de sus progenitores, puede ser transmitida a su descendencia. Se han descrito algunos casos con mutaciones *de novo*, y aunque su prevalencia es desconocida, se estima que son muy poco frecuentes.

Los pacientes con SL tienen en todas las células de su organismo un alelo mutado (no funcional) y otro alelo no mutado (funcional), de uno de los genes MMR. En principio, la funcionalidad del alelo normal ofrece la capacidad necesaria de reparación de los errores de tipo *mismatch* que se producen durante la replicación. No obstante, estos individuos presentan un alto riesgo de desarrollar tumores asociados al síndrome, y para que esto ocurra debe producirse una inactivación del alelo normal a nivel somático. Una mutación germinal inactivante en alguno de los genes MMR, unido a la inactivación somática del segundo alelo, conducen a una inestabilidad de microsatélites y todo lo que ello conlleva. Como se ha descrito anteriormente, los mecanismos de inactivación somática del alelo normal pueden ser mutaciones puntuales, LOH, grandes reordenamientos e hipermetilación.

El impacto fisiopatológico que pueden tener estas alteraciones a nivel celular dependerá de donde se produzcan. Si los errores no corregidos se producen en regiones intergénicas o intrónicas alejadas de secuencias codificantes, muy probablemente, serán funcionalmente irrelevantes. Por el contrario, si afectan a regiones codificantes o reguladoras de genes, pueden tener un efecto inactivante de dicho/s gen/es, cuya repercusión fisiológica dependerá de la importancia funcional de los genes afectados.

Los genes que contienen microsatélites en su región codificante (mayoritariamente mononucleótidos repetidos) son dianas de mutación en situación de deficiencia MMR. La acumulación de estas alteraciones, generalmente inactivantes, en genes supresores de tumor o genes reparadores de DNA tienen un potencial efecto oncogénico importante. Genes relacionados con cáncer con funcionalidades muy diversas han sido descritos como dianas en tumores con MSI: receptores de factores de crecimiento (*TGFBR2*, *IGFR2*, *ACTR2*), factores de transcripción (*TCF4*), reguladores del ciclo celular (*PTEN*, *PA2G4*, *RIZ*), proapoptóticos (*BAX*, *CASP5*, *BCL10*, *FAS*, *APAF1*), de respuesta a daño del DNA (*BLM*, *CHK1*, *RAD50*), reparadores de DNA (*MLH3*, *MSH3*, *MSH6*), de vías de señalización como Wnt (*AXIN2*), etc. En tumores con MSI se han descrito mutaciones (pequeñas deleciones o inserciones) en los mononucleótidos repetidos de la secuencia codificante de estos genes con una frecuencia variable y en algunos casos, con un perfil tumor dependiente. Por ejemplo, más del 80% de los tumores colorrectales con MSI presentan mutaciones en el homopolímero A<sub>10</sub> del gen *TGFBR2*, mientras que en los cánceres de endometrio con MSI tan sólo se encuentra mutado alrededor del 12% de los casos. Los genes diana más frecuentemente mutados en SL son *TGFBR2*, *MSH6*, *TCF4* y *BAX* (Tabla 1)<sup>6</sup>.

**Tabla 1. Genes relacionados con cáncer que son diana de deficiencia MMR.**

Gen	Función	Microsatélite codificante	CCR (%)	CG (%)	CE (%)	SL (%)
TGFBR2	Receptor del factor de crecimiento	(A <sub>10</sub> )	81	69	12	76
IGFR2		(G <sub>8</sub> )	17	21	13	7
ACTR2		(A <sub>8</sub> )	58			
TCF4	Factor de transcripción	(A <sub>7</sub> )	39	9	0	50
PTEN	Regulador del ciclo celular	(A <sub>6</sub> )*2	19			
PA2G4		(A <sub>8</sub> )	21			
RIZ		(A <sub>8</sub> ), (A <sub>7</sub> )	27	45	33	37
BAX	Proapoptótico	(G <sub>8</sub> )	45	37	33	49
CASP5		(A <sub>10</sub> )	48	44	28	
BCL10		(A <sub>8</sub> )	13	10		
FAS		(T <sub>7</sub> )	10	10		
APAF1		(A <sub>8</sub> )	13	15		
BLM	Respuesta a daño de DNA	(A <sub>9</sub> )	9	25		
CHK1		(A <sub>7</sub> )	10		28	
RAD50		(A <sub>9</sub> )	28	28		
MLH3	Reparador de DNA	(A <sub>9</sub> )	9			15
MSH3		(A <sub>8</sub> )	38	39	25	51
MSH6		(C <sub>8</sub> )	22	38	11	24
AXIN2	Vía de señalización Wnt	(A <sub>6</sub> )*2, (G <sub>7</sub> ), (C <sub>6</sub> )	24			

Se muestran algunos de los genes que han sido descritos como diana de la deficiencia MMR en diferentes tumores con MSI, por presentar mutación en tumor en los microsatélites de su región codificante. CCR: cáncer colorrectal; CG: cáncer gástrico; CE: cáncer de endometrio; SL: síndrome de Lynch. Extraído de Duval & Hamelin, 2002<sup>6</sup>.

## Cribado molecular de los tumores para la identificación de síndrome de Lynch

El estudio del tejido tumoral aporta una información de forma rápida y asequible que permite seleccionar los casos para ulterior diagnóstico genético del SL. El diagnóstico de deficiencia MMR en el tejido tumoral se utiliza como cribado de sospecha del SL. Este cribado se puede realizar mediante dos aproximaciones diferentes que aportan un elevado nivel de sensibilidad y especificidad para la detección del SL, el estudio inmunohistoquímico (IHQ) de las proteínas MMR y la MSI. Además, se utilizan otros biomarcadores moleculares para mejorar la eficacia del cribado:

### Estudio inmunohistoquímico de las proteínas MMR (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2).

Se trata de analizar la presencia/ausencia de expresión proteica en los núcleos de las células tumorales. Se utilizan cortes histológicos de tejido incluido en parafina, y se realizan técnicas IHQ con anticuerpos monoclonales que reconocen las proteínas MMR. Las células del estroma y linfocitos infiltrantes actúan como controles positivos internos, y deben de presentar siempre tinción IHQ en sus núcleos. Los valores de sensibilidad y especificidad para detectar deficiencia MMR por IHQ son del 83% y 89%, respectivamente. La ausencia

de expresión nuclear de alguna de las proteínas reparadoras en las células tumorales es indicativa de deficiencia MMR. Los patrones de tinción IHQ más frecuentemente observados en tumores con deficiencia MMR son: pérdida de expresión de MLH1-PMS2 y pérdida de expresión de MSH2-MSH6; ya que los anticuerpos reconocen las proteínas nucleares en su conformación heterodimérica. Las pérdidas aisladas de cada una de las proteínas son poco frecuentes, pero igualmente informativas. Una ventaja del estudio IHQ es que permite orientar el estudio genético posterior, ya que la pérdida de expresión de unas proteínas determinadas se asocia a la mutación germinal en alguno de los genes que codifican para ellas. Así pues, si se pierde MSH2-MSH6 es esperable encontrar la mutación en alguno de estos dos genes. En ocasiones, puede haber pérdidas focales de MSH6 asociadas a pérdida de MLH1 y PMS2. Esto es atribuible a posibles mutaciones, como evento secundario a la MSI, en la secuencia microsatélite en región codificante (C<sub>8</sub>) que tiene el gen *MSH6*.

Cuando se pierde MLH1-PMS2, en caso de existir, la mutación casi siempre se produce en *MLH1*. Las mutaciones de *PMS2* se localizan casi exclusivamente en casos con tumores que pierden la expresión de PMS2 de forma aislada (sin pérdida de MLH1)<sup>7</sup>.

### **Estudio de inestabilidad de microsatélites.**

Trata de evidenciar la funcionalidad del sistema MMR estudiando la longitud de fragmentos de DNA que contienen microsatélites (marcadores de microsatélites) en DNA de tejido tumoral. Los tumores con MSI presentan alteraciones en el patrón de estos marcadores, generalmente deleciones, aunque en algunos casos también inserciones. El estudio de MSI ofrece una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90% en la detección de deficiencia MMR. Aproximadamente el 77-89% de los CCR de individuos con SL tienen MSI, mientras que solamente un 10-15% de los CCR esporádicos presentan este fenotipo.

El estudio de MSI se realiza con PCR multiplex y análisis de fragmentos en electroforesis capilar. Los cinco marcadores de microsatélites básicos mayoritariamente utilizados son mononucleótidos repetidos, monomórficos o quasimonomórficos, que presentan un tamaño de repetición idéntico prácticamente en todas las poblaciones normales de diferentes grupos étnicos. Estos son: BAT26, BAT25, NR21, NR24 y NR27. Con dos o más marcadores con patrón alterado se considera MSI. En caso de tener un solo marcador alterado se recomienda estudiar otros marcadores de microsatélites alternativos. Si no se evidencia ningún marcador alterado el diagnóstico es MSS.

No existen diferencias significativas entre los resultados de IHQ y MSI, si bien en algunas circunstancias especiales, una u otra técnica puede resultar más informativa. Por ejemplo, en tumores mucinosos el rendimiento del estudio de MSI es subóptimo siendo recomendable el estudio IHQ. Algo similar ocurre en algunos tumores de endometrio donde la MSI no es muy acusada en cuanto al tamaño de las deleciones en los marcadores. No siempre una mutación germinal en genes MMR implica la pérdida de expresión de proteínas MMR, aunque en raras ocasiones, la IHQ puede ofrecer un resultado de expresión normal de dichas proteínas, pero éstas no ser funcionales. En estos casos el tumor presentará MSI. Se recomienda el estudio de MSI en familias con mucha carga de tumores asociados a SL y con IHQ normal<sup>7</sup>.

### **Metilación del promotor de MLH1.**

Como se ha comentado con anterioridad, la mayor parte de los tumores que presentan deficiencia MMR son de tipo esporádico (80-90%), por lo que es necesario el uso de marcadores que nos permitan filtrar mejor los casos para el posterior diagnóstico genético

del SL. Uno de estos marcadores es la metilación del promotor de *MLH1* en tejido tumoral, que es precisamente, el mecanismo más frecuente de deficiencia MMR en tumores esporádicos. La metilación del promotor produce el bloqueo de la expresión génica de *MLH1* y, por consiguiente, su pérdida de función.

La presencia de metilación de *MLH1* en el tumor sugiere un origen esporádico, con dos excepciones:

La posibilidad de metilación constitutiva o epimutación de *MLH1*. En estos casos, si se cumplen los criterios de Bethesda (ver siguiente capítulo), se recomienda el estudio de metilación de *MLH1* en sangre para descartar dicha epimutación. Si no se cumplen los criterios de Bethesda, no estaría indicado el estudio de metilación en sangre debido a la ínfima prevalencia de esta condición en pacientes que no cumplen dichos criterios<sup>8</sup>.

La posibilidad de que la metilación de *MLH1* se presente como segundo evento inactivante en casos con mutación en línea germinal. Esta situación ha sido descrita hasta en un 15% de los tumores colorrectales en SL<sup>7</sup>.

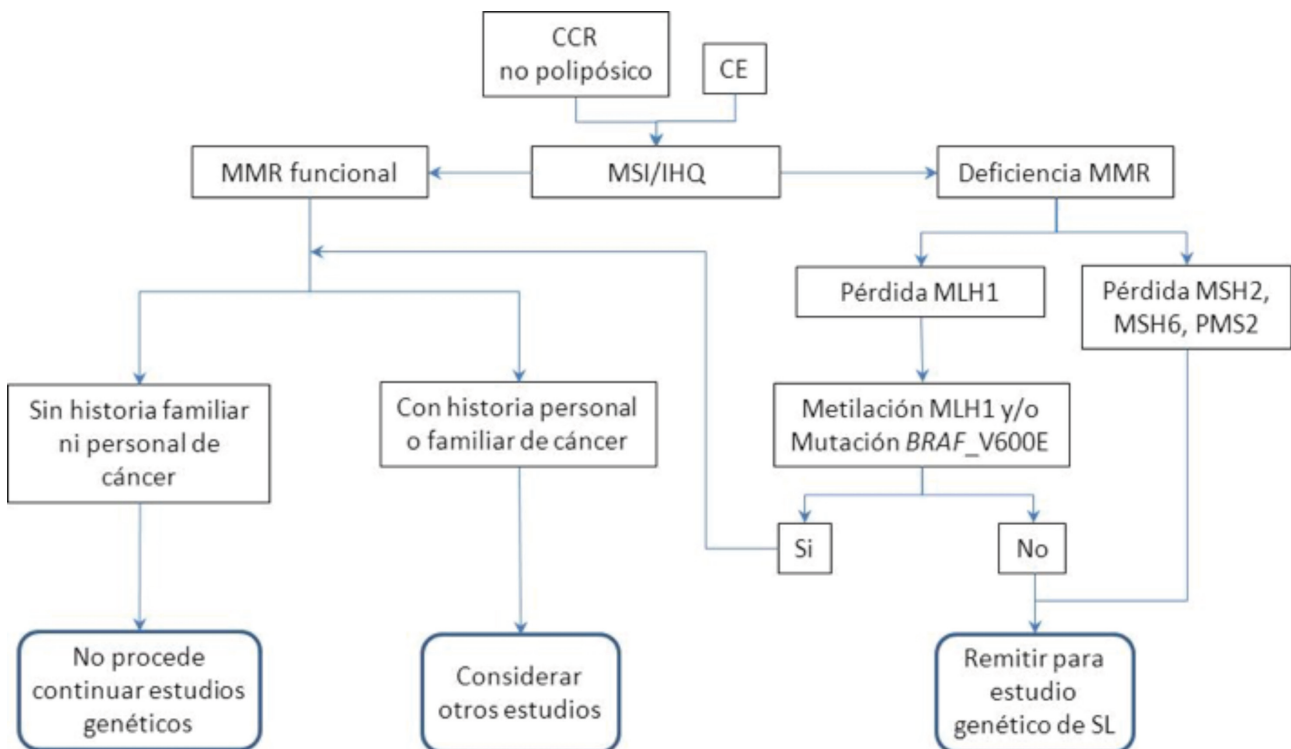
## Mutación de BRAF

La mutación somática del exón 15 del oncogén *BRAF* (V600E), en el tejido tumoral, es una fuerte evidencia de que el tumor tiene un origen esporádico. Los CCR del SL no presentan la mutación de *BRAF*, aunque algún caso excepcional ha sido descrito. Este marcador se utiliza exclusivamente en CCR porque la frecuencia de mutaciones del gen *BRAF* en CE es muy baja<sup>7</sup>.

## Cribado universal de los tumores.

Estudios poblacionales muestran hasta un 28% de casos con diagnóstico genético de SL que no cumplen los criterios clínicos. Numerosos estudios han abordado el análisis comparativo de coste eficacia del cribado universal de los tumores del SL *versus* el cribado con criterios clínicos. Se considera que existe suficiente evidencia para ofrecer una estrategia de detección de SL a todos los pacientes con CCR y CE, por lo que se recomienda el cribado universal de estos tumores. Su desarrollo e implementación requiere de la cooperación, comunicación y coordinación efectiva de los diferentes profesionales implicados en el proceso; que aseguren la identificación de los pacientes con sospecha de SL, informen de los resultados y remitan a los pacientes para un adecuado asesoramiento genético<sup>9</sup>. En la figura 2 se representa un algoritmo simplificado para la toma de decisiones en relación con el cribado del SL y síndromes relacionados.

Figura 2. Algoritmo para el cribado del síndrome de Lynch y el cáncer colorrectal familiar tipo X.



## Síndrome de Lynch. Alteraciones genéticas causales en genes MMR

Las alteraciones (epi)genéticas responsables del SL son de tipo inactivante, causando pérdida de función en los genes MMR. Desde un punto de vista clínico, se consideran variantes genéticas causales aquellas clasificadas como patogénicas (clase 5), o probablemente patogénicas (clase 4). Los criterios para la clasificación de las variantes genéticas se abordan en detalle en el capítulo 4 del módulo dedicado a las bases del cáncer hereditario.

El estudio en línea germinal de los genes MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*) en los casos índice de familias con sospecha de SL, se realiza generalmente mediante técnicas de secuenciación masiva (*Next-Generation Sequencing*: NGS) para la detección de alteraciones genéticas causales, y secuenciación Sanger o MLPA (según se trate de alteraciones puntuales o grandes reordenamientos, respectivamente) para su confirmación. Los detalles metodológicos de las técnicas de diagnóstico genético se tratan en el capítulo 3 del módulo dedicado a las bases del cáncer hereditario. En este contexto, es importante reseñar la particular complejidad del estudio del gen *PMS2* debido a la gran homología de una buena parte de su secuencia codificante (11 de los 15 exones) con múltiples pseudogenes. Este hecho, hace prácticamente imposible su abordaje por NGS en condiciones normales. Es necesario generar amplicones largos utilizando cebadores específicos fuera de las regiones de alta homología.

La mayor parte de las variantes clase 4 y 5 de los genes MMR son de tipo puntual, con una distribución variable según su consecuencia molecular dependiendo del gen: *Frameshift*: variantes que producen un cambio en el patrón de lectura generalmente debido a pequeñas deleciones e inserciones; *Missense*: cambio de nucleótido que genera un cambio de

aminoácido (aa); *Nonsense*: cambio de nucleótido que genera un codón de parada; *Splice site*: cambio de nucleótido que afecta a sitios consenso de reconocimiento de la excisión de intrones en el proceso de maduración del RNA; *Near gene*: alteraciones fuera del gen, pero en su proximidad, que pueden tener función reguladora; UTR (*untranslated region*): variantes en regiones génicas que se transcriben a RNA, pero no son traducidas a proteína (5' UTR y 3' UTR) (Figura 3).

Los grandes reordenamientos suponen entre un 3-20% del total de las alteraciones patogénicas, dependiendo del gen.

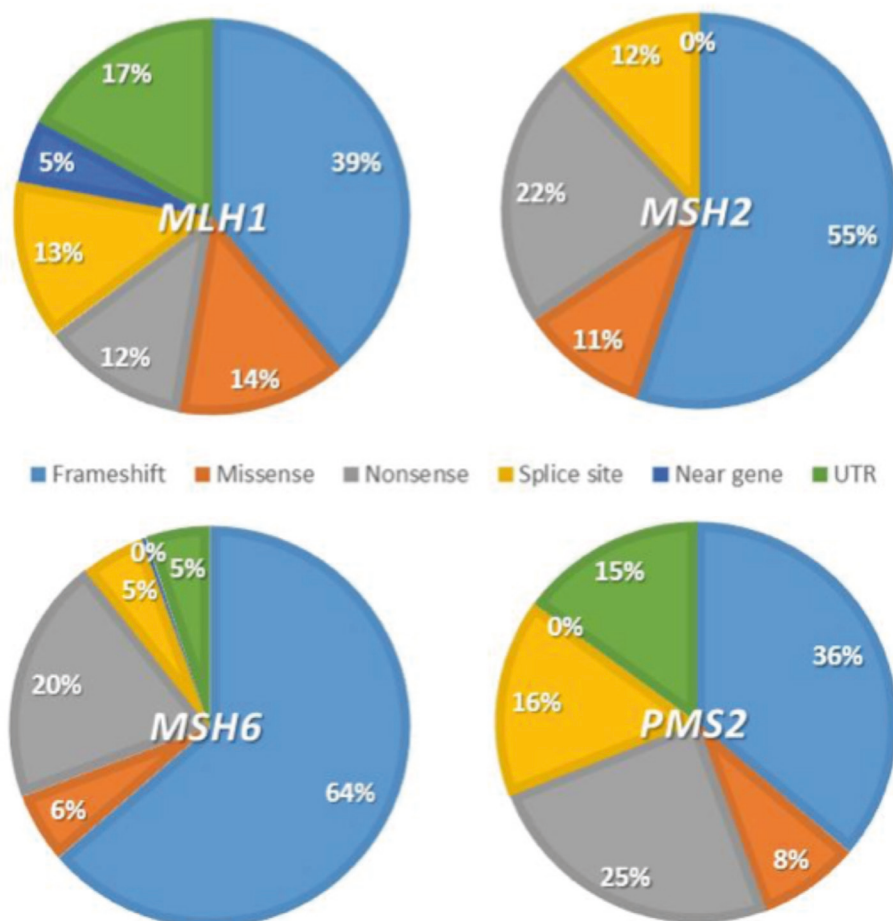


Figura 3. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en genes MMR. Distribución de los tipos de mutaciones según su consecuencia molecular.

Datos extraídos de ClinVar (consultado el 19/08/2018).

El número de variantes clase 4 y 5 descritas en genes MMR en las principales bases de datos de consulta (InSiGHT: <https://www.insight-database.org/genes> y ClinVar: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) se muestran en la tabla 2. Los genes con mayor número de mutaciones detectadas son *MLH1* y *MSH2*, que son precisamente los que presentan una mayor penetrancia. El número de mutaciones descritas en *MSH6* y *PMS2* es mucho menor, y su penetrancia también es sensiblemente más baja. Esto es así porque la práctica totalidad de la información disponible proviene de población seleccionada de alto riesgo, que acude a las consultas, con historia personal y familiar de cáncer sugerente de cáncer hereditario. Cuando se realizan estudios poblacionales sin sesgo de selección, los genes del SL que se encuentran más frecuentemente mutados son *PMS2* y *MSH6*<sup>10</sup>.

La clasificación de las variantes de la base de datos de InSiGHT se lleva a cabo por el panel de expertos de dicha sociedad. Todas las variantes de InSiGHT se vuelcan a la base de datos de ClinVar. Además, ClinVar contiene variantes aportadas y clasificadas por diferentes laboratorios e instituciones. En ClinVar es frecuente encontrar variantes con discordancias en su clasificación por diferentes laboratorios.

**Tabla 2. Genes MMR, localización, estructura y número de mutaciones descritas.**

Gen	OMIM	Localización cromosómica	Nº exones / Nº aa	InSiGHT* Clase 4 y 5	ClinVar* Clase 4 y 5
MLH1	120436	3p22.2	19 / 756	560	885
MSH2	609309	2p21-p16.3	16 / 934	550	935
MSH6	600678	2p16.3	10 / 1360	228	670
PMS2	600259	7p22.1	15 / 862	76	318
Total				1414	2808

\*Bases de datos consultadas el 19/08/2018.

## Síndrome de Lynch. Epimutación constitutiva de MLH1

Un subgrupo especial de casos con SL lo constituyen aquellos que presentan hipermetilación de *MLH1* tanto en DNA del tumor, como en DNA de sangre y otros tejidos. Los tumores presentan pérdida de expresión proteica de *MLH1* y además no tienen mutación germinal en dicho gen. Se han descrito cerca de 100 casos en la literatura, la gran mayoría de ellos considerados primarios, aparentemente *de novo*, y que pueden revertir entre generaciones debido a los procesos de reprogramación de la metilación que acontecen en la gametogénesis y la fase embrionaria inicial. Estos casos tienen un fenotipo muy parecido al SL incluyendo aparición temprana de tumores y múltiples tumores primarios, si bien no presentan antecedentes familiares. Existen algunos casos descritos donde esta epimutación constitutiva de *MLH1* se presenta como secundaria a una variante genética en *cis*, donde la historia familiar puede ser más aparente. El riesgo de recurrencia en la familia es complejo de estimar, ya que en la gran mayoría de los casos no termina de establecerse el mecanismo que ha dado origen a la epimutación y, por consiguiente, su herencia. Por lo tanto, los familiares directos que presenten metilación de *MLH1* en sangre pueden ser considerados de alto riesgo, mientras que el riesgo asociado a los familiares negativos para la metilación no puede estimarse, debido fundamentalmente al desconocimiento del nivel de falsos negativos que puede conllevar esta determinación en este contexto<sup>1,11</sup>.

## Síndrome de Lynch. Deleciones de EPCAM

Otra situación particular del SL la constituyen las deleciones de la región terminal del gen *EPCAM*. Este gen codifica para una molécula de adhesión que se expresa en células epiteliales. No es por lo tanto un gen MMR, pero se localiza a unas 15 Kb aguas arriba del promotor del gen *MSH2*. Las alteraciones estructurales en línea germinal que afectan a los dos últimos exones de *EPCAM*, provocan de forma secundaria la hipermetilación en *cis* de la región en aquellos tejidos que expresan *EPCAM*. Esta hipermetilación de la región afecta al gen *EPCAM*, pero también al promotor de *MSH2*. Como consecuencia, se silencia la expresión de ambos genes en los tejidos epiteliales. Esto implica la pérdida de función



MMR en mosaico que da lugar a un fenotipo clínico muy similar al SL. Alrededor de un 10% de casos con pérdida de expresión de *MSH2* y *MSH6*, sin mutación en línea germinal en estos genes, presentan deleciones de *EPCAM*. Se ha descrito un buen número de deleciones diferentes en localización y tamaño, generalmente producidas por mecanismos de recombinación mediada por secuencias Alu. El riesgo que confiere la deleción de *EPCAM* a CCR es el mismo que *MSH2*, sin embargo, el riesgo a cáncer de endometrio es menor que en las mutaciones de *MSH2*. Parece estar asociado al tamaño de la deleción. Solamente las deleciones de mayor tamaño que implican los exones 8 y 9 de *EPCAM* y gran parte de la zona intergénica *EPCAM-MSH2*, llegando a afectar al promotor de *MSH2*, presentan un riesgo similar a cáncer de endometrio que las mutaciones de *MSH2*. Las deleciones más pequeñas que no afectan al promotor de *MSH2* confieren riesgo a CCR, pero no a cáncer de endometrio<sup>1,12</sup>.

Los estudios predictivos de riesgo en familiares se realizan interrogando la presencia/ausencia de la deleción de *EPCAM*, y su interpretación es exactamente igual que para una mutación causal en los genes MMR, un resultado positivo implica alto riesgo y un resultado negativo, riesgo poblacional.

## **BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES DEL SÍNDROME DE LA DEFICIENCIA CONSTITUTIVA DE LA REPARACIÓN DE ERRORES DE APAREAMIENTO DE NUCLEÓTIDOS**

Las mutaciones heterocigotas (monoalélicas) heredadas en genes MMR son responsables del SL. Individuos con mutaciones bialélicas en uno de los genes MMR desarrollan neoplasias en la infancia. Los aspectos clínicos del síndrome CMMRD son revisados en el siguiente capítulo. Se trata de una rara condición hereditaria autosómica y recesiva denominada Deficiencia Constitutiva de MMR. La mutación bialélica en línea germinal de un gen MMR puede producirse en homocigosis o como dobles heterocigotos. El primer supuesto, generalmente se produce como consecuencia de la consanguinidad entre los progenitores.

El espectro de mutaciones en CMMRD es sensiblemente diferente al que presenta el SL. La mayoría de casos descritos de CMMRD implican a los genes *PMS2* y *MSH6*, mientras que las mutaciones bialélicas en los genes *MLH1* y *MSH2* son raras<sup>13</sup>. Esta distribución de mutaciones en genes MMR es coincidente con la que se observa en población normal, y contraria a la que se presenta en el SL con carga familiar. En este mismo contexto, un paciente con CMMRD debe tener ambos progenitores portadores obligatorios de mutaciones en un mismo gen MMR, por lo que sería esperable que hubiese una carga familiar de cáncer evidente. Esto, sin embargo, es muy poco frecuente, precisamente por la baja penetrancia del efecto de mutaciones heterocigotas en los genes *PMS2* y *MSH6*<sup>2</sup>.

El diagnóstico genético del CMMRD es complicado por el elevado número de variantes de significado clínico desconocido en los genes MMR, y por la dificultad analítica que presenta el estudio de *PMS2* con multitud de pseudogenes con elevada homología. Si bien la mayoría de mutaciones encontradas en el síndrome CMMRD son truncantes (de tipo *nonsense*, *frameshift*, *splicing* o grandes reordenamientos), y por tanto con inactivación completa de la función génica, se han descrito un 30% de mutaciones de tipo *missense*, en ocasiones de significado clínico desconocido, que probablemente no inactiven totalmente la función MMR.

Para el diagnóstico genético de este síndrome se plantean algoritmos diagnósticos que incluyen estrategias de cribado utilizando, al igual que en el SL, el análisis de expresión IHQ de las proteínas MMR y el estudio de MSI. Se recomienda realizar estos estudios en tejido tumoral, y en su defecto, en biopsia de piel. A diferencia de lo que se observa en el SL, la expresión IHQ de las proteínas MMR en muestras de tejido tumoral es esperable que se pierda tanto en el propio tejido tumoral como en las células normales del estroma. El estudio de MSI es útil en tumores gastrointestinales y urológicos, pero no para tumores cerebrales, donde un resultado negativo no excluye CMMRD<sup>13</sup>.

Además, se han desarrollado otras herramientas de apoyo al diagnóstico para este síndrome. Se trata de estudios funcionales donde se utilizan linfoblastos inmortalizados del paciente, donde se evalúa la MSI y la tolerancia a agentes metilantes, que son características de los tumores con deficiencia MMR. Resultados positivos para ambos test han mostrado un 100% de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de CMMRD<sup>14</sup>.

La identificación de las alteraciones patogénicas bialélicas en los genes MMR (mutaciones puntuales o grandes reordenamientos) supone el diagnóstico genético definitivo. En aquellos casos donde no se identifican mutaciones patogénicas bialélicas, incluyendo los casos con variantes de significado clínico desconocido, los estudios funcionales descritos permiten confirmar o no, el diagnóstico de CMMRD<sup>14</sup>.

## BASES MOLECULARES DEL SÍNDROME LYNCH-LIKE

Con la denominación de síndrome de *Lynch-like* (SLL) se incluyen todos aquellos individuos que presentan tumores del espectro del SL con deficiencia MMR, en ausencia de metilación de *MLH1*, y sin mutación patogénica en línea germinal identificada. Se trata de un grupo muy heterogéneo de casos que abarca desde formas esporádicas, hasta casos con SL críptico u otros síndromes diferentes que de forma secundaria provocan deficiencia MMR. En estudios poblacionales con cribado universal, suponen aproximadamente la mitad de los casos con tumores que presentan deficiencia MMR y no tienen metilación de *MLH1*. Globalmente se considera que tienen un riesgo intermedio entre SL y la población general<sup>15</sup>.

Las posibles causas que pueden dar lugar al SLL se pueden agrupar en dos apartados:

Alteraciones (epi)genéticas somáticas bialélicas en genes MMR. Se trata de casos esporádicos donde la deficiencia MMR se debe a la inactivación bialélica por alteraciones somáticas (mutaciones puntuales, grandes reordenamientos o metilación). Generalmente no presentan historia familiar significativa de cáncer y por consiguiente el riesgo de los familiares directos podría considerarse el poblacional.

Alteraciones genéticas en línea germinal. Se trata de casos con predisposición hereditaria a cáncer que suelen presentar historia familiar sugerente. Cabe distinguir dos subgrupos dentro de este apartado:

Síndrome de Lynch. Casos con mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas en genes MMR que no han sido detectadas en el estudio rutinario. Pueden ser casos en los que se encuentran variantes clasificadas como de significado clínico desconocido (clase 3) y que realmente tienen un efecto patogénico, pero no existen evidencias suficientes para su clasificación como causal. También se incluyen casos con mutaciones causales crípticas, que no se detectan porque no se analizan, bien porque se encuentran en regiones reguladoras

(promotor o UTRs) o porque se localizan en regiones intrónicas profundas muy alejadas de los exones que pueden generar sitios de *splicing* o reordenamientos aberrantes. Por último, también pueden ocurrir mutaciones en mosaico que pueden pasar desapercibidas en estudios de DNA de sangre, por la baja o nula frecuencia del alelo mutado en células sanguíneas, pero que se detectan en tejido tumoral y tejido sano del mismo órgano y posiblemente otros órganos.

Otros síndromes. Mutaciones en línea germinal en otros genes asociados a otros síndromes diferentes al SL pueden producir mutaciones somáticas en genes MMR, y por tanto, mimetizar el fenotipo molecular del SL con tumores que presentan MSI. Por ejemplo, mutaciones bialélicas en *MUTYH* (responsable de la poliposis asociada a dicho gen; *MUTYH Associated Poliposis*: MAP) se han descrito en aproximadamente el 3% de los casos con SLL<sup>16</sup>. De forma similar, se han descrito mutaciones en los genes *POLE* y *POLD1* (responsables de las poliposis asociadas a las polimerasas correctoras de pruebas; *Polymerase Proofreading-Associated Poliposis*: PPAP) que generan tumores hipermutados y en ocasiones pueden mutar somáticamente genes MMR<sup>2</sup>.

Por último, y como consecuencia de los estudios de exomas en casos SLL, se están describiendo mutaciones germinales en nuevos genes que funcionalmente están relacionados con la reparación o replicación del DNA, pero que no se asocian a ningún síndrome de cáncer hereditario conocido (*FAN1*, *MCM9*, *SETD2*, etc). En el mejor de los casos, estos nuevos genes podrían explicar un pequeño porcentaje de familias SLL. Su inclusión en los paneles de genes en la rutina diagnóstica requiere de evidencias más sólidas sobre su utilidad clínica.

## **BASES MOLECULARES DEL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSICO SIN INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES**

El término cáncer colorrectal familiar tipo X (*Familial Colorectal Cáncer Type X*: FCCTX), llamado así por el desconocimiento de su etiología genética, ha sido propuesto para denominar a un grupo de familias con alta agregación familiar de CCHNP (Criterios de Amsterdam, ver siguiente capítulo) con el sistema MMR intacto. Aproximadamente el 40% de las familias que cumplen criterios de Amsterdam para el diagnóstico de CCHNP no presentan defectos hereditarios en el sistema MMR. Estos pacientes no presentan mutaciones en línea germinal en los genes MMR y, por lo tanto, en el tumor no se evidencia MSI ni pérdida de tinción IHQ de las proteínas MMR. Es decir, existe una importante fracción de casos dentro del CCHNP que no puede clasificarse como SL, ni derivados. Los datos de los que disponemos sugieren que FCCTX es una entidad muy heterogénea desde el punto de vista genético.

La edad media de aparición de CCR es más tardía, se sitúa entre los 50-60 años, presenta menor riesgo de desarrollar tumores extracolónicos y una relación adenoma-carcinoma más alta, lo que indica una progresión más lenta a CCR. Al compararlo con el SL, el FCCTX muestra diferencias moleculares importantes. En general, los tumores FCCTX se caracterizan por ausencia de MSI (MSS), presencia de inestabilidad cromosómica (*Chromosome INstability*: CIN), ausencia de fenotipo metilador de islas CpG (*CpG Island Methylator Phenotype*: CIMP), hipometilación global del genoma (analizado con *LINE-1* como marcador) y una mayor longitud de los telómeros. Los perfiles genómicos de los tumores FCCTX se parecen en gran medida a los de los CCR esporádicos: suelen presentar ganancia del cromosoma 20q o pérdida del cromosoma 18. Otros cambios identificados en estudios de pequeño tamaño, y que tendrán

que ser validados en cohortes más grandes, son las ganancias del cromosoma 2p y 2q, y la pérdida 10q. Como ocurre con las alteraciones en el número de copias, no se observan diferencias entre FCCTX y los tumores esporádicos sin deficiencia MMR en la frecuencia de mutación en los genes conocidos del CCR: *BRAF*, *KRAS* o *PIK3CA*. Sin embargo, algunas evidencias indican que las mutaciones de *TP53* podrían ser más raras en los tumores FCCTX.

Hasta la fecha, no se han identificado genes candidatos de FCCTX con evidencia suficientemente sólida como para incluir su análisis en el diagnóstico genético de rutina. Teniendo en cuenta la evidencia reunida en los estudios originales, los genes con evidencia de asociación más fuerte con CCR hereditario son: *RPS20*, *FAN1*, *SEMA4A*, *BRF1*, *PTPN12*, *LRP6*, *BUB1* y *BUB3*, y el silenciamiento epigenético constitucional de *PTPRJ*<sup>2</sup>. A pesar de la evidencia descrita como genes de CCR hereditario, un gran estudio que incluyó el análisis de exomas de 1006 pacientes con CCR no relacionado diagnosticados antes de los 55 años, y 1609 controles sanos mostraron que para todos los genes candidatos, excepto para *RPS20*, la frecuencia de mutaciones en los controles fue similar a la frecuencia observada en los casos familiares. Estos resultados deben interpretarse con cautela debido a la frecuencia extremadamente baja de mutaciones identificadas en los genes, junto con el hecho de que, si es causal, la penetrancia de los genes candidatos posiblemente corresponda a un riesgo moderado, probablemente dependiente del contexto genético y ambiental<sup>17</sup>.

Estudios genéticos con paneles de genes de cáncer hereditario en poblaciones de pacientes con CCR no seleccionados por estatus MMR, muestran la presencia de mutaciones patogénicas germinales no sólo en genes relacionados con CCR (genes *MMR*, *APC*, *MUTYH*, *TP53*, *SMAD4*), sino también en genes asociados a otros síndromes de cáncer hereditario (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHECK2*, *CDKN2A*) para los cuales, ni el paciente ni su familia muestra fenotipo clínico de sospecha. Estos resultados sugieren un efecto pleiotrópico inesperado de las mutaciones en estos genes, y en consecuencia un mayor nivel de solapamiento fenotípico entre los diferentes síndromes<sup>18</sup>.

La ausencia de genes identificados que expliquen una parte importante de familias FCCTX sugiere la presencia de una enorme heterogeneidad genética dentro de esta entidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2004 Feb 5 [updated 2018 Apr 12].
2. Valle L, Gruber SB, Capella G. Hereditary colorectal cancer, 1ª ed. Springer Nature, 2018.
3. Liu D, Keijzers G, Rasmussen LJ. DNA mismatch repair and its many roles in eukaryotic cells. *Mutat Res* 2017;773:174-187.
4. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50(1):113-130.
5. Westdorp H, Fennemann FL, Weren RD, Bisseling TM, Ligtenberg MJ, Figdor CG, et al. Opportunities for immunotherapy in microsatellite instable colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2016;65(10):1249-1259.
6. Duval A, Hamelin R. Mutations at coding repeat sequences in mismatch repair-deficient human cancers: toward a new concept of target genes for instability. *Cancer Res* 2002;62(9):2447-2454.
7. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014;147(2):502-526.
8. Castillejo A, Hernández-Illán E, Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Egoavil C, Barberá VM, et al. Prevalence of MLH1 constitutional epimutations as a cause of Lynch syndrome in unselected versus selected consecutive series of patients with colorectal cancer. *J Med Genet* 2015;52(7):498-502.
9. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality for Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11(1):35-41.
10. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(3):404-412.
11. Hitchins MP. Finding the needle in a haystack: identification of cases of Lynch syndrome with MLH1 epimutation. *Fam Cancer* 2016;15(3):413-422.
12. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Geurts van Kessel A, Hoogerbrugge N. EPCAM deletion carriers constitute a unique subgroup of Lynch syndrome patients. *Fam Cancer* 2013;12(2):169-174.
13. Bakry D, Aronson M, Durno C, Rimawi H, Farah R, Alharbi QK, et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer* 2014;50(5):987-996.
14. Bodo S, Colas C, Buhard O, Collura A, Tinat J, Lavoine N, et al. Diagnosis of constitutional mismatch repair-deficiency syndrome based on microsatellite instability and lymphocyte tolerance to methylating agents. *Gastroenterology* 2015;149(4):1017-1029.e3.

15. Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Guarinos C, Zapater P, Castillejo A, Barberá VM, et al. Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterology* 2013;144(5):926-932.e1.
16. Castillejo A, Vargas G, Castillejo MI, Navarro M, Barberá VM, González S, et al. Prevalence of germline MUTYH mutations among Lynch-like syndrome patients. *Eur J Cancer* 2014;50(13):2241-2250.
17. Broderick P, Dobbins SE, Chubb D, Kinnersley B, Dunlop MG, Tomlinson I, et al. Validation of recently proposed colorectal cancer susceptibility gene variants in an analysis of families and patients-a systematic review. *Gastroenterology* 2017;152(1):75-77.e4.
18. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(10):1086-1095.

## RESUMEN

- El síndrome de Lynch es consecuencia de alteraciones genéticas en línea germinal que provocan la inactivación MMR del alelo mutado (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *EPCAM*). Alternativamente, se puede producir por epimutación constitutiva del gen *MLH1*.
- El análisis de deficiencia de MMR/MSI en tejido tumoral tiene utilidad diagnóstica, pronóstica y de predicción de respuesta a tratamiento.
- Las técnicas IHQ y moleculares para el cribado universal de las neoplasias colorrectales y endometriales, para la identificación del SL, son eficientes.
- La estrategia para el diagnóstico del síndrome CMMRD incluye la propia del cribado del SL además de estudios funcionales en linfoblastos del paciente.
- En los casos con síndrome de *Lynch-like* es importante intentar establecer el origen somático o hereditario de la deficiencia MMR para un manejo más eficiente del paciente y su familia.
- El cáncer colorrectal familiar tipo X es una entidad muy heterogénea desde el punto de vista genético donde se han descrito nuevos genes causales, así como genes conocidos y asociados a otros síndromes de cáncer hereditario.

## ABREVIATURAS

aa	Aminoácido
CCHNP	Cáncer colorrectal hereditario no polipósico
CCR	Cáncer colorrectal
CE	Cáncer de endometrio
CG	Cáncer gástrico
CIMP	Fenotipo metilador de islas CpG ( <i>CpG island methylator phenotype</i> )
CIN	Inestabilidad cromosómica ( <i>Chromosome instability</i> )
CMMRD	Deficiencia constitutiva de la reparación de errores de apareamiento de nucleótidos ( <i>Constitutional mismatch repair deficiency</i> )
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ExoI	Exonucleasa-1
FCCTX	Cáncer colorrectal familiar tipo X ( <i>Familial colorectal cancer type X</i> )
IHQ	Inmunohistoquímica
InSiGHT	Sociedad Internacional de Tumores Hereditarios Gastrointestinales ( <i>International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours</i> )
LigI	Ligasa-1
LOH	Pérdida de heterocigosidad ( <i>Loss of heterozygosity</i> )
MAP	Poliposis asociada a <i>MUTYH</i> ( <i>MUTYH associated poliposis</i> )
MLPA	Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples ( <i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i> )
MMR	Reparación de errores de apareamiento de nucleótidos ( <i>Mismatch repair</i> )
MSI	Inestabilidad de microsatélites ( <i>Microsatellite instability</i> )
MSS	Estabilidad de microsatélites ( <i>Microsatellite stability</i> )
MutL $\alpha$	Heterodímero MLH1-PMS2
MutS $\alpha$	Heterodímero MSH2-MSH6
NGS	Secuenciación masiva o de nueva generación ( <i>Next-Generation Sequencing</i> )
PCNA	Antígeno nuclear de células en proliferación ( <i>Proliferating cell nuclear antigen</i> )
Pol $\delta$	Polimerasa- $\delta$
PPAP	Poliposis asociadas a las polimerasas correctoras de pruebas ( <i>Polymerase proofreading-associated poliposis</i> )
RFC	Factor de replicación C ( <i>Replication factor C</i> )
RNA	Ácido ribonucleico
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucleico mensajero
RPA	Proteína de replicación A
SL	Síndrome de Lynch
SLL	Síndrome de <i>Lynch-like</i>
UTR	Región no traducida ( <i>Untranslated region</i> )

An abstract graphic design featuring a complex network of thin, orange lines on a dark grey background. The lines form a circuit board-like pattern, with many lines ending in small orange dots. The pattern is dense and intricate, filling the right side of the page.

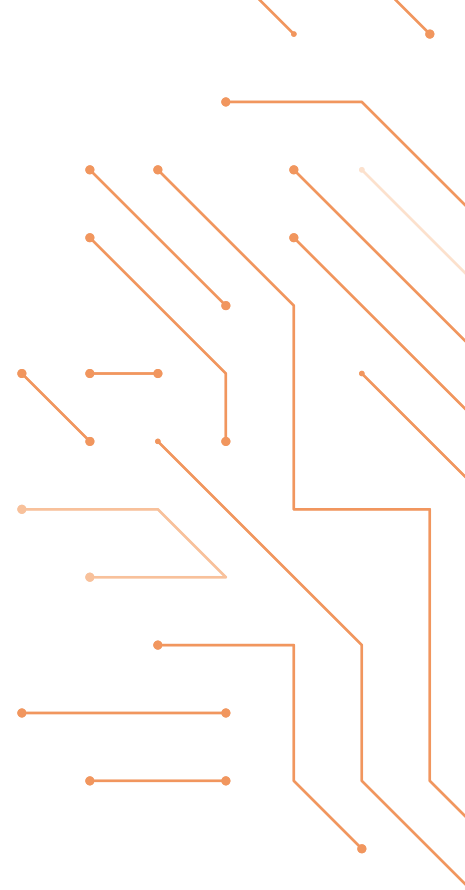
## MÓDULO III

---

# SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER



# ASPECTOS CLÍNICOS DEL SÍNDROME DE LYNCH Y DE OTROS SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER COLORRECTAL NO POLIPÓSICO



## Dra. Carmen Guillén Ponce

Sección de Tumores Digestivos y Cáncer Familiar.  
Servicio de Oncología Médica. Jefa de Sección.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.  
E-mail: [carmenguillenponce@gmail.com](mailto:carmenguillenponce@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN

El síndrome hereditario de cáncer colorrectal (CCR) más frecuente es el síndrome de Lynch, que ocasiona el 2-3% de todos los CCR y entre el 3% de los cánceres de endometrio. Su patrón de herencia es autosómico dominante y está causado por mutaciones en línea germinal en los genes reparadores de errores de emparejamiento de bases del **ácido desoxirribonucleico** (ADN), denominados en inglés genes *mismatch repair* (MMR). La mayoría de los casos diagnosticados de síndrome de Lynch se deben a mutaciones en los genes *MSH2* y *MLH1*, y menos frecuentemente en *MSH6* y *PMS2*. La característica molecular de muchos de los **cánceres relacionados con el síndrome de Lynch es la presencia de inestabilidad de** microsatélites (IMS). Los pacientes desarrollan múltiples cánceres y suelen debutar a edad precoz. Algunos de los cánceres asociados al síndrome de Lynch son prevenibles con el seguimiento adecuado y también se responden de manera diferente a los tratamientos oncológicos.

Por otra parte, recientemente se han descrito formas complejas de síndrome de Lynch, con peculiaridades moleculares y clínicas, así como otros síndromes hereditarios que predisponen a cáncer colorrectal no polipósico y que deben considerarse en el diagnóstico diferencial con el síndrome de Lynch, por lo que se incluyen en este capítulo.

## CÁNCERES ASOCIADOS AL SÍNDROME DE LYNCH

Los cánceres asociados al síndrome de Lynch tienen características clínicas y moleculares peculiares. Las características clínicas permiten identificar en muchos casos familias con síndrome de Lynch debido a mutaciones en los genes *MLH1* y *MSH2*, sin embargo, las mutaciones de los genes *MSH6* y *PMS2* se estima que son más prevalentes en la población general aunque con baja penetrancia y originan CCR a edades más tardías, lo dificulta el diagnóstico clínico del síndrome hereditario<sup>1</sup>.

Los pacientes con síndrome de Lynch tienen mayor riesgo de CCR y de endometrio, además de otros cánceres, entre los que se encuentran el cáncer de intestino delgado, de estómago, de vías urinarias, de ovarios, de cerebro y los tumores cutáneos (adenomas y carcinomas sebáceos y queratoacantomas), entre otros.

El riesgo de cáncer depende del gen causante del síndrome de Lynch y puede haber modificadores del riesgo. El riesgo acumulado a los 70 años de CCR oscila entre 40-80% en los portadores de mutaciones germinales de *MLH1* y *MSH2*, mientras que no supera el 10-22% en los portadores de mutaciones germinales de *MSH6* y *PMS2*. En cuanto al cáncer de endometrio, el riesgo es del 25-60% en los portadores de mutaciones de *MLH1* y *MSH2*, del 16-26% para los de *MSH6* y del 15% para los de *PMS2*. Otro tipo de neoplasias parece ser más frecuente en portadores de mutaciones de *MSH2*. El riesgo de cánceres de estómago, ovario, tumores de vías urinarias, entre otros, suele ser inferior al 10% a lo largo de la vida (Senter, 2008; Bonadona, 2011).

Los cánceres relacionados con el síndrome se caracterizan por una edad temprana al inicio. En estudios de registro de síndrome de Lynch, la mediana de edad de diagnóstico de CCR es de aproximadamente 45 años. Igualmente, la mediana de edad de cáncer de endometrio en el síndrome de Lynch es de 50 años, que es unos 10 años inferior a la de aparición de un cáncer de endometrio esporádico.

Por otra parte, los pacientes suelen presentar múltiples tumores. En una serie de 477 pacientes con CCR en familias con una mutación conocida, el 18% padecía un CCR sincrónico o metacrónico. La combinación de CCR y otro cáncer relacionado con el síndrome de Lynch con IMS demostrada se encontró en casi el 50% de los casos<sup>2</sup>.

### CCR y adenoma colorrectal

El CCR es el cáncer más frecuente asociado al síndrome de Lynch. Aproximadamente el 15% de los CCR tienen IMS; el 3% se debe a mutaciones germinales en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* o *EPCAM*. El riesgo de posibilidad de desarrollar CCR a lo largo de la vida en portadores de una mutación, varía entre un 10% y un 75%. La tasa de CCR se considera ligeramente más elevada en hombres que en mujeres. La edad de aparición de los cánceres varía con el genotipo, que suele ser inferior en portadores de mutaciones de *MLH1* y *MSH2*.

El CCR en el síndrome de Lynch difiere del esporádico en su localización, histología y su historia natural. Los adenomas y carcinomas en el síndrome de Lynch, en su mayoría, están situados en el colon proximal; hasta el 70% de los CCR son proximales al ángulo esplénico, mientras que sólo el 40-50% de los cánceres esporádicos se localizan en esta zona.

El CCR asociado con el síndrome con frecuencia tiene diferenciación mucinosa o con células en anillo de sello. El carcinoma medular parece ser casi exclusivo de los tumores con IMS alta. Además, suele ser pobremente diferenciado y tener una respuesta linfoide del huésped

que se caracteriza por agregados linfoides en la periferia del tumor y/o linfocitos infiltrando el tumor (Smyrk, 2001). Esta última característica confiere a estos tumores peculiaridades en su pronóstico y en la respuesta a los tratamientos. El pronóstico en pacientes con CCR con déficit MMR tiende a ser mejor, estadio por estadio, comparado con los CCR estables.

El CCR se origina en un adenoma, igual que la mayoría de los esporádicos; sin embargo, al contrario que los adenomas esporádicos, los relacionados con este síndrome, suelen ser más grandes, planos y, comúnmente, presentan displasia de alto grado y/o histología vellosa<sup>3</sup>. La secuencia adenoma-carcinoma está acelerada en comparación con los casos esporádicos y dura menos de tres años frente a los 10 a 15 años en estos últimos (Vasen, 1995).

## Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio es el segundo tipo de cáncer más frecuente en las familias con síndrome de Lynch. El síndrome de Lynch explica aproximadamente el 3% de los cánceres de endometrio, por lo que se justifica el cribado molecular (estudio de IMS o inmunohistoquímica de las proteínas MMR) en todas las mujeres con cáncer de endometrio diagnosticado antes de los 70 años. El riesgo de desarrollar cáncer de endometrio a lo largo de la vida en portadoras de mutaciones relacionadas con el síndrome de Lynch oscila entre un 14% y un 70%. La prevalencia de cáncer de endometrio varía dependiendo del genotipo; hasta el 54% en portadoras de mutación de *MLH1/MSH2*, el 71% en las de *MSH6* y el 15% en de *PMS2*.

La mayoría de los cánceres de endometrio son del tipo endometroide. Además, suelen presentar diferenciación mucinosa, patrón de crecimiento sólido-cribiforme, alto grado, necrosis y escasa diferenciación, siendo más frecuente también la reacción linfoide tipo Crohn y los linfocitos infiltrantes en el tumor.

## Cáncer de ovario

El riesgo de cáncer de ovario a lo largo de la vida oscila entre el 1 y 20%. La mediana de edad en el momento del diagnóstico del cáncer de ovario en las mujeres con síndrome de Lynch es aproximadamente unos 10 años inferior que la edad del cáncer esporádico. Sin embargo, no se han demostrado diferencias en la patología o en el pronóstico.

## Cáncer de estómago

La mediana de edad en el momento del diagnóstico se sitúa en los 56 años. La mayoría de los tumores son de tipo intestinal. La tasa de supervivencia a los 5 años es de aproximadamente un 15%.

El cáncer gástrico es más frecuente en familias con síndrome de Lynch en áreas endémicas como Japón y Corea y su incidencia desciende si estas familias migran a Europa o Norte América, lo que hace sospechar que los estilos de vida influyen.

La infección por *Helicobacter pylori* se observa en un reducido número de casos, pero podría actuar como factor modificador del riesgo y se aconseja su erradicación en portadores de mutación de los genes MMR.

## Cáncer de vías urinarias

Se trata de carcinomas de células transicionales. Los pacientes tienen una mediana de edad al diagnóstico de 58 años.

## Cáncer de intestino delgado

Las localizaciones de presentación de los tumores primarios de intestino delgado por orden de frecuencia son el duodeno, yeyuno e íleon. La mediana de edad en el momento del diagnóstico oscila entre 39-49 años. La patología de los tumores se caracteriza por un patrón de crecimiento expansivo del límite tumoral e intenso infiltrado linfocítico intramural.

## Tumores cerebrales

Los tipos más frecuentes son glioblastoma multiforme, astrocitomas y oligodendrogliomas.

Se denomina síndrome de Turcot a la variante del síndrome de Lynch que asocia tumores cerebrales, típicamente gliomas.

Esta misma denominación, síndrome de Turcot, también se emplea para referirse a individuos pertenecientes a familias con poliposis adenomatosa y tumores cerebrales, principalmente meduloblastomas.

A nivel molecular, el primer caso se debe a mutaciones en los genes MMR que causan el síndrome de Lynch, mientras que en el último, a mutaciones germinales del gen *APC* que causan la poliposis adenomatosa familiar.

## Tumores cutáneos

Las lesiones cutáneas asociadas con el síndrome de Lynch son tumores sebáceos, adenomas, epiteliomas, carcinomas y queratoacantomas. La combinación de lesiones cutáneas características con el **síndrome de Lynch se conoce como síndrome Muir Torre**<sup>4</sup>. Los tumores sebáceos son poco frecuentes y representan un buen marcador diagnóstico del síndrome hereditario. El riesgo de neoplasias sebáceas en el síndrome varía mucho en cada familia.

El síndrome de Muir Torre en la mayoría de los casos se origina por mutaciones en los genes MMR, aunque también se han descrito casos en la poliposis asociada a *MUTYH*<sup>5</sup>.

## CRITERIOS CLÍNICOS

Debido a la incorporación de las técnicas de secuenciación masiva con estudios de paneles de genes, la utilización de criterios clínicos diagnósticos está en desuso. Sin embargo, en las consultas todavía son de utilidad para establecer la sospecha clínica diagnóstica.

### Criterios de **Ámsterdam I y II**.

La Sociedad Internacional de Tumores Gastrointestinales Hereditarios (*International Society of Gastrointestinal Hereditary Tumours-INSIGHT*) propuso en 1990 un conjunto de criterios para el diagnóstico clínico del síndrome de Lynch, los criterios de **Ámsterdam I** (Vasen, 1991). Sin embargo, éstos no tomaban en consideración los cánceres extracolónicos, lo que llevó a que en 1999 se publicaran los criterios de **Ámsterdam II** (Vasen, 1999), que incluyeron a todos los tumores del espectro del síndrome.

**Tabla 1. Criterios de Ámsterdam I y Criterios de Ámsterdam II.**

Criterios de Ámsterdam I
<p>Debe haber al menos tres parientes con CCR ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un familiar debe ser pariente en primer grado de los otros dos;</li> <li>- al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas,</li> <li>- al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años de edad,</li> <li>- deberá excluirse la poliposis adenomatosa familiar,</li> <li>- los tumores deben ser confirmados mediante estudio histopatológico.</li> </ul>
Criterios Ámsterdam II
<p>Deberá haber al menos tres parientes con CCR o con un cáncer asociado al síndrome de Lynch: cáncer de endometrio, de intestino delgado, de uréter o pelvis renal.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un familiar debe ser pariente en primer grado de los otros dos;</li> <li>- al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas,</li> <li>- al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años,</li> <li>- la poliposis adenomatosa familiar deberá ser excluida en el caso de CCR si hubiese alguno,</li> <li>- los tumores deben ser confirmados mediante estudio histopatológico.</li> </ul>

### Criterios de Bethesda revisados

Estos criterios describen las condiciones clínicas en las que está indicado realizar estudios de análisis de IMS o inmunohistoquímico de las proteínas MMR por sospecha de un síndrome de Lynch (Rodríguez-Bigas, 1997). Aunque estos criterios son más amplios que los de Ámsterdam I y II, y la sensibilidad del estudio molecular supera el 90% para la detección de mutaciones en línea germinal, recientemente, su utilidad también está en entredicho frente al cribado universal en pacientes con CCR y de endometrio.

**Tabla 2. Criterios de Bethesda revisados.**

Criterios de Bethesda revisados
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CCR diagnosticado en un paciente menor de 50 años de edad.</li> <li>2. Presencia de tumores colorrectales sincrónicos, metacrónicos, u otros tumores asociados al síndrome de Lynch *, independientemente de la edad.</li> <li>3. CCR con una histología IMSI-H diagnosticado en pacientes &lt; 60 años.</li> <li>4. Pacientes con CCR 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</li> <li>5. Pacientes con CCR con dos o más parientes de primer o de segundo grado con un tumor asociado al síndrome de Lynch, independientemente de la edad.</li> </ol>

*\*tumores asociados con el síndrome de Lynch incluyen los tumores colorrectales, de endometrio, de estomago, 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*

## MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO

En los últimos años se han diseñado modelos informáticos, como MMRPredict, MMRPro, PREMM<sub>1,2,6</sub> y otros, que incorporan datos de la historia personal y familiar para calcular la probabilidad de mutación en el gen MMR y recomendar el estudio genético si esta probabilidad es  $\geq 5\%$ . El modelo PREMM5 analiza también el riesgo de mutación de *PMS2* y *EPCAM* y se recomienda secuenciar estos genes cuando la probabilidad de mutación germinal es  $\geq 2,5\%$ <sup>1</sup>.

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTOS EN PORTADORES DE MUTACIÓN

### Seguimiento

#### CCR

El seguimiento mediante colonoscopia está recomendado y ha demostrado disminuir la incidencia de cáncer y prolongar la supervivencia en los pacientes con el síndrome de Lynch. Investigadores finlandeses demostraron que las revisiones periódicas por endoscopia de 22 familias con síndrome de Lynch a lo largo de un periodo de diez años reducían la incidencia del CCR en un 62% (Jarvinen, 1995). Con un seguimiento a 15 años, también demostraron que el cribado disminuía significativamente de la mortalidad en un 66% asociada a CCR (Jarvinen, 2000). Mecklin y sus colaboradores<sup>6</sup> analizaron el riesgo acumulado de desarrollar CCR o adenoma en una cohorte prospectiva de seguimiento de 420 portadores de mutación sin diagnóstico previo de CCR. El riesgo acumulado de CCR a los 60 años con intervalos de seguimiento con colonoscopia de 2-3 años fue del 35% en hombres y del 22% en mujeres.

En un estudio holandés se observó que los cánceres de intervalo se diagnosticaban en estadios avanzados (a partir de estadio C de Dukes) sólo cuando el tiempo transcurrido desde la última colonoscopia había sido superior a los dos años. La realización de colonoscopias a intervalos inferiores a 3 años permite el diagnóstico de CCR en estadios iniciales y descende la mortalidad por CCR un 72% (Dove-Edwin, 2005).

Por tanto, se aconseja realizar colonoscopia completa cada 1-2 años desde los 20-25 años en portadores de mutación.

Aunque todavía es controvertido, en los portadores de mutación de los genes *MSH6* y *PMS2* el inicio del seguimiento por colonoscopias se podría retrasar porque rara vez se diagnostica el cáncer antes de los 40 años según *The Prospective Lynch Syndrome Database*<sup>7</sup>. Un estudio internacional publicado en 2018 determinó la penetrancia de cáncer en portadores en heterocigosis de mutaciones germinales patogénicas de *PMS2*<sup>8</sup>. El riesgo de CCR a los 80 años en hombres fue del 13% y en mujeres del 12%, mientras que el de cáncer de endometrio fue del 13% y no se demostró incremento de riesgo de otros cánceres asociados al síndrome de Lynch. Los autores justificaron con estos datos el modificar el seguimiento con colonoscopia en portadores de mutación de *PMS2* a comenzar a los 35-40 años y realizarla cada 2-3 años.

Aproximadamente la mitad de los adenomas se localizan proximalmente a la flexura esplénica del colon. La progresión rápida y la morfología de los pólipos, que pueden ser planos, determinan la posibilidad de tumores de intervalo, por lo que se han desarrollado nuevas técnicas, como la cromoendoscopia con carmín-índigo o azul de metileno, que identifican mejor que la colonoscopia convencional los adenomas pediculados y adenomas planos.

## Cáncer de endometrio y cáncer de ovario

La evidencia de la ecografía transvaginal y aspirado endometrial en las mujeres portadoras de una mutación del síndrome de Lynch es insuficiente en cuanto a reducir la mortalidad, aunque habitualmente se indica su realización anualmente a partir de los 30-35 años de edad.

La ecografía transvaginal tiene baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer de endometrio, mientras que el aspirado endometrial permite identificar lesiones premalignas o carcinomas. Un programa de vigilancia que incluyó a 279 mujeres con realización de 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 cáncer de endometrio de intervalo, ambos en estadios precoces<sup>9</sup>. En un estudio finlandés de 175 mujeres a las que se les realizó ecografía transvaginal y aspirado endometrial se encontraron 5 lesiones premalignas y 11 cánceres de endometrio (3 de intervalo y 6 se diagnosticaron por el aspirado con ecografía transvaginal normal)<sup>10</sup>.

El marcador sérico CA125 no ha demostrado utilidad para la detección precoz de cáncer de ovario en mujeres con síndrome de Lynch.

### Otros cánceres

La evidencia es insuficiente para el seguimiento de otros cánceres asociados al síndrome de Lynch. Algunos investigadores recomiendan el seguimiento para el cáncer gástrico si hay agregación familiar (más de un caso de este tipo de tumor en la familia) y en familias de países asiáticos endémicos para este cáncer (riesgo de cáncer gástrico →30%). Las gastroscopias se recomiendan cada 1-3 años desde los 30-35 años de edad.

El análisis de orina con citología se suelen realizar desde los 25-35 años cada 1-2 años en las familias que presentan tumores urológicos asociados al síndrome. Se dispone de pocos datos para recomendar ecografía urológica como cribado además de la citología de orina.

Los tumores de intestino delgado son infrecuentes, aunque se ha propuesto realizar pruebas de cribado no invasivas (por ejemplo, la cápsula endoscópica) en portadores de mutación, especialmente si presentan complicaciones abdominales inexplicables o anemia ferropénica. El beneficio del cribado no está demostrado si no hay clínica.

Para el cribado de adenocarcinoma de páncreas, se puede considerar resonancia magnética y/o ecoendoscopia en portadores de mutación que tengan un familiar de primer grado afectado de cáncer de páncreas.

Igualmente se recomienda realizar una exploración dermatológica en las familias con síndrome de Lynch y repetirla anualmente en los casos de síndrome de Muir-Torre.

## Cirugía

### Colectomía

En los pacientes sin el diagnóstico de CCR no está indicada la realización de colectomía profiláctica; sin embargo, si se diagnostican de pólipos cólicos que no son susceptibles de realizar resección endoscópica, se podría preferir realizar una colectomía subtotal.

En los pacientes diagnosticados de CCR, antes de proceder a la resección de un tumor del colon, resulta importante realizar una colonoscopia para descartar la presencia de tumores múltiples sincrónicos.

El riesgo de desarrollar un segundo CCR metacrónico se estima en un 16% al cabo de 10 años (de Vos tot Nederveen Cappel, 2002). Para evitar segundos tumores se puede valorar resecciones más amplias, como la colectomía subtotal, sobre todo en pacientes jóvenes<sup>11</sup>.

### **Histerectomía y salpingooforectomía bilateral**

Ésta es una opción para reducir la incidencia de cáncer de endometrio en mujeres que han completado sus deseos de tener hijos. En un estudio de una cohorte de 315 mujeres portadoras de mutación, a 61 se les realizó histerectomía profiláctica y salpingo-ooforectomía bilateral<sup>12</sup>. Durante un seguimiento de diez años, no hubo ningún caso de cáncer de endometrio ni de ovario entre las que se intervinieron profilácticamente, mientras que entre las no operadas el 33% y el 5,5% desarrollaron cáncer de endometrio y de ovario, respectivamente.

Aunque el riesgo de cáncer de ovario es inferior al 10%, la dificultad del seguimiento permite indicar ooforectomía profiláctica en el momento de la histerectomía.

## **Tratamientos médicos**

### **Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos**

El estudio *Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Programme 2* (CAPP2) que analizó el efecto de aspirina a dosis de 600 mg/día en pacientes con síndrome de Lynch, y que estaba controlado con placebo, demostró una reducción de aproximadamente el 60% de la incidencia de CCR y de endometrio una década después de la exposición a la aspirina. Actualmente, queda pendiente conocer la dosis óptima diaria de aspirina para la prevención con mínimos efectos secundarios.

### **Quimioterapia**

Los genes MMR están relacionados con la patogénesis del CCR con IMS alta, estos tumores se ha sugerido que podrían ser relativamente resistentes a la quimioterapia basada en 5-fluorouracilo empleada como tratamiento adyuvante tras la cirugía (Carethers, 2004; Ribic, 2003).

### **Inmunoterapia**

La deficiencia focal MMR en las criptas intestinales se considera una lesión que ocurre con alta frecuencia en la mucosa intestinal de los portadores de mutaciones causantes del síndrome de Lynch y que raramente progresa a cáncer. En este sentido se ha demostrado mayor respuesta inmune a neoantígenos en portadores sanos de mutaciones del síndrome de Lynch respecto a controles sanos.

Sin embargo, la presencia de déficit MMR se ha asociado a mutaciones en genes con microsatélites, entre ellos *HT001*, *AIM2* y *BAX*, lo que puede contribuir a la progresión de las lesiones a cánceres MMR deficientes.

Esta situación de creación de neoantígenos en la mucosa intestinal y en los cánceres asociados al síndrome de Lynch podría ser útil tanto para la generación de vacunas como tratamientos quimioprolácticos para prevenir el desarrollo de un cáncer.

El microambiente inmunológico de los pacientes con cáncer asociado al síndrome de Lynch dictamina la sensibilidad a los fármacos inmunológicos. La alta densidad de mutaciones en pacientes con cánceres inestables incrementa el número de antígenos o neoepitopos



presentados a las células inmunes infiltrantes del tumor. El reconocimiento de los neoepítomos por células T da lugar a la sensibilidad del tumor fármacos moduladores de la respuesta inmune<sup>13</sup>.

El estudio fase II de Le DT et al. evaluó la actividad clínica de pembrolizumab, un inhibidor *checkpoint* del receptor de muerte programada 1 (PD-1), en 41 pacientes con cánceres metastásicos (CCR y otros) con y sin déficit MMR<sup>14</sup>. La tasa de respuestas objetivas inmuno-relacionadas y la tasa de supervivencia libre de progresión inmuno-relacionada fueron del 40% (4 de 10 pacientes) y del 78,7% (7 de 9 pacientes), respectivamente, para los CCR inestables y del 0% (0 de 18 pacientes) y 11% (2 de 18 pacientes) con CCR estables. La mediana de supervivencia libre de progresión y la supervivencia global no se alcanzaron en la cohorte con CCR con déficit MMR pero fueron de 2,2 y 5 meses. Los resultados descritos llevaron a la aprobación por las agencias sanitarias americana y europea de pembrolizumab en pacientes con cánceres con IMS alta.

Recientemente, en otro estudio multicéntrico fase II, nivolumab con o sin ipilimumab demostró beneficio (objetivo principal fue tasa de respuestas objetivas) en pacientes con CCR metastásico con IMS alta que habían recibido al menos un tratamiento previo (fluoropirimidinas y oxaliplatino o irinotecan) (Overman, 2017; Overman, 2018).

## FORMAS COMPLEJAS DEL SÍNDROME DE LYNCH

### Mutaciones germinales del gen *EPCAM*

Las deleciones de los exones 3' del gen *EPCAM* dan lugar a la metilación e inactivación del gen *MSH2*, causando el síndrome de Lynch<sup>15</sup>.

El estudio genético del gen *EPCAM* se ha incorporado a la práctica habitual junto al de los genes MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*) para el **síndrome de Lynch**.

Recientemente, utilizando paneles de genes se han identificado mutaciones germinales del gen *EPCAM* en el 1,2% de los casos de CCR (Espenschied, 2017).

### Inversiones complejas del gen *MSH2*

Se han descrito alteraciones genéticas complejas que afectan a los genes MMR. Existen familias con síndrome de Lynch por inversión de los exones 1-7 del gen *MSH2*, y cuyo diagnóstico resulta difícil<sup>16</sup>.

### Síndrome de deficiencia *mismatch repair* constitutiva (CMMRD)

El síndrome de deficiencia *mismatch repair* constitutiva (CMMRD) se debe a mutaciones germinales bialélicas en los genes MMR.

El patrón de herencia es autosómico recesivo. La edad de debut habitualmente es muy precoz en la infancia (7,5 años), aunque el rango es amplio de 0,4 a 39 años. La mayoría de los pacientes no alcanzan la edad adulta y fallecen por tumores<sup>17</sup>.

El espectro de tumores que presentan los portadores es diferente al habitual en el síndrome de Lynch, puesto que los pacientes suelen presentar además de CCR, adenomas intestinales de tracto digestivo superior e inferior, tumores cerebrales y neoplasias hematológicas. Además, otra característica es la aparición de manchas café con leche, lo que obliga al diagnóstico diferencial con síndromes hereditarios como la neurofibromatosis<sup>18</sup>.

La mediana de edad de diagnóstico de las neoplasias hematológicas y de los tumores cerebrales se estima de 6,6 a 10,3 años, respectivamente. Los tumores cerebrales suelen ser gliomas de alto grado, aunque pueden ser de bajo grado y estos transformarse a un grado mayor posteriormente. Los segundos tumores neurológicos más frecuentes son tumores neuroectodérmicos (PNET) y meduloblastomas.

Las neoplasias hematológicas más frecuentes son linfomas no-Hodgkin, especialmente linfoma linfoblástico T, aunque pueden ser otras.

El CCR aparece en la infancia, al igual que los adenomas cólicos, en niños menores de 10 años. Son frecuentes los cánceres metacrónicos de intestino delgado y grueso. Prácticamente todos los pacientes tienen pólipos en la 3ª década de la vida, desde pocos a cientos.

Más raros son neuroblastoma, tumora de Wilms, sarcomas y carcinomas de riñón y genitourinarios. También se han descrito pilomatricomas, de las células de la matriz de los folículos pilosos. Además, de las citadas manchas café con leche que aparecen en la piel, así como hipopigmentación, anomalías venosas, agénesis del cuerpo calloso y descenso de los niveles de inmunoglobulinas.

Recientemente se han publicado las Guías de Consenso de la US *Multi-Society Task Force* para el CMMRD, con recomendaciones de seguimiento y manejo de estos individuos<sup>18</sup>. Incluyen las características de sospecha clínica y de laboratorio del síndrome, así como las pautas de seguimiento para individuos a riesgo y afectados, que incluyen: endoscopia digestiva alta y cápsula endoscópica anualmente desde los 8 años; colonoscopia anual desde los 6 años; resonancia magnética cada 6 meses desde los 2 años (o ecografía de la cabeza desde los 6 meses hasta el cierre de la fontanela); hemograma cada 6 meses desde el año de vida; exploración pélvica con aspirado endometrial anualmente desde los 20 años; análisis de orina anualmente desde los 10 años (o resonancia magnética). El valor de la resonancia magnética corporal total se considera incierto.

## ENTIDADES CON SOLAPAMIENTO FENOTÍPICO CON EL SÍNDROME DE LYNCH

Ante la sospecha clínica de un síndrome de Lynch, habitualmente se valora si los tumores presentan o no IMS alta. Si ésta está presente, se descarta o confirma la presencia de un síndrome de Lynch mediante el estudio de los genes MMR y *EPCAM*.

Sin embargo, existen entidades que fenotípicamente remedan un síndrome de Lynch, asociándose o no a IMS en los tumores (Carethers, 2015).

### Con IMS:

- Fenotipo metilador de los islotes CpG (CIMP) e hipermetilación del promotor de *MLH1* en CCR.
- Metilación constitutiva del promotor del gen *MLH1*.
- Síndrome Lynch-like.

### Sin IMS:

- Síndrome de CCR tipo X.
- Mutaciones de *POLE* y *POLD1* (mayoritariamente sin inestabilidad de microsatélites)
- Otros

## Fenotipo metilador de los islotes CpG (CIMP) e hipermetilación del promotor de *MLH1* en CCR

Aproximadamente el 10-12% de todos los CCR tienen inestabilidad de microsatélites por CIMP e hipermetilación adquirida del promotor de *MLH1*. Estos tumores suelen presentar la mutación somática del gen *BRAFV600E*. Se trata de tumores esporádicos que se diagnostican a una edad tardía, más frecuentemente en mujeres y con predominio en el colon ascendente y ciego (Toyota, 1999).

### Metilación constitutiva del promotor del gen *MLH1*

Raramente, un paciente presenta un CCR con IMS debida a epimutaciones constitutivas del promotor del gen *MLH1*. En algunos casos el patrón de herencia de las epimutaciones es autosómico dominante, sin embargo, en la mayoría de los casos la herencia no es mendeliana porque se produce o se modifica este fenómeno durante la gametogénesis o la embriogénesis. Generalmente, el cáncer se origina por la metilación de un alelo de *MLH1* (epimutación) y, el segundo hit del alelo normal es posterior a la pérdida de heterocigidad o metilación somática de éste.

Los tumores presentan IMS con pérdida de expresión de *MLH1*, pero sin asociarse la mutación somática de *BRAF V600E*. La metilación del promotor del gen *MLH1* se encuentra en el tejido tumoral, pero también en otros tejidos y se puede detectar en éstos derivados del ectodermo (piel y pelo), mesodermo (células sanguíneas) y endodermo (saliva).

El CCR se diagnostica a edad temprana en estos pacientes y pueden asociarse otros tumores (Goel, 2011).

### Síndrome *Lynch-like*

En un estudio australiano (Clendenning, 2017) el análisis de los casos con sospecha de síndrome de Lynch no confirmada por el estudio genético en línea germinal y que no presentaban de metilación del promotor de *MLH1*, demostró que hasta en un 11% de los casos de CCR y de cáncer de endometrio, la IMS se debía a mutaciones bialélicas somáticas en los genes MMR. Dado que se trata de mutaciones somáticas, no necesariamente se acompañan de agregación familiar.

Este fenómeno se denomina síndrome *Lynch-like* y se caracteriza por la presencia en los tumores con IMS sin mutaciones germinales de los genes MMR ni *EPCAM*, y en ausencia de metilación del promotor del gen *MLH1* y de mutación del gen *BRAFV600E*. La IMS se debe en muchos casos a mutaciones bialélicas adquiridas en los genes MMR.

Los mecanismos subyacentes de estas mutaciones somáticas bialélicas de los genes MMR no siempre están bien aclarados. En algunas series se ha descrito que mutaciones germinales de los genes de la polimerasa-E (*POLE*) y de la polimerasa-D1 (*POLD1*) y del gen *MUTYH* generan un estado de hipermutabilidad que secundariamente origina las mutaciones adquiridas en los genes MMR y el síndrome *Lynch-like* (Rodríguez-Soler, 2013).

El riesgo acumulado de CCR en las personas con un síndrome *Lynch-like* es superior al de la población general, y se aproxima al de los portadores de mutación asociada al síndrome de Lynch, así mismo, los CCR se diagnostican a una edad precoz.

Debido a la heterogeneidad molecular que subyace a la definición del síndrome *Lynch-like*

y el desconocimiento de sus bases genéticas en muchos casos, establecer unas pautas generales de seguimiento resulta complicado.

La colonoscopia se recomienda de manera similar al síndrome de Lynch, aunque la frecuencia de la misma se individualiza en función de la historia personal y familiar de CCR.

Respecto a otros cánceres extracólicos, en el estudio de Rodríguez-Soler y cols. no se demostró un incremento del riesgo acumulado respecto a la población general, por lo que no se recomienda un seguimiento específico para otros tipos de cáncer distintos al CCR.

## Cáncer colorrectal familiar de tipo X

Hay individuos que pertenecen a familias con elevada carga de cáncer colorrectal, que cumplen criterios de Ámsterdam I, pero cuyos tumores no presentan IMS alta. Estos casos se denominan Cáncer colorrectal familiar de tipo X, aunque probablemente este término se refiera a varias entidades diferentes a nivel molecular<sup>19</sup>.

Lindor y cols. en 2005 analizaron 161 familias en las que se cumplían criterios de Ámsterdam I, con un total de 3422 individuos pertenecientes a las mismas. Los individuos de familias cuyos tumores tenían defecto MMR presentaban significativamente más riesgo de CCR, hasta 6 veces más que la población general y que el riesgo de CCR en las familias tipo X (éstas tenían 2,3 veces más que la población general). En las familias con CCR de tipo X tampoco se demostró un incremento de riesgo de otros tumores extracólicos. La mediana de edad de diagnóstico de CCR en el grupo con síndrome de Lynch fue de 48,5 años, mientras que en el de CCR familiar de tipo X fue de 60,7 años.

Los CCR de estos últimos se localizaban predominantemente en colon izquierdo o recto y la progresión de adenoma a carcinoma podría ser más lenta que el síndrome de Lynch. Los CCR de las familias tipo X presentan grado de diferenciación medio-alto, patrón de crecimiento glandular e infiltrativo y necrosis de manera similar a los tumores esporádicos estables.

El seguimiento recomendado para los miembros de familias con CCR familiar de tipo X consiste en colonoscopia cada 3 años comenzando a los 45 años o 5-10 años del primer diagnóstico de CCR en la familia.

## Mutaciones germinales de *POLE* y *POLD1* (PPAP = Polymerase proofreading associated polyposis syndrome)

Se han descrito mutaciones en línea germinal en los genes de la polimerasa E (*POLE*) y la polimerasa D1 (*POLD1*) que siguen un patrón de herencia autosómico dominante. Las principales mutaciones descritas: *POLE* p.Leu424Val y *POLD1* p.Ser478Asn.

Las mutaciones germinales de *POLE* y *POLD1* originan un síndrome hereditario de cáncer que en ocasiones remeda fenotípicamente a un síndrome de Lynch y en otras una poliposis adenomatosa familiar. Suelen aparecer pólipos adenomatosos en un número inferior a 100, habitualmente entre 5-70 adenomas, sobre los 20 años de edad. Se acompaña de adenomas duodenales y se caracteriza por el incremento del riesgo de CCR y de otros cánceres (mama, ovario, endometrio, cerebro, renal, etc).

A nivel molecular, los tumores asociados a mutaciones en los genes de la polimerasa son hipermutados o ultramutados, con más de 100 veces más mutaciones que los tumores estables. Esta característica se debe a la pérdida de la función de la polimerasa, que genera múltiples mutaciones aleatorias en el genoma.

En general, los tumores asociados a este defecto de la polimeras no presentan IMS, salvo excepcionalmente cuando provocan mutaciones somáticas de los genes MMR, que originan un síndrome Lynch-like (Elsayed, 2015; Spier, 2015).

La prevalencia de CCR en portadores de mutaciones en *POLE* y *POLD1* es elevada. Los portadores de mutaciones germinales de *POLE* tienen una la hazard ratio de riesgo de CCR de 19,2 (intervalo de confianza del 95%, 11,4-32,1), siendo el 54,1% de los pacientes diagnosticados a una edad inferior a los 50 años. Los portadores de mutaciones germinales de *POLD1* tienen una la hazard ratio de riesgo de CCR de 37,3 (intervalo de confianza del 95%, 6,2-22,6), siendo el 96% de los pacientes diagnosticados a una edad inferior a los 50 años.

Se recomienda seguimiento mediante colonoscopia anual y un manejo similiar al de los portadores de mutaciones relacionadas con el síndrome de Lynch (Spier, 2015). Se requiere refinar las estimaciones de penetrancia tanto de CCR y tumores extracólicos, especialmente de los portadores de mutaciones de *POLD1*, para ofrecer un seguimiento adecuado.

## Otros síndromes hereditarios de cáncer

Los estudios de secuenciación masiva han demostrado que existe un solapamiento fenotípico entre distintos síndromes hereditarios de cáncer y que desconocemos en algunos casos cuál es la penetrancia real de distintos tumores en estos cánceres. En este sentido, en 2017 el estudio de Yurgelon MB et al. de 1054 pacientes con cáncer colorrectal a los que se les realizó un panel de genes demostró que el 9,9% de los pacientes tenía mutaciones germinales en genes de susceptibilidad al cáncer, de las cuales el 5,2% en genes de alta penetrancia y el resto en genes de moderada penetrancia. Entre los genes de alta penetrancia, el 3,1% tenía una mutación asociada al síndrome de Lynch en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*; el 0,8% tenía mutaciones en los genes relacionados con poliposis adenomatosa familiar, *APC*, y mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH*, causantes de la poliposis asociada a *MUTYH*; el 1% tenía un síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario por mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*; el 0,4% tenía mutaciones en los genes *CDKN2A* (1 caso), *TP53* (1 caso), y *PALB2* (2 casos). Entre los genes de moderada penetrancia en los que se encontraron mutaciones estaban principalmente *ATM*, *CHEK2*, *BARD1*, *BRIP1* y *NBN*.

En pacientes con CCR diagnosticado con menos de 50 años la prevalencia de mutaciones germinales es más elevada (16%). En el estudio publicado recientemente por Pearlman R et al. el 2,9% de las mutaciones se encontraron en genes no relacionados habitualmente con riesgo de CCR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* y *CDKN2A*)<sup>20</sup>.

## CONCLUSIONES

El síndrome de Lynch está causado por un defecto en los genes MMR y la característica principal del síndrome es la IMS. Mediante el análisis de IMS o de inmunohistoquímica de las proteínas MMR se pueden identificar los pacientes con alta probabilidad de ser portadores de mutaciones en los genes MMR.

El seguimiento de las personas de alto riesgo ha demostrado reducir la incidencia y mortalidad por cáncer asociado al síndrome de Lynch.

Las cirugías profilácticas, colectomía, histerectomía y salpingooforectomía bilateral, se reservan para casos individualizados.

Los pacientes con cánceres asociados al síndrome tienen diferente pronóstico que los que tienen tumores esporádicos y se benefician más de los tratamientos inmunológicos.

En ocasiones el diagnóstico de los síndromes hereditarios de CCR presenta dificultades porque existe un solapamiento fenotípico con otras entidades que asocian un espectro de tumores similar al del síndrome de Lynch y cánceres con o sin IMS, como el síndrome Lynch-like, el cáncer colorrectal familiar de tipo X, la poliposis adenomatosa familiar asociada a *MUTYH*, etc.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stoffel EM, Yurgelun MB, Boland CR. Lynch Syndrome. En: Valle L, Gruber SB, Capellá G, eds. *Hereditary Colorectal Cancer: Genetic Basis and Clinical Implications*. Springer Nature, 2018 (ISBN 978-3-319-74259-5): 3-20.
2. de Jong AE, van Puijenbroek M, Hendriks Y, Tops C, Wijnen J, Ausems MG, et al. Inestabilidad microsatélite, inmunohistochemistry, and additional PMS2 staining in suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:972-80.
3. Jass JR, Stewart SM, Stewart J, Lane MR. Hereditary non-polyposis colorectal cancer--morphologies, genes and mutaciones. *Mutat Res* 1994;310:125-33.
4. Ponti G, Ponz DL. Muir-Torre síndrome. *Lancet Oncol* 2005;6:980-7.
5. Guillén-Ponce C, Castillejo A, Barberá VM, Pascual-Ramírez JC, Andrada E, Castillejo MI, et al. Biallelic MYH germline mutations as cause of Muir-Torre syndrome. *Fam Cancer* 2010;9(2):151-4.
6. Mecklin J-P, Aarnio M, Läärä E, Kairaluoma MV, Pylvänäinen K, Peltomäki P, et al. Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2007;133:1093-8.
7. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, et al: Mallorca Group. Cancer risk and survival in path\_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67:1306-1316.
8. Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CM, Aretz S, Bernstein I, Buchanan DD, et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *J Clin Oncol* 2018 Aug 30;JCO2018784777. doi: 10.1200/JCO.2018.78.4777. [Epub ahead of print].
9. 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.
10. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer síndrome. *Int J Cancer* 2007;120(4):821-4.
11. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, Cats A, Menko FH, Griffioen G, et al. Decision análisis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a reparación de bases desapareadas gene defect. *Gut* 2003;52:1752-5.
12. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354(3):261-9.
13. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015;5(1):43-51.
14. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-2520.

15. Ligtenberg MJ1, Kuiper RP, Chan TL, Goossens M, Hebeda KM, Voorendt M, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet.* 2009;41(1):112-7.
16. Rhee J, Arnold M, Boland CR. Inversion of exons 1-7 of the MSH2 gene is a frequent cause of unexplained Lynch syndrome in one local population. *Fam Cancer.* 2014 Jun;13(2):219-25.
17. Colas C, Brugières L, Wimmer K. Constitutional Mismatch Repair Deficiency. En: Valle L, Gruber SB, Capellá G, eds. *Hereditary Colorectal Cancer: Genetic Basis and Clinical Implications.* Springer Nature, 2018 (ISBN 978-3-319-74259-5): 43-54.
18. Durno C, Boland CR, Cohen S, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, et al. Recommendations on Surveillance and Management of Biallelic Mismatch Repair Deficiency (BMMRD) Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2017;152(6):1605-1614.
19. Valle L. Mismatch Repair-Proficient Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. En: Valle L, Gruber SB, Capellá G, eds. *Hereditary Colorectal Cancer: Genetic Basis and Clinical Implications.* Springer Nature, 2018 (ISBN 978-3-319-74259-5): 55-66.
20. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, Zhao W, Yilmaz A, Miller K, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):464-471.

## LISTADO DE ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico.

CCR: cáncer colorrectal.

CIMP: fenotipo metilador de los islotes CpG (de sus siglas en inglés).

CMMRD: síndrome de deficiencia constitutiva mismatch repair (de sus siglas en inglés).

IMS: inestabilidad de microsatélites.

MMR: mismatch repair.

PPAP: polymerase proofreading associated polyposis syndrome.

PNET: tumor neuroectodérmico (de sus siglas en inglés).

POLD1: polimerasa D1.

POLE: polimerasa E.



The background of the slide is a dark grey color with a complex, abstract pattern of thin, light orange lines. These lines form a circuit board-like structure, with various paths, junctions, and endpoints. Some lines are straight, while others are bent at right angles. Small orange dots are placed at many of the line endpoints and junctions, resembling solder points or vias on a PCB. The overall effect is a technical, digital aesthetic.

## MÓDULO III

---

# SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER

# ASPECTOS MOLECULARES DE LOS SÍNDROMES POLIPÓSICOS

## Dr. Miguel Urioste Azcorra

Jefe de la Unidad Clínica de Cáncer Familiar.  
Centro Nacional de Investigaciones  
Oncológicas (CNIO), Madrid.  
E-mail: [murioste@cnio.es](mailto:murioste@cnio.es)

## INTRODUCCIÓN

La poliposis gastrointestinal es un problema clínico común en el que aún no se ha encontrado un consenso sobre el mejor manejo de los pacientes con un moderado número de pólipos y sin mutación germinal. Cada año en nuestro país se diagnostican más de 34.000 casos de cáncer colorrectal, y más del 95% de ellos se desarrollan a partir de un pólipo adenomatoso, un hallazgo frecuente en las colonoscopias de despistaje, y cuya prevalencia aumenta con la edad y el sexo masculino. Individuos con varios pólipos tienen un mayor riesgo para desarrollar cáncer colorrectal y alguno de ellos puede tener un síndrome hereditario de poliposis.

Los síndromes hereditarios de poliposis son entidades poco frecuentes, genética y clínicamente heterogéneas, con características que a menudo solapan uno o más de los distintos síndromes, y en las que la identificación de su causa genética repercute favorablemente en el pronóstico y vigilancia de los afectados. Los pólipos gastrointestinales se clasificaron tradicionalmente en dos grupos principales: adenomas y pólipos hiperplásicos. Los primeros con un gran potencial de malignización, precursores de la mayoría de los cánceres colorrectales, y los segundos considerados inocuos durante mucho tiempo. Esta clasificación elemental ha evolucionado clínica, histológica y molecularmente, hasta la distribución en cuatro grandes grupos: poliposis adenomatosas, poliposis hamartomatosas, poliposis serradas y poliposis mixtas, las dos primeras incluyendo diferentes entidades<sup>1</sup> (Figura 1). Junto a la presencia de uno u otro tipo de pólipos, estos síndromes exhiben una serie de manifestaciones extracolónicas cuyo reconocimiento es esencial para orientar el diagnóstico y el estudio genético.

Los genes responsables de estos síndromes pertenecen a distintas familias y participan en rutas moleculares diferentes. En consecuencia, el cáncer colorrectal, el signo clínico más relevante de estos síndromes, es la consecuencia de la alteración de vías moleculares diferentes. Esta disparidad de genes y rutas hace que el riesgo de desarrollar cáncer no sea igual en cada uno de los síndromes. Los mayores riesgos se producen en las poliposis adenomatosas asociadas a mutaciones en los genes *APC* o *MUTYH*. Mientras que las mutaciones en genes como *SMAD4* o *BMPR1A* se asocian a riesgos más moderados. Las mutaciones en algunos de estos genes confieren, además, riesgo para desarrollar tumores extracolónicos, a veces mucho más elevados que los del propio cáncer colorrectal.

En el presente capítulo se revisarán los aspectos moleculares de los síndromes hereditarios de poliposis desde una perspectiva que ayude a entender la aparición del cáncer y de las manifestaciones extracolónicas.

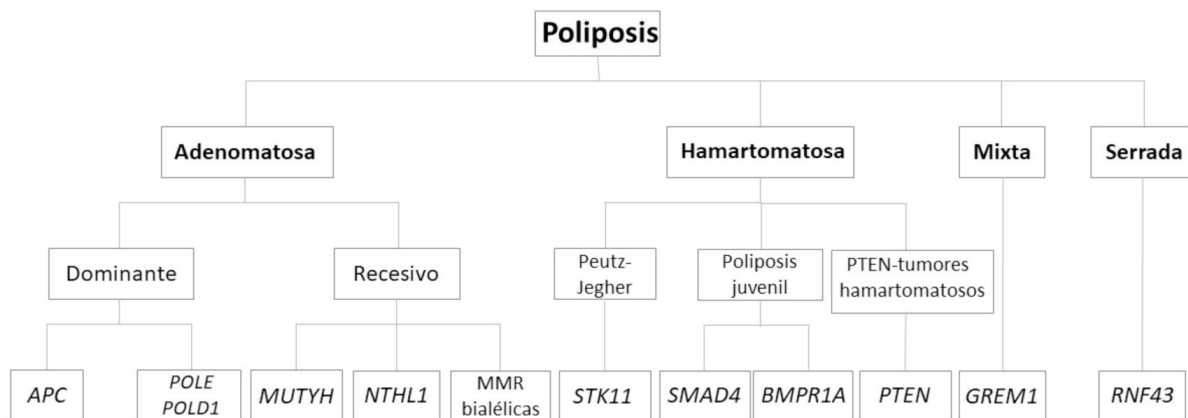


Figura 1. Clasificación de los síndromes polipósicos y principales genes responsables. Modificado de Valle L<sup>1</sup>

## POLIPOSIS ADENOMATOSAS

### - Poliposis Adenomatosa Familiar

La Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP, OMIM#175100) es el segundo síndrome de cáncer colorrectal hereditario en orden de frecuencia, por detrás del síndrome de Lynch. Representa cerca del 1% de todos los cánceres colorrectales. La forma clásica de la enfermedad se caracteriza por la aparición desde una edad temprana, de cientos o miles de adenomas a lo largo de todo el colon y un riesgo de sufrir cáncer colorrectal del 100% si no se adoptan medidas preventivas, como la colectomía. Hay una forma atenuada de la enfermedad (AFAP) con manifestaciones más leves, una aparición más tardía de los pólipos y, por lo general, con un número de adenomas que no excede de cien.

Microscópicamente, la mayoría de los adenomas se inician a partir de criptas displásicas - *aberrant crypt foci* o ACF, que se piensa son las lesiones precursoras de los adenomas y el subsiguiente cáncer-, que posteriormente adquieren una arquitectura tubular.

## Gen APC y la ruta canónica Wnt/ $\beta$ -catenina.

Las primeras familias identificadas con FAP se ajustaban a un modelo de herencia autosómico dominante. Entre los años 1987 y 1991 se identificó el locus de *APC* en el brazo largo del cromosoma 5 en pacientes con poliposis adenomatosa y deleciones constitucionales de la región cromosómica 5q21, y tiempo después, se asociaron las mutaciones en el gen *APC* (OMIM#611731) con el desarrollo de la FAP<sup>2</sup>.

El gen *APC* es un gen supresor de tumores que consta de veintinueve exones, quince de ellos codificantes, un tamaño de 8.532 bp que se trasladan a una proteína que, en su isoforma más frecuente, tiene 2.843 aminoácidos<sup>3</sup>. Las alteraciones del gen *APC* son eventos tempranos, sino iniciadores, del 80-85% de todos los cánceres colorrectales, exceptuando aquellos que muestran un fenotipo CIMP por metilación de las islas CpG, o los que se desarrollan por inestabilidad de microsatélites, consecuencia de la deficiencia de los *mismatch repair genes*. La proteína APC cumple funciones importantes en la ruta de señalización Wnt, y se relaciona con procesos celulares como la apoptosis, diferenciación neuronal, adhesión y migración celular, así como en la segregación de los cromosomas<sup>4</sup>.

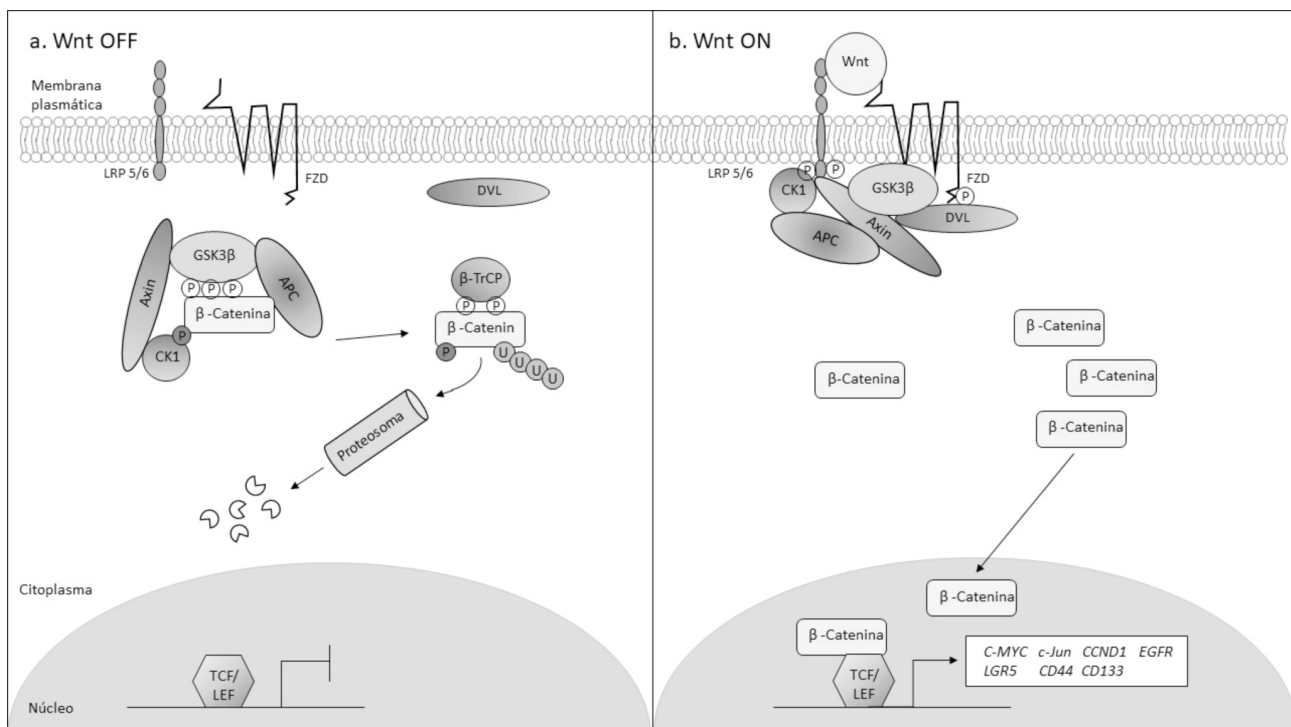


Figura 2 La ruta de señalización canónica Wnt/ $\beta$ -catenina. **a)** En ausencia de ligandos de la proteína Wnt, las proteínas APC y Axina son reclutadas para formar el "complejo de degradación de la  $\beta$ -catenina". La fosforilación mediante CK1 y GSK3 $\beta$ , capta  $\beta$ -TrCP que se encarga de la degradación proteosómica de la  $\beta$ -catenina. **b)** Cuando Wnt está unido a su ligando en la membrana celular, se activa la proteína, se inhibe GSK3 $\beta$ , la  $\beta$ -catenina se estabiliza, se libera del complejo de degradación formado por APC y Axina y se transloca al núcleo, donde forma un complejo con los activadores de la transcripción TCF/LEF, activando los genes diana: ciclina D1, EGFR, LGR5, etc. Modificado de Jeong WJ<sup>4</sup>

La ruta de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, altamente conservada a lo largo de la evolución, desempeña funciones esenciales durante el desarrollo embrionario normal y a lo largo de la vida, en el mantenimiento de la homeostasis en, virtualmente, todos los tejidos. Consta de al menos 3 vías diferentes de las cuales la principal se conoce como vía canónica (*Canonical Wnt pathway*), en la que *APC* desempeña un papel central (Figura 2). *APC* junto con *AXIN2* y *GSK3- $\beta$*  forma el “complejo de destrucción de la  $\beta$ -catenina”, marcándola para su degradación por el proteosoma. Cuando *APC* está mutado, la  $\beta$ -catenina se acumula en exceso en el citoplasma y pasa al núcleo. En el núcleo, la  $\beta$ -catenina forma un complejo con el factor de transcripción de las células T (TCF) o con el *lymphoid enhancer factor* (LEF), que activa la expresión de varios genes implicados en proliferación y transformación, como *c-MYC*, *c-Jun*, *CCND1* (el gen que codifica la ciclina D1), *EGFR*, *CD44*, *CD133*, *LGR5*, y otros<sup>4</sup> (Figura 2).

Mutaciones en *APC* explican un elevado porcentaje de los casos con FAP, con una clara desigualdad entre las tasas de mutación detectadas en las formas de FAP clásica, aproximadamente un 75-85% y las atenuadas, alrededor del 30-50%. No obstante, la mayor capacidad de detección de las nuevas tecnologías de análisis, ha puesto en evidencia que algunos casos clasificados como *APC*- negativos, tenían mutaciones heterocigotas en *APC*, alteraciones en la secuencia promotora, mutaciones en áreas intrónicas alejadas, reordenamientos genómicos complejos, o mutaciones somáticas o mosaicismos de *APC*<sup>5</sup>.

La mayoría de las mutaciones en *APC* se concentran en la mitad 5' del gen. El 75% aproximadamente, de la secuencia codificante del gen corresponde al codón 15, que es el área que concentra un mayor número de mutaciones tanto germinales, como somáticas. Asimismo, dentro de este codón 15, hay zonas con mayor tasa de mutaciones como la región MCR (*Mutation Cluster Region*). Los codones 1.061 y 1.309 del MCR son puntos especialmente “calientes” por la presencia de secuencias altamente repetitivas, donde la posibilidad de fallo por deslizamiento de la polimerasa es mayor. Como sucede en otros genes supresores tumorales, las alteraciones de *APC* encajan en el modelo de los dos *hits* formulado por Knudson. Los individuos con FAP heredan una mutación inactivante en uno de los alelos del gen *APC*, y en el adenoma o en el adenocarcinoma, adquieren una segunda mutación en el otro alelo. La aparición de mutaciones bialélicas es un evento temprano en los individuos con FAP<sup>5</sup>.

Se ha propuesto que el carácter del primer *hit* mutacional en la FAP condiciona el segundo. Así la mutación germinal, la heredada, influye, o determina, el tipo y la localización de la mutación somática<sup>5</sup>. Esta circunstancia podría guardar relación con las distintas ventajas evolutivas que cada mutación específica pudiera aportar a la célula. Más del 90% de las mutaciones en *APC* generan codones de parada prematuros que derivan en productos truncados, la mayoría, estables, y, aproximadamente, el 60% de todos ellos ocurre en la MCR. La expresión estable de la proteína *APC* truncada se ha detectado en pacientes con FAP y también en pacientes con cáncer colorrectal no sindrómico. Las proteínas con el extremo C-terminal perdido, carecen de los dominios requeridos para su unión con los microtúbulos, EB1, y  $\beta$ -catenina, circunstancia que potencialmente induce inestabilidad cromosómica, activación de la proliferación, e inhibición de la diferenciación. A la vez que la pérdida de la función supresora tumoral debida a la pérdida de la secuencia C-terminal de *APC*, es un mecanismo crítico para la iniciación del cáncer colorrectal, cada día son mayores las evidencias que apuntan a que la proteína *APC* truncada ejerce una función dominante que podría contribuir a la tumorigénesis colorrectal<sup>3</sup>.

## Otras funciones de APC

APC es un regulador negativo esencial en la ruta canónica de señalización Wnt, como se ha comentado, que controla la proliferación y diferenciación celular en el tracto gastrointestinal. Pero la alteración de APC produce la desregulación de otros procesos celulares. La pérdida de la función supresora de APC conlleva también pérdida de la adhesión celular, y defectos en el control del ciclo celular, deterioro de los mecanismos de reparación por escisión de bases (BER), y de las roturas de doble cadena, además de la inducción de errores en el *Spindle Assembly Checkpoint* (SAC), que derivarían en mala segregación e inestabilidad cromosómicas. Por su parte, la ganancia de función asociada a muchas de las mutaciones en APC parece ser responsable de la resistencia a la apoptosis, la alteración de los mecanismos de migración celular y también de la interferencia con el correcto funcionamiento del SAC. No obstante, no iremos más allá en la descripción de estas funciones pues pormenorizar cada una de ellas excede los objetivos de este capítulo. Cabe suponer que las nuevas tecnologías ayudarán en los próximos años a identificar nuevos actores que interactúen con la proteína APC truncada, para obtener una visión más precisa de los mecanismos moleculares sobre los que descansa la tumorigenesis colorrectal. No obstante, una revisión sobre el conjunto de funciones de la proteína APC puede leerse en el trabajo de Zhang y Shay<sup>3</sup>.

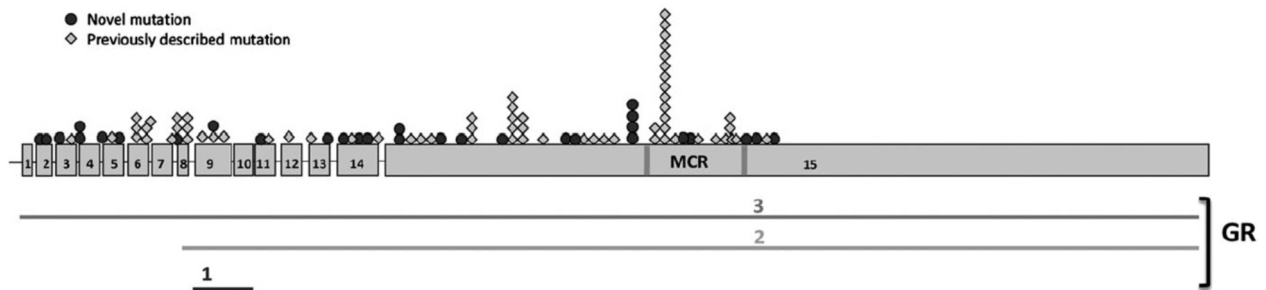
## Relación genotipo-fenotipo

Durante los últimos años varios estudios han buscado una correlación entre la localización de la mutación y el fenotipo desarrollado por los pacientes con FAP<sup>5</sup>. Conocer esta información tiene un indiscutible valor clínico, ya que aporta una mejora en el consejo genético y agiliza el análisis mutacional. Sin embargo, es posible que la información actualmente disponible no tenga una aplicación universal, o que su validez quede restringida a algunas poblaciones, aquellas en las que fueron obtenidos los datos.

Está ampliamente aceptada la relación entre las mutaciones en la región MCR, en concreto en el codón 1.309, con los fenotipos más severos, caracterizados por la presencia de más de un millar de pólipos, y con un debut más temprano de la enfermedad, en torno a diez años antes de lo usual. Otra de las asociaciones clásicas es la que relaciona mutaciones en los extremos 5' y 3' del gen, con el desarrollo de un fenotipo atenuado, concretamente aquellas mutaciones anteriores al codón 157 y posteriores al 1.517<sup>6</sup>. En el extremo 5' este efecto se explicaría por la presencia de un segundo sitio de inicio de transcripción en el codón 184 que en parte solventaría el efecto de una mutación anterior a esa zona. La región de procesamiento alternativo del exón 9 se ha asociado también a fenotipos AFAP<sup>7</sup>.

## Datos en población española

En España existen algunos trabajos realizados en poblaciones del noroeste, noreste, Islas Baleares y sur de la península, que describen unas tasas mutacionales del gen APC que van desde el 35,3% en población gallega, al 86,7% descrito en el sur de España (revisado en<sup>7</sup>). El trabajo más extenso es el de Rivera *et al.*<sup>7</sup>, en el que se muestran los resultados de 136 pacientes con FAP clásica. La tasa de mutaciones fue del 74,3% en el global de la serie, y algo más elevada cuando se consideraron sólo los casos familiares. Todas las mutaciones en APC fueron truncantes, con una cuarta parte de ellas localizadas en la MCR (Figura 3). Es destacable que ocho casos de la serie -que sólo incluía formas clásicas de la enfermedad-, mostraran mutaciones localizadas en áreas del gen típicamente vinculadas con las formas atenuadas. Al margen de las características descritas para las mutaciones en la MCR, el resto de manifestaciones fenotípicas del síndrome no mostraron una clara relación con el genotipo<sup>7</sup>.



**Figura 3.** Representación de la localización y tipo de mutaciones y grandes reordenamientos (GR) a lo largo del gen APC en población española. Tomado de Rivera et al <sup>7</sup>

### - Variante de la FAP: Adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal gástrica (GAPPS)

Li *et al.* en 2016<sup>8</sup>, describieron una entidad autosómica dominante de poliposis múltiple de las glándulas del *fundus* del estómago y una alta predisposición al cáncer gástrico, pero no al cáncer colorrectal, en seis familias en las que identificaron tres mutaciones en el promotor 1B del gen APC que segregaban con la enfermedad. Las mutaciones se localizaban en el dominio de unión con el factor de transcripción YY1. La alteración de la afinidad entre YY1 y el promotor 1B de APC y la reducción de la actividad transcripcional, fueron demostradas en líneas celulares gástricas y colorrectales. Además, el análisis en diferentes tejidos de los portadores demostró desbalance alélico de APC. El promotor 1A de APC se encuentra metilado en los pacientes con GAPPS, también en la mucosa gástrica normal y en los pólipos fúndicos esporádicos, hecho que apunta a que los transcritos del 1B tienen mayor relevancia que los del 1A en la mucosa gástrica.

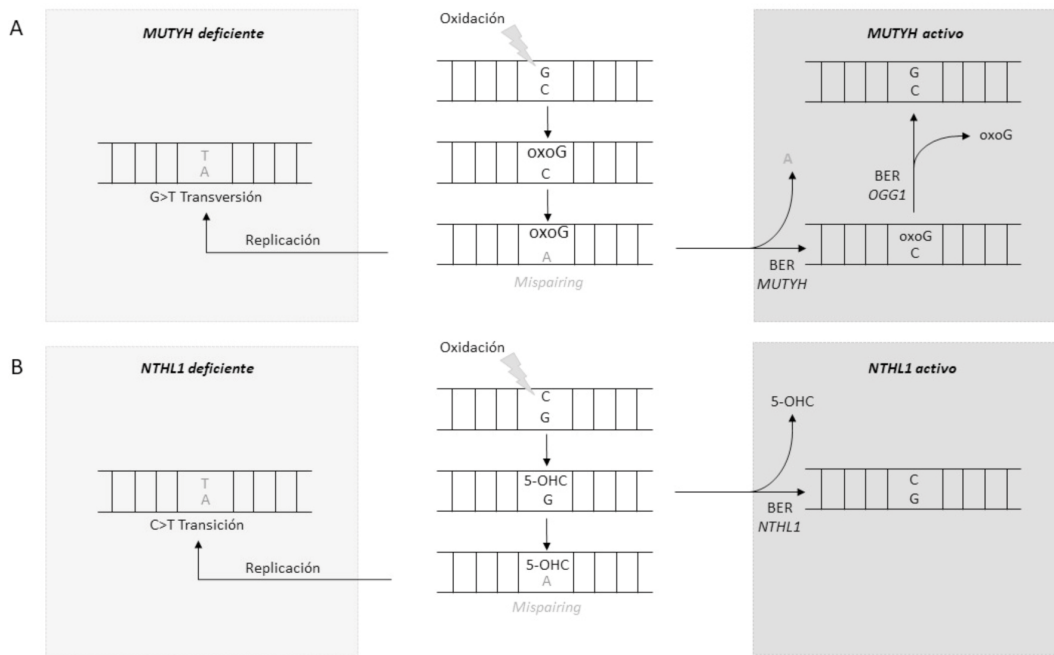
La haploinsuficiencia de APC podría ser la responsable de la aparición de los pólipos de las glándulas fúndicas en la GAPPS, mientras que el segundo *hit* en APC -pérdida del alelo salvaje, o mutación truncante-, sería la causa de la aparición de displasia en estos pólipos.

### - Poliposis asociada a MUTYH.

Las mutaciones bialélicas en el gen MUTYH son responsables de la Poliposis Asociada a MUTYH (MAP, OMIM#604933, 608456), una entidad autosómica recesiva, caracterizada por un alto riesgo de cáncer colorrectal, debido a la presencia de pólipos adenomatosos, en número por lo general inferior a cien, y una edad de diagnóstico alrededor de los cincuenta años. Existe además un riesgo incrementado para desarrollar otros tumores, incluyendo cáncer de vejiga y de ovario<sup>9</sup>.

El gen MUTYH, miembro de la ruta de reparación BER, fue identificado como responsable de la poliposis adenomatosa en el año 2002, en una familia en la que se observó una alta frecuencia de transversiones G:C→T:A en el ADN tumoral<sup>10</sup>. La ruta BER es un mecanismo de reparación del ADN de cadena sencilla, esencial para que la célula mantenga su integridad genómica. La ruta detecta y corrige bases alteradas como consecuencia del daño oxidativo, deaminación o alquilación. El proceso reparador se inicia con las glicosilasas del ADN que reconocen y retiran las bases dañadas o inadecuadamente incorporadas <sup>11</sup> (Figura 4). MUTYH es una de estas glicosilasas que reconoce y corrige los emparejamientos anómalos entre las guaninas modificadas por la oxidación, con adeninas. El fallo de este mecanismo de reparación origina la acumulación de transversiones G:C→T:A en el tejido tumoral. Al examinar la secuencia adyacente a las áreas mutadas se comprobó que con frecuencia eran dominios GAA. El tejido colónico

está expuesto a un alto estrés oxidativo, y una de las claves del desarrollo de adenomas y de cáncer colorrectal en los portadores de mutaciones en *MUTYH*, es la circunstancia de que el gen *APC* contiene 216 sitios GAA en su secuencia, lo que le confiere una especial vulnerabilidad<sup>11</sup>. Otro gen frecuentemente alterado en los adenomas asociados a *MUTYH* es *KRAS*. La mutación c.34G→T en el codón 12 aparece en el 64% de los pacientes con MAP y, por esta razón, se recomendó el estudio previo de esa mutación en pacientes con poliposis con el propósito de dirigir posteriormente el estudio genético hacia *APC* o *MUTYH*<sup>12</sup>.



**Figura 4.** Representación del papel de las deficiencias en la glicosilasas de la ruta BER en el desarrollo tumoral. Las glicosilasas son necesarias para reconocer y escindir los nucleótidos dañados antes de la replicación del ADN. **a)** Las adeninas incorrectamente emparejadas con las 8-oxoguaninas (OxoG) son identificadas y cortadas por *MUTYH*. OxoG es posteriormente retirada por *OGG1*. En ausencia de *MUTYH*, los emparejamientos oxoG:A no son reparados por lo que se acumulan las transversiones G>T. **b)** *NTHL1* reconoce y retira las pirimidinas oxidadas, incluyendo la 5-hidroxicitosina (5-OHC). 5-OHC puede emparejarse incorrectamente con la adenina. La deficiencia de *NTHL1* resulta en acumulación de transiciones C>T. Modificado de Weren<sup>11</sup>.

Los pacientes con MAP presentan tanto mutaciones *nonsense* como *missense*, pero la frecuencia de las mutaciones varía sustancialmente en distintos grupos étnicos. En población caucásica, las variantes Y165C y G382D, que reducen sustancialmente la función proteica, representan el 80% del total de mutaciones. En otros grupos étnicos hay diferentes alelos que aparecen también recurrentemente aunque se desconocen sus frecuencias reales<sup>11</sup>.

La frecuencia de portadores heterocigotos de una de las mutaciones recurrentes en población general varía entre el 0,3 y el 2%. Hay cierta controversia en el riesgo de cáncer en portadores heterocigotos. Un estudio reciente encuentra riesgo para tumores gástricos, hepatobiliares, endometriales y cáncer de mama<sup>9</sup>.

Se dispone de escasa información sobre el papel del gen *MUTYH* en pacientes españoles. En una población del norte de España, el 24% de los casos *APC* negativos portaban mutaciones bialélicas en *MUTYH*. En todos los casos la poliposis fue atenuada<sup>13</sup>. En cambio en el trabajo de Rivera *et al.*<sup>7</sup>, las mutaciones bialélicas en *MUTYH* fueron responsables del 4,4% de las



formas clásicas de poliposis.

## - Otros síndromes de Poliposis Adenomatosa

### Poliposis asociadas a las Polimerasas Proofreading (PPAP)

Mutaciones germinales dominantes en las ADN polimerasas *epsilon* (*POLE*, OMIM#174762, 615083) y *delta* (*POLD1*, OMIM#174761, 612591), fueron identificadas mediante análisis de ligamiento y secuenciación del genoma, en individuos con más de diez adenomas aparecidos antes de los sesenta años, y en los que se habían descartado alteraciones en otros genes de predisposición al cáncer colorrectal (*APC*, *MUTYH* y *mismatch repair genes*)<sup>14</sup>. Ambos genes han sido posteriormente validados como genuinos genes de predisposición al cáncer colorrectal en varios estudios en distintas poblaciones, en los que nuevas mutaciones han sido descritas en el dominio exonucleasa –el que confiere la capacidad *proofreading* para el mantenimiento de la fidelidad durante la replicación del ADN- de ambos genes<sup>15</sup>.

En ambas polimerasas, las mutaciones heterocigotas parecen ser altamente penetrantes, confieren riesgo para otros tumores además del colorrectal, como es esperable en una alteración del mecanismo de corrección de los errores del ADN durante la replicación. Por esta razón, los tumores desarrollados por los portadores son hipermutados, en algunos casos con más de un millón de sustituciones por tumor, y, por lo general, muestran estabilidad de microsatélites aunque también se han comunicado casos con inestabilidad<sup>1, 16</sup>.

### Poliposis adenomatosa asociada a NTHL1 (PAAN)

NTHL1 (OMIM#602656, 616415) es la segunda glicosilasa del ADN perteneciente a la ruta de reparación BER cuyas mutaciones bialélicas confieren una alta predisposición para desarrollar adenomas y cáncer colorrectal. Su implicación en el desarrollo de la poliposis fue identificada mediante secuenciación de exomas en 48 familias con poliposis y cáncer colorrectal. Siete pacientes pertenecientes a tres familias de origen holandés, mostraron mutaciones *nonsense* homocigotas en el gen *NTHL1*<sup>17</sup>. La poliposis aparecía en una única generación y sólo en los individuos que eran homocigotos para la mutación, lo que confirmaba el modelo de herencia recesivo de la PAAN. Heterocigotos compuestos y cuadros clínicos más complejos que incorporan múltiples tumores, han sido comunicados en trabajos posteriores, si bien hasta la fecha el número de casos descrito es limitado, y no permite aún una definición precisa del fenotipo esperable en los portadores de mutaciones bialélicas del gen<sup>18</sup>.

Como *MUTYH*, *NTHL1* es también una glicosilasa pero con funciones más amplias que aquella -posee actividad glicosilasa y endonucleasa-. Cada ADN glicosilasa actúa de manera específica sobre un subgrupo de bases dañadas. Así, *MUTYH* escinde la adenina que incorrectamente se incorpora a la 8-oxoguanina; mientras que las dianas de *NTHL1* son las citosinas oxidadas (5-hidrocitosina y 5-hidroxiuracilo) con tendencia a realizar emparejamientos incorrectos con adeninas (Figura 4). Esta circunstancia explica que los tumores asociados a mutaciones en *NTHL1* muestren un incremento de transiciones C:G→T:A, y no de transversiones C:G→A:T típicas de los tumores desarrollados en portadores de mutaciones en *MUTYH*<sup>10</sup>.

## Otros genes asociados a poliposis adenomatosa

- *AXIN2*. Mutaciones truncantes y variantes *missense* en el gen *AXIN2* (OMIM#604025, 608615), han sido comunicadas en cuatro familias, con fenotipos altamente heterogéneos pero con dos rasgos principales: poliposis adenomatosa y signos de displasia ectodérmica (revisado en <sup>19</sup>). *AXIN2* tiene un papel esencial en la degradación de la  $\beta$ -catenina dentro de la ruta canónica de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina (Figura 2). Aunque es, por tanto, un buen candidato a gen de susceptibilidad a la poliposis y al cáncer colorrectal, nuestro conocimiento sobre esta relación es aún limitado.
- *Spindle Assembly Checkpoint* (SAC). Una mutación intrónica en homocigosis en el gen *BUB1B* (OMIM#602860, 257300), fue descrita en un paciente joven con poliposis adenomatosa y varios adenocarcinomas digestivos, junto a rasgos dismórficos y aneuploidía variegada en mosaico<sup>20</sup>. *BUB1B*, la proteína codificada por *BUB1B*, es parte del “complejo de control mitótico” junto a las proteínas *MAD2L1*, *BUB3* y *CDC20*. Este complejo desempeña una función central en el SAC, el mecanismo que controla la adecuada segregación de los cromosomas en cada división celular. El mal funcionamiento del SAC implica la aparición de aneuploidías y de inestabilidad cromosómica. Aunque *BUB1* y *BUB3*, miembros también del SAC, han sido implicados en el desarrollo de cáncer colorrectal (revisado en <sup>21</sup>), el papel de las proteínas SAC en la aparición de poliposis y en la tumorigénesis colorrectal, está pendiente de una mejor definición.
- Mutaciones bialélicas en los mismatch repair genes (MMR). Aplicando la secuenciación de exomas en una serie de 102 individuos con poliposis adenomatosa en la que se habían descartado los principales genes, Adam *et al.* <sup>22</sup>, identificaron dos individuos heterocigotos compuestos de mutaciones germinales con pérdida de función del gen *MSH3* (OMIM#600887, 617100). Ambos pacientes mostraron poliposis adenomatosa de aparición en torno a los treinta años, junto a una serie de lesiones benignas y malignas gastrointestinales y de otros órganos. Los tumores colorrectales mostraron pérdida de expresión inmunohistoquímica de *MSH3* y alta inestabilidad de microsatélites con repeticiones de di- y tetranucleótidos.

Además de estas mutaciones en *MSH3*, pacientes con mutaciones bialélicas en otros MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2*), encuadrados dentro del síndrome denominado “Deficiencia constitucional de los genes MMR” (*Constitutional mismatch repair deficiency*, CMMRD), manifiestan un cuadro clínico severo caracterizado por la aparición a edad temprana de cáncer colorrectal, tumores cerebrales, neoplasias oncohematológicas, manchas café con leche, además de poliposis que suele presentarse en la segunda o tercera décadas de la vida <sup>1,22</sup>. Las consecuencias moleculares de las alteraciones bialélicas de los genes MMR se describen con detalle en otro capítulo de este texto.

## SÍNDROMES DE POLIPOSIS HAMARTOMATOSA

Los pólipos hamartomatosos intestinales están formados por células normales del tracto gastrointestinal pero que exhiben una arquitectura marcadamente distorsionada. Son tumores compuestos por lo general de tejido conectivo –músculo liso y lámina propia–, cubiertos por mucosa sin displasia, específica del área en la que aparece el pólipo, y epitelio intestinal. Al contrario que los adenomas se consideran lesiones con un carácter benigno, no neoplásico. Sin embargo, los pacientes con síndromes de poliposis hamartomatosa tienen un riesgo aumentado para desarrollar cáncer colorrectal. Para solventar esta aparente contradicción se ha postulado que la proliferación de las células del estroma crea un microambiente que afecta al desarrollo de las células epiteliales adyacentes y que, eventualmente, conduce al desarrollo neoplásico del epitelio<sup>23</sup>.

Los síndromes de poliposis hamartomatosa son un grupo heterogéneo de entidades de herencia autosómica dominante, siendo los más representativos el síndrome de *PTEN*-tumores hamartomatosos, la Poliposis Juvenil y el síndrome de Peutz-Jeghers.

### - Síndrome de *PTEN*-Tumores Hamartomatosos (PHTS)

El término “síndrome de *PTEN*-tumores hamartomatosos” (OMIM#158350, 158350, 605309), engloba un conjunto de entidades clínicas causadas por mutaciones germinales en el gen *PTEN*, entre las que se encuentran los síndromes de Cowden, y de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, los dos principales, la enfermedad de Lhermitte-Duclos, trastornos del espectro autista asociados a macrocefalia, y el síndrome Proteus-like. El síndrome de Cowden es el prototipo dentro del PHTS. Es un síndrome inusual, difícil de reconocer, multisistémico, caracterizado por la presencia de tumores de carácter benigno, incluidos pólipos gastrointestinales hamartomatosos, junto a predisposición para desarrollar cáncer, y que fue descrito clínicamente más de 30 años antes de identificarse las mutaciones germinales en el gen *PTEN* como causa del mismo. Por su parte el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba es una entidad también rara, que se manifiesta al nacimiento, caracterizada por macrocefalia, sobrecrecimiento, hamartomas, lipomatosis, alteraciones vasculares, retraso psicomotor, y máculas hiperpigmentadas en el pene.

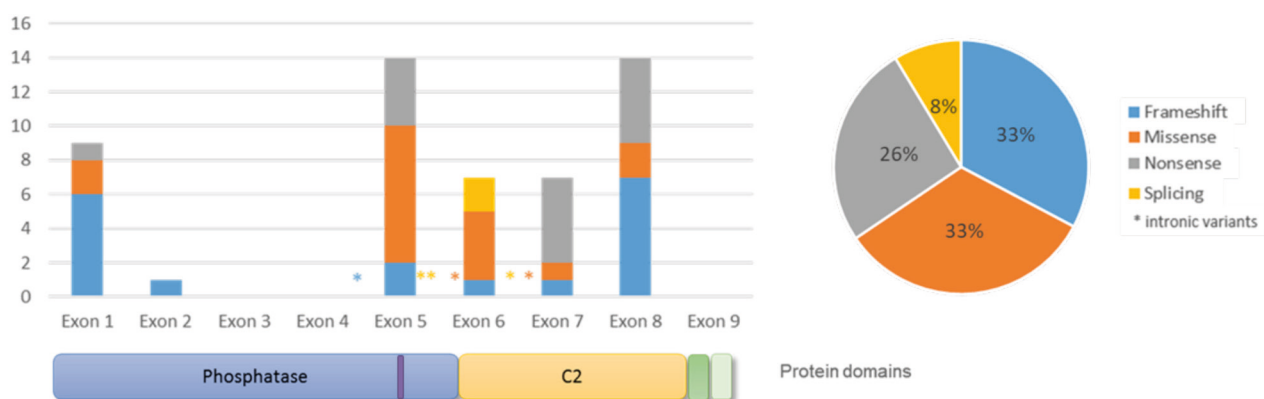
Las mutaciones en el gen *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog deleted in chromosome 10*, OMIM#601728), localizado en 10q22-23, son responsables del PHTS. Posee nueve exones que codifican una proteína de 403 aminoácidos, cuya estructura puede simplificarse en dos dominios. El dominio N-terminal responsable de la actividad fosfatasa, dentro del cual la secuencia consenso HCKAGKGR, aminoácidos 123 to 130, corresponde al centro catalítico. Y en segundo lugar, el C-terminal que contiene el dominio C2, aminoácidos 186 a 351, que posibilita la unión de *PTEN* a la membrana fosfolipídica, el dominio PDZ relevante para interacciones proteína-proteína, las secuencias PEST y otros sitios de fosforilación, importantes para la estabilidad de la proteína<sup>24</sup>.

La proteína *PTEN* se expresa ubicuamente y está implicada en varias rutas importantes, si bien en el contexto del PHTS, su papel más relevante es la inactivación de la ruta PI3K/AKT/mTOR. *PTEN* es una fosfatasa con doble especificidad de sustratos: defosforila proteínas pero también lípidos. De hecho, el principal sustrato de *PTEN* es un lípido, el fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3). PIP3 es un mensajero esencial en la activación de AKT. En condiciones normales, *PTEN* bloquea la actividad de PI3K inactivando la ruta AKT defosforilando PIP3, lo que resulta en parada del ciclo celular o apoptosis. Cuando *PTEN*

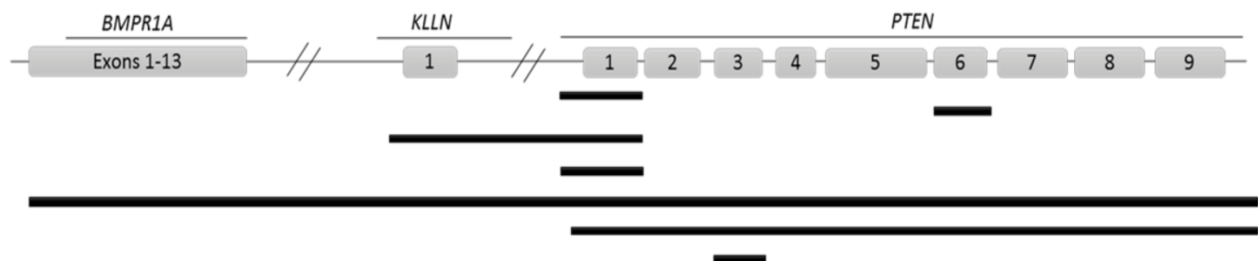
está mutado, se acumula PIP3 en la célula, se activa AKT favoreciendo el crecimiento celular y disminuyendo la apoptosis.

Mutaciones germinales se identifican en el 80-85% de los pacientes que se ajustan a los criterios clínicos del síndrome de Cowden, en el 60-65% de los casos de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y en el 10-20% de los pacientes con trastornos del espectro autista asociados a macrocefalia o con el síndrome Proteus-like. El 67% de todas las mutaciones germinales descritas en el PHTS se concentran en tres exones: 5, en el que ocurre el 40% de todas las mutaciones, 7 y 8. Son escasas en los exones 1 al 4 y excepcionales en el exón 9. En población española (Figura 5), se observa una distribución similar excepto por tasa significativamente mayor de mutaciones en el exón 1 (Dra. Laura Pena, comunicación personal).

**A**



**B**



**Figura 5.** Mutaciones en el gen PTEN en una población española. **A)** Localización y tipo de mutaciones. **B)** Extensión de las grandes deleciones del gen. (Gráfica cortesía de la Dra. Laura Pena, sobre una serie de 125 pacientes españoles con sospecha de PHTS, 59 portadores de mutación germinal en PTEN).

Además de su papel en el PHTS, alteraciones somáticas de PTEN se encuentran en multitud de tumores y, con muy alta frecuencia, en endometrio, sistema nervioso central, piel y próstata, lo que pone de relieve su importancia, y la de la vía PI3K/AKT/mTOR, en el curso de la carcinogénesis.

## - Síndrome de Poliposis Juvenil

La Poliposis Juvenil (OMIM#174900) es una entidad autosómica dominante determinada por la aparición de múltiples, más de 3-5, pólipos gastrointestinales juveniles, que reciben esta denominación por su apariencia histológica, pero cuya aparición puede ocurrir a cualquier edad. Los pólipos juveniles pueden ser indistinguibles de otros pólipos hamartomatosos. Microscópicamente

se caracterizan por una arquitectura cística, dilatación glandular llena de sustancia mucinosa, lámina propia prominente, infiltrado inflamatorio y ausencia, o mínima, proliferación del músculo liso<sup>25</sup>.

Mutaciones germinales heterocigotas en los genes *SMAD4* (OMIM#600993) y *BMPR1A* (OMIM#601299) se identifican en el 50-60% de los pacientes con Poliposis Juvenil. Ambos genes son componentes de la ruta de señalización TGF- $\beta$ /Proteína Morfogénica del Hueso (BMP), con un papel importante en el control del crecimiento del epitelio del colon, además de modular otros procesos celulares como proliferación, diferenciación o adhesión celular. *SMAD4* es un mediador intracelular habitual en la ruta TGF- $\beta$ . Por su parte, *BMPR1A* es un receptor de la superficie celular que unido al correspondiente ligando, activa las rutas de señalización para que complejos proteicos migren al núcleo con el fin de unirse directamente al ADN y regular la transcripción de sus genes diana.

Además de *SMD4* y *BMPR1A*, también se han descrito algunos casos con mutaciones en el gen *ENG* implicado a su vez en la ruta TGF- $\beta$ , si bien su papel en la Poliposis Juvenil no está por el momento bien definido. Asimismo, se han descrito grandes deleciones afectando a los genes *BMPR1A* y *PTEN* en formas severas de Poliposis Juvenil/Síndrome de Cowden<sup>26</sup>.

Establecer una clara correlación genotipo-fenotipo resulta difícil, dada la escasa frecuencia del síndrome, si bien algunos autores relacionan las mutaciones en *SMAD4* con un fenotipo más agresivo con un mayor número de pólipos, que se extienden a lo largo de todo el tracto gastrointestinal<sup>25</sup>. Por otra parte, las mutaciones en *SMAD4* también se han asociado con la aparición de rasgos del síndrome de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (OMIM#175050), caracterizado por anomalías vasculares, telangiectasias mucocutáneas y malformaciones arteriovenosas afectando al cerebro, pulmones, tracto gastrointestinal e hígado.

## - Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers (OMIM#175200) se caracteriza por la presencia de manchas hiperpigmentadas mucocutáneas, poliposis hamartomatosa a lo largo de todo el tubo intestinal, pero especialmente en intestino delgado, y alto riesgo para desarrollar diversos tipos de cáncer.

El patrón de desarrollo de los pólipos Peutz-Jeghers y los mecanismos moleculares subyacentes son desconocidos. La transformación displásica de estos pólipos es un evento altamente infrecuente. Se ha investigado el comportamiento de las células madre en el epitelio intestinal de pacientes con el síndrome. Se ha comprobado un incremento de la dinámica de estas células madre y una prolongada evolución clonal de la zona progenitora de la cripta, lo que conlleva un considerable riesgo para acumular mutaciones somáticas. Se piensa que ambos factores podrían explicar la mayor susceptibilidad para el cáncer intestinal de los pacientes con Peutz-Jeghers<sup>26</sup>.

En un porcentaje cercano al 90% de los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos del síndrome, se identifica una mutación germinal en el gen *STK11* (OMIM#602216), también conocido como *LKB1*, localizado en 19p13.3. El gen consta de diez exones, nueve de ellos codificantes, con una secuencia de 433 aminoácidos. Los codones 50 a 337 codifican el dominio quinasa. *STK11* actúa como gen supresor de tumores y los pólipos Peutz-Jeghers exhiben la clásica pérdida de heterocigosidad que resulta en pérdida total de la función del gen.

Las mutaciones del gen significan la pérdida de su actividad quinasa, son de tipo *nonsense* y *missense*, se distribuyen a lo largo de toda su secuencia, sin claros puntos calientes, y sin una correlación genotipo-fenotipo, pese a que algunos trabajos han asociado la presencia

de mutaciones truncantes con fenotipos más severos, y con una anticipación en la iniciación de los síntomas<sup>26</sup>.

STK1 es una proteína multifuncional, implicada en labores regulatorias de un amplio número de procesos celulares como el control de la parada del ciclo celular, apoptosis mediada por p53, transformación celular inducida por RAS, y señalización de la ruta Wnt. Adicionalmente, la alteración de su función en la regulación de la polaridad celular también podría contribuir a la tumorigénesis.

## SÍNDROME DE POLIPOSIS SERRADA

La poliposis serrada (OMIM#617108), previamente conocida como poliposis hiperplásica, constituye un síndrome en el que se identifican múltiples, al menos cinco, dos de ellos mayores de 1 cm, pólipos serrados en colon y recto, y un incremento del riesgo de cáncer colorrectal que podría llegar a ser superior al 50% a lo largo de la vida. Entre un 40 y un 60% de los casos tienen historia familiar pero su modelo de herencia no está del todo bien definido y se han propuesto modelos dispare, dominantes o recesivos.

En los pólipos serrados se observa el acúmulo de cambios somáticos, incluyendo las mutaciones en *BRAF*, y un alto nivel de metilación de regiones promotoras. Parece por tanto, que estos pólipos se desarrollan a través de la ruta serrada, que se diferencia de la secuencia adenoma-carcinoma tradicional por la presencia de hipermetilación de las islas CpG (fenotipo metilador o CIMP –*CpG Island Methylator Phenotype*–) en las secuencias promotoras de múltiples genes, que es su principal característica.

Mediante la secuenciación de exomas en pacientes con criterios de poliposis serrada, Gala *et al.*<sup>27</sup>, identificaron mutaciones inactivantes en *RNF43* en dos de los veinte individuos analizados. *RNF43* (OMIM#612482), es una ubiquitina ligasa E3 que inhibe la señalización de Wnt, interactuando con los receptores de la familia *Frizzled* (*FZD*, en Figura 2). En el núcleo interactúa con TCF4 silenciando su actividad transcripcional incluso en presencia de mutaciones activadoras de  $\beta$ -catenina.

Nuevas mutaciones germinales en *RNF43* han sido descritas en otras familias que se ajustaban a los criterios clínicos definidos para el Síndrome de Poliposis Serrada, y se ha demostrado conjuntamente la inactivación del alelo salvaje en pólipos de portadores, confirmando así el papel de supresor tumoral de *RNF43*<sup>28</sup>.

## SÍNDROME DE POLIPOSIS MIXTA

el Síndrome de Poliposis Mixta Hereditaria (OMIM#601228) es una entidad infrecuente, autosómica dominante, que se reconoce por la presencia conjunta de varios tipos histológicos de pólipos colorrectales (juveniles, serrados, Peutz-Jeghers, adenomas tubulares, vellosos y tubulovellosos, hamartomas, etc). Aunque por el momento no se han establecido unos robustos criterios diagnósticos, sí que parece claro que los pacientes con el síndrome muestran una elevada predisposición al cáncer colorrectal, en ausencia, aparentemente, de manifestaciones extracolónicas.

Aunque el locus del gen responsable de la enfermedad fue asignado mediante análisis de ligamiento a la región 15q13.3, la identificación del gen *GREM1* como responsable del

síndrome, no se produjo hasta pasados unos años, gracias a la utilización de *arrays* de oligonucleótidos específicamente diseñados para detectar variaciones en el número de copias en la región 15q13.3<sup>29</sup>. Jaeger *et al*<sup>29</sup>, identificaron una duplicación de 40 kb en la región reguladora 5' del gen, en familias judías Ashkenazi que compartían un mismo haplotipo, circunstancia que sugería un posible efecto fundador. Posteriormente, dos nuevas duplicaciones de *GREM1* fueron comunicadas. La primera de 16 kb en la región reguladora del gen en una familia sin origen judío Ashkenazi, con una forma atenuada de poliposis juvenil/metaplásica; y la segunda, una duplicación de 57 kb que contenía todo el gen *GREM1*, en un individuo con un cáncer colorrectal de aparición temprana y poliposis mixta (revisado en<sup>1</sup> y<sup>30</sup>). Una cuarta duplicación de *GREM1* ha sido recientemente publicada en una mujer de sesenta y tres años en seguimiento por pertenecer a una familia que cumplía los criterios de Amsterdam II<sup>30</sup>. A la paciente le resecaron un total de veinte pólipos, la mayor parte adenomas tubulares y algún hiperplásico. El estudio genético mediante un panel multigenes, demostró que la paciente era también portadora de una mutación patogénica en *BRCA1*. La duplicación que afectaba a *GREM1*, era en tándem y abarcaba 24 kb de la región reguladora 5' del gen, parcialmente solapaba con las duplicaciones previamente publicadas de 16, 40 y 57 kb, e incluía los elementos reguladores supuestamente responsables de la sobreexpresión de *GREM1*.

Las duplicaciones descritas de *GREM1* incrementan notablemente la expresión alelo específica del gen, sobreexpresión que conduce a la alteración de la ruta de la Proteína Morfogenética del Hueso (BMP), que podría ser la responsable del desarrollo de los pólipos y su transformación neoplásica. Este mecanismo de desarrollo de pólipos y de carcinogénesis colorrectal, por sobreexpresión génica, contrasta con el de condiciones como la Poliposis Adenomatosa asociada a mutaciones en *APC* o en *MUTYH*.

## RESUMEN

Aunque la identificación de un número limitado de pólipos es un hallazgo común en las exploraciones gastrointestinales rutinarias, los síndromes hereditarios polipósicos son patologías raras, que pueden llegar a representar, aproximadamente, el 1% del conjunto de cánceres colorrectales. Desde la perspectiva clínica, son entidades heterogéneas (Figura 1), aunque en su mayoría bien definidas por presentar fenotipos distintivos, sobre todo en comparación con las formas no polipósicas de cáncer colorrectal hereditario.

Un pólipo es una lesión precancerosa, que en función de su tipo histológico presenta una mayor o menor probabilidad de transformarse en cáncer. Los individuos afectados por un síndrome polipósico suelen tener entre decenas y miles de estas lesiones precancerosas, por lo que su riesgo de cáncer es elevado. En consecuencia, es necesario afinar el diagnóstico clínico, histológico y molecular para tratar de evitar la aparición del cáncer.

Los síndromes polipósicos también son genéticamente heterogéneos (Figura 1). En su etiología participan genes implicados en procesos celulares esenciales, como son la ruta de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, rutas de reparación del ADN como VER, los *mismatch repair genes*, o las polimerasas con capacidad exonucleasa, mecanismos esenciales para mantener la fidelidad en la división celular como el *Spindle Assembly Checkpoint*, o las rutas TGF- $\beta$ /BMP, o PI3K/AKT/mTOR, entre otras. No obstante, en ninguno de los síndromes conocidos se detecta la mutación causal en el 100% de los casos. Los individuos en los que no se detecta la alteración genética responsable son con mayor frecuencia, aquellos en los que la enfermedad muestra un carácter más moderado o atenuado, con un menor número de pólipos. Es posible que estos pacientes sean portadores de alteraciones genéticas indetectables con las técnicas disponibles en la actualidad, pero también es posible la existencia de nuevos genes todavía no identificados. Sin duda las nuevas tecnologías de análisis masivo contribuirán al hallazgo de nuevos genes, y a completar el conocimiento del entramado genético de la poliposis hereditaria de cara a implementar mejores medidas preventivas, tanto como terapéuticas.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Valle L. Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 809–819.
2. Hankey W, Frankel WL, Groden J. Functions of the *APC* tumor suppressor protein dependent and independent of canonical WNT signaling: implications for therapeutic targeting. *Cancer Metastasis Rev* 2018; 37:159–172.
3. Zhang L, Shay JW. Multiple roles of *APC* and its therapeutic implications in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(8). doi: 10.1093/jnci/djw332.
4. Jeong WJ, Ro EJ, Choi KY. Interaction between Wnt/ $\beta$ -catenin and RAS-ERK pathways and an anti-cancer strategy via degradations of  $\beta$ -catenin and RAS by targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *NPJ Precis Oncol* 2018; 2(1):5. doi: 10.1038/s41698-018-0049-y.
5. Talseth-Palmer BA. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hered Cancer Clin Pract* 2017; 15:5. doi: 10.1186/s13053-017-0065-x.
6. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in *APC* and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61: 153–161.
7. Rivera B, González S, Sánchez-Tomé E, Blanco I, Mercadillo F, Letón R, et al. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: a Spanish population study. *Ann Oncol* 2011; 22: 903–909.
8. Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J, Chen X, Lee JS et al. Point Mutations in Exon 1B of *APC* Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am J Hum Genet* 2016; 98: 830–842.
9. Win AK, Reece JC, Dowty JG, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, et al. Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and monoallelic mutations in *MUTYH*. *Int J Cancer* 2016; 139: 1557–1563.
10. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of *MYH* associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30: 227–232.
11. Weren RDA, Ligtenberg MJL, van Kessel AG, De Voer RM, Hoogerbrugge N, Kuiper RP. *NTHL1* and *MUTYH* polyposis syndromes: two sides of the same coin? *J Pathol* 2018; 4: 135–142.
12. Leoz ML, Carballal S, Moreira L, Ocaña T, Balaguer F. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 95–107.
13. Gómez-Fernández N, Castellví-Bel S, Fernández-Rozadilla C, Balaguer F, Muñoz J, Madrigal I, et al. Molecular analysis of the *APC* and *MUTYH* genes in Galician and Catalanian FAP families: a different spectrum of mutations? *BMC Med Genet* 2009; 10: 57.
14. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, Domingo E, Jones AM, Broderick P, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of *POLE* and *POLD1* predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet*. 2013; 45: 136–144.
15. Bellido F, Pineda M, Aiza G, Valdés-Mas R, Navarro M, Puente DA, et al. *POLE* and *POLD1* mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med* 2016; 18: 325–332.

16. Lorans M, Dow E, Macrae FA, Winship IM, Buchanan DD. Update on Hereditary Colorectal Cancer: Improving the Clinical Utility of Multigene Panel Testing. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17(2):e293-e305. doi: 10.1016/j.clcc.2018.01.001.
17. Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM, de Voer RM, Verwiel ET, Spruijt L, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet* 2015; 47: 668–671.
18. Rivera B, Castellsague E, Bah I, van Kempen LC<sup>3</sup>, Foulkes WD. Biallelic NTHL1 mutations in a woman with multiple primary tumors. *N Engl J Med* 2015; 373: 1985–1986.
19. Rivera B, Perea J, Sánchez E, Villapún M, Sánchez-Tomé E, Mercadillo F, et al. A novel AXIN2 germline variant associated with attenuated FAP without signs of oligodontia or ectodermal dysplasia. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 423–426.
20. Rio Frio T, Lavoie J, Hamel N, Geyer FC, Kushner YB, Novak DJ, et al. Homozygous BUB1B mutation and susceptibility to gastrointestinal neoplasia. *N Engl J Med* 2010; 363: 2628–2637.
21. Mur P, De Voer RM, Olivera-Salguero R, Rodríguez-Perales S, Pons T, Setién F, et al. Germline mutations in the spindle assembly checkpoint genes BUB1 and BUB3 are infrequent in familial colorectal cancer and polyposis. *Mol Cancer* 2018;17(1):23. doi: 10.1186/s12943-018-0762-8.
22. Adam R, Spier I, Zhao B, Kloth M, Marquez J, Hinrichsen I, et al. Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. *Am J Hum Genet* 2016; 99: 337–351.
23. Kinzler KW, Vogelstein B. Landscaping the cancer terrain. *Science* 1998; 280: 1036–1037.
24. Chalhoub N, Baker SJ. PTEN and the PI3-Kinase Pathway in Cancer. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 127–150.
25. Kanth P, Grimmett J, Champine M, Burt R, Samadder NJ. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:1509–1525.
26. Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJA, Giardiello FM, de Leng WWJ, Montgomery EA. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology* 2018; 50: 49–59.
27. Gala MK, Mizukami Y, Le LP, Moriichi K, Austin T, Yamamoto, et al. Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. *Gastroenterology* 2014; 146: 520–529.
28. Yan HH, Lai JCW, Ho SL, Leung WK, Law WL, Lee JFY, et al. RNF43 germline and somatic mutation in serrated neoplasia pathway and its association with BRAF mutation. *Gut* 2017; 66: 1645–1656.
29. Jaeger E, Leedham S, Lewis A, Segditsas S, Becker M, Cuadrado PR, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist *GREM1*. *Nat Genet* 2012; 44: 699–703.
30. McKenna DB, Van Den Akker J, Zhou AY, Ryan L, Leon A, O'Connor R, et al. Identification of a novel *GREM1* duplication in a patient with multiple colon polyps. *Fam Cancer* 2018; doi: 10.1007/s10689-018-0090-6.

An abstract graphic design featuring a complex network of orange and white lines on a dark grey background, resembling a circuit board or a neural network. The lines are interconnected and form a dense, branching structure that fills the right side of the page. The text is positioned on the left side, with a horizontal orange line extending from the end of the word 'MÓDULO' across the page.

## MÓDULO III

# SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER.

# ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS SÍNDROMES POLIPÓSICOS ADENOMATOSOS

**Dra. Begoña Graña Suárez**

Servicio de Oncología Médica Unidad de Cáncer Familiar  
Complejo Hospitalario Universitario  
A Coruña (CHUAC-SERGAS)  
E-mail: [begona.grana.suarez@sergas.es](mailto:begona.grana.suarez@sergas.es)

## 1.- INTRODUCCIÓN

Los síndromes polipósicos hereditarios son entidades poco frecuentes, genética y clínicamente heterogéneas.

Las guías NCCN<sup>1</sup> indican que cualquier individuo con las características reseñadas a continuación, precisa una valoración de riesgo para descartar que pueda padecer un síndrome polipósico:

- > 10 pólipos adenomatosos, o
- ≥ 2 pólipos hamartomatosos, o
- ≥ 5 pólipos serrados en el colon proximal, o
- ≥ 1 familiar afecto de poliposis.

La presencia de >10 pólipos adenomatosos puede ser causado por la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), la Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA) o la Poliposis por mutaciones bialélicas en el gen MUTYH (PAM).

## 2.- POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF): CLÁSICA Y ATENUADA

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF, OMIM#175100) es la poliposis más importante. Representa cerca del 1% de todos los cánceres colorrectales y se diagnostica un caso cada 10,000-30,000 individuos. Supone menos de un 0,5% de todos los cánceres colorrectales pero es importante dado que los individuos afectados tienen un riesgo de prácticamente el 100% de padecer cáncer colorrectal (CCR).

La PAF clásica se caracteriza por la presencia de cientos o miles de adenomas a lo largo de todo el colon desde la adolescencia. Existe una variante atenuada de la enfermedad (PAFA) con manifestaciones más leves, una aparición más tardía de los pólipos y, por lo general, con un número de adenomas inferior a 100.<sup>2</sup>

Si no se recibe tratamiento, los pólipos suelen desarrollarse en la segunda y tercera década de la vida, a los 15 años el 50% de los pacientes presentan pólipos, y a los 35 años más de un 95%. Es por ello que se considera que, dado que la penetrancia es cercana al 100%, si un paciente no ha desarrollado pólipos antes de los 40 años es muy improbable que padezca PAF.<sup>3</sup>

Hasta un 30% de los afectados de PAF o PAFA no tienen historia familiar de poliposis y se consideran casos *de novo*.<sup>4</sup> Mutaciones en el gen supresor *APC* explican un elevado porcentaje de los casos de PAF, identificando mutación hasta en un 80% de las PAF clásica y hasta un 30% de la PAFA.<sup>5</sup> La variabilidad fenotípica PAF es muy elevada, incluso dentro de una misma familia y en personas que presentan la misma alteración genética del gen *APC*.

### Características Clínicas: PAF vs. PAFA

El diagnóstico clínico de PAF clásica se establece al demostrar más de 100 pólipos adenomatosos en el intestino grueso con un riesgo acumulado de padecer CCR del 100% a los 40 años de edad en aquellos pacientes que no realizan ningún tipo de seguimiento o tratamiento. Además, pueden aparecer manifestaciones extracolónicas que incluyen: pólipos del fundus gástrico y duodeno (presentes hasta en un 50% de individuos con PAF, con un riesgo de malignidad de los pólipos duodenales de hasta un 12%, cientos de veces aumentado con respecto al riesgo de la población general),<sup>6</sup> osteomas, anomalías dentales, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR), tumores desmoides (hasta en el 10-30% de los individuos con PAF, aproximadamente el 65% de los tumores desmoides se localizan en la pared/ cavidad abdominal), y cánceres como el duodenal (4-12%), hepatoblastoma (1-2%, generalmente antes de los 5 años), de tiroides (<2%), páncreas (<2%) y gástrico (<1%).<sup>7</sup>

**Tabla 1 Riesgo acumulado de padecer manifestaciones extracolónicas en la Poliposis Adenomatosa Familiar Clásica<sup>7,11</sup>**

Manifestacion	Riesgo Población General	Riesgo en PAF	Edad de aparición
<b>Pólipos gastroduodenales</b>			
Adenoma gastroduodenal	<1%	50%	25 años
Cáncer gástrico	<1%	<1%	50
Carcinoma duodenal o periampular	<1%	4-12%	45
<b>Osteoma</b>	<1%	14-90%	
<b>Tumores desmoides</b>	<1%	10-30%	
<b>Cáncer de Tiroides</b>	<1%	<2%	25-35
<b>Cáncer de Pancreas</b>	1.5%	<2%	50
<b>Hepatoblastoma</b>	<1%	1-2%	<5
<b>Tumor cerebral</b>	<1%	1-2%	15-21
<b>Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina(HCEPR)</b>	<1%	>50%	

La PAF atenuada (PAFA) Se caracteriza por la presencia de un número menor de pólipos (< 100, media 30 pólipos), localizados a nivel del colon proximal. El riesgo acumulado de CCR se estima en un 70% a los 80 años. La media de edad de CCR en los individuos con PAFA es de 50-55 años, 10-15 años más tarde que en la PAF clásica La PAFA también incluye manifestaciones extracolónicas: pólipos y cáncer del tracto digestivo superior, cáncer de tiroides y otras, mientras que son raros tanto los tumores desmoides como la HCEPR.

Otras variantes:

Síndrome de Gardner: Se caracteriza por PAF clásica más osteomas y tumores de partes blandas (quistes epidérmicos, fibromas y tumores desmoides).

Síndrome de Turcot: este síndrome asocia a pólipos en el colon y tumores del SNC (meduloblastomas y gliomas)

### **Diagnóstico PAF:**

Un individuo con más de 100 pólipos adenomatosos cumple criterios clínicos de PAF, se identifique o no una mutación deletérea en línea germinal. El diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar, se debe sospechar en un paciente que presente más de 10 pólipos adenomatosos evidenciados a lo largo de la vida con o sin manifestaciones extracolónicas de la enfermedad.

Previo un asesoramiento genético adecuado y una meticulosa revisión de los antecedentes personales y familiares, así como la verificación histológica de la histología adenomatosa de

los pólipos en el individuo afecto, se le debe ofrecer un estudio genético en línea germinal que incluya los genes *APC* y *MUTYH* (este último responsable de la Poliposis Asociada a *MUTYH*, que tal y como veremos se solapa con la PAF) a cualquier individuo que presente 20 o más pólipos acumulados a lo largo de la vida, valorando de manera individualizada realizar el estudio genético en aquellas personas que tengan entre 10-20 adenomas.<sup>1</sup> Además, actualmente se pueden utilizar paneles multigenes que incluye el estudio de múltiples genes implicados en cáncer hereditario. Se debe señalar, que a mayor número de genes estudiados, mayor es la probabilidad de resultados no informativos por el hallazgo de mutaciones de significado incierto (VUS).<sup>8</sup>

Si se identifica una mutación deletérea en *APC* en un individuo, se debe ofrecer estudiar esta mutación en todos los familiares en riesgo de ser portadores. La edad razonable para realizar el estudio genético de una mutación germinal en *APC* previamente identificada en una familia, está entre los 10- 12 años, previo al inicio de las colonoscopias/sigmoidoscopias de cribado. El estudio genético se puede realizar a niños más pequeños si hay antecedentes de hepatoblastoma en la familia.<sup>9</sup> Las pruebas genéticas prenatales y/o de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) pueden ser una opción a considerar en familias seleccionadas.<sup>10</sup>

### **Seguimiento de los individuos afectados de PAF/portadores de mutación en *APC* asintomáticos** <sup>1,11,12</sup> [Tabla3]

- Colon: sigmoidoscopia (o colonoscopia): desde los 10-12 años, cada 1-2 años. Se realizará colonoscopia completa anualmente desde el momento en el que se detectan pólipos. Los adenomas se tratan endoscópicamente hasta que no se puedan controlar y precisen cirugía
- Gastroduodenal: gastroduodenoscopia completa (que incluya la visualización de la ampolla de Vater) desde los 25 años, repetida cada 1-5 años según la severidad de los adenomas según la clasificación de Spigelman (Tabla2).
- Tiroides: exploración tiroidea anual desde la adolescencia. Se puede considerar además ecografía tiroidea anual
- Tumores Desmoides abdominales: palpación abdominal anual. (La guía NCCN<sup>1</sup> recomienda realizar una RMN o TC abdomen cada 1-3 años después de la colectomía, y luego a intervalos de 5-10 años si hay antecedentes familiares de tumores desmoides o si se sugieren síntomas abdominales).
- Hepatoblastoma: no hay recomendaciones estándar. Se puede considerar realizar cribado mediante ecografía hepática y medición del marcador alfa-feto-proteína hasta los 5 años de edad.
- Tumores del sistema nervioso central y páncreas: no existe recomendaciones de cribado actualmente para estos tumores en afectados de PAF.

**Tabla 2 Clasificación de Spigelman para pólipos gastroduodenales.**

Estadificación de Spigelman		
Estadio	Puntos	Seguimiento
0 (Ningún polipo)	0	Cada 4 años
I (mínimos <4, <4mm)	≤4	2-3
II(medio <12, <4mm)	5-6	1-3
III (moderado >20,>1cm)	7-8	6-12 meses
IV(densos displasia de alto grado)	9-12	Evaluación quirúrgica/mucosectomía completa o duodectomía Whipple si esta afectada la papila duodenal vigilancia cada 3-6 meses

**Tabla 3 Tratamiento de las manifestaciones de los individuos afectados de PAF<sup>1,11,12</sup>**

Colon: se considera la cirugía mediante colectomía, ante la presencia de múltiples adenomas que no puedan ser controlados endoscópicamente. La cirugía se intenta realizar a partir de la segunda década de la vida si el manejo endoscópico es suficientemente seguro en niños e individuos jóvenes.

Los tipos de cirugía posible de más a menos conservadora son: colectomía total con anastomosis ileorrectal, proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis anal, y proctocolectomía con ileostomía permanente. Se requiere vigilancia del recto (cada 6-12 meses) si no se extirpa y, en caso contrario, del reservorio ileal (cada 1-3 años, en función de la presencia o no de pólipos). En caso de ileostomía también se debe vigilar e inspeccionar el estoma ante el riesgo de presentar pólipos en la zona.

Otras manifestaciones:

- Pólipos y cáncer de intestino delgado: en caso de severa poliposis o displasia de alto grado (estadio IV Spiegelman) se puede llegar a requerir una duodenopancreatectomía cefálica (técnica de Whipple)
- Osteomas: se extirpan habitualmente por cuestión estéticas o si causan compresión de estructuras adyacentes.
- Tumores desmoides: los tumores desmoides, junto con el cáncer de duodeno, son una de las dos principales causas de mortalidad en los pacientes con PAF colectomizados. El manejo de estos tumores desmoides es complejo y supone un reto clínico importante. El tratamiento debe ser multidisciplinar pudiendo valorarse tratamiento médico con AINE, antiestrógenos, quimioterapia o radioterapia y cirugía en casos seleccionados, aunque esta última ofrece alta probabilidad de recurrencia de la lesión.

### **Quimiopprofilaxis en individuos afectados de PAF:**

La quimioprevención se contempla para facilitar el manejo del recto en cirugías conservadora dado que se conoce que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y aspirina reducen el riesgo de recurrencia de pólipos adenomatosos de colon en la población general sin embargo, dado el aumento de riesgo cardiovascular descrito con los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), no se recomienda su uso rutinario en la población general.<sup>13</sup>



En pacientes afectados de PAF y PAFA el uso de sulindac o aspirina no ha demostrado eficacia en prevención de desarrollo de adenomas en pacientes no operados.<sup>14</sup> Se disponen de resultados prometedores de un ensayo realizado en 92 pacientes tratados con la combinación de sulindac y erlotinib durante 6 meses en la reducción de la presencia de pólipos duodenales, pero los resultados iniciales están pendientes de confirmación en un estudio mayor dada las toxicidades de la combinación.<sup>15</sup> Un ensayo realizado con el ácido graso eicosapentaenoico (ácido graso polinsaturado omega-3) ha demostrado eficacia prometedora en la reducción de pólipos en pacientes afectados de PAF.<sup>16</sup>

El uso prolongado de sulindac parece ser efectivo para la regresión de pólipos y prevenir recurrencias de pólipos adenomatosos de alto grado en el segmento de recto remanente en pacientes operados y es el fármaco con mayor evidencia sobre la regresión de los pólipos tras la cirugía,<sup>17</sup> sin embargo se desconoce si la disminución en el número de pólipos disminuye el riesgo de cáncer rectal.

**Tabla 3: Seguimiento de los individuos afectados de PAF / PAFA / PAM** <sup>1,11,12</sup>

PAF CLASICA	PAF ATENUADA/PA asociada <i>MUTYH</i>
<b>Colon y recto</b>	<b>Colon y recto</b>
Colon: sigmoidoscopia o colonoscopia, desde los 10-12 años, cada 1-2 años. Se realizará colonoscopia completa anualmente desde el momento en el que se detectan pólipos	Colonoscopia completa cada 1-2 años, en mayores de 20 años
<b>Cirugía colorrectal</b>	
Indicación absoluta: diagnóstico de CCR o elevada sospecha Indicaciones relativas: adenomas múltiples >6 mm, aumento del número de adenomas , incapacidad para realizar un adecuado seguimiento endoscópico Los tipos de cirugía posible son: colectomía total con anastomosis ileorrectal, proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis anal, y proctocolectomía con ileostomía permanente. Se requiere vigilancia del recto (cada 6 - 12 meses) si no se extirpa y, en caso contrario, del reservorio ileal (cada 1 - 3 años, en función de la presencia o no de pólipos	Indicación absoluta: diagnóstico de CCR o elevada sospecha Indicaciones relativas: adenomas múltiples >6 mm, aumento del número de adenomas , incapacidad para realizar un adecuado seguimiento endoscópico Los tipos de cirugía posible son: colectomía total con anastomosis ileorrectal, proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis anal, y proctocolectomía con ileostomía permanente. Se requiere vigilancia del recto (cada 6 - 12 meses) si no se extirpa y, en caso contrario, del reservorio ileal (cada 1 - 3 años, en función de la presencia o no de pólipos
<b>Duodeno</b>	
Gastroduodenoscopia completa que incluya la visualización de la ampolla de Vater, desde los 25 años, repetida cada 1 - 5 años en función de la severidad de los adenomas según la clasificación de Spigelman.	Gastroduodenoscopia completa que incluya la visualización de la ampolla de Vater, desde los 30 - 35 años, cada 3 - 5 años. Aunque la frecuencia depende la severidad de los adenomas según la clasificación de Spigelman.
<b>Tiroides</b>	
Exploración tiroidea anual, desde la adolescencia. Se puede considerar la realización de una ecografía tiroidea anual.	Se puede realizar exploración tiroidea anual desde la adolescencia. Se puede considerar la realización de una ecografía tiroidea anual.
<b>Tumores desmoides abdominales</b>	
RM o TC abdominal cada 1 - 3 años, después de la colectomía a intervalos de 5 - 10 años, si hay antecedentes familiares de tumores desmoides, o si se sugieren síntomas abdominales.	
<b>Hepatoblastoma</b>	
No hay recomendaciones En casos de alto riesgo, se puede considerar realizar cribado mediante la determinación del marcador tumoral alfa•fetoproteína y ecografía hepática, hasta los 5-7 años.	

### 3.- POLIPOSIS ASOCIADA A MUTYH (PAM)

Las mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH* son responsables de la Poliposis Asociada a *MUTYH* (MAP, OMIM#604933), una entidad autosómica recesiva (caracterizada por poliposis adenomatosa con un número de polipos por lo general inferior a 100 y un alto riesgo de cáncer colorrectal a una edad superior a la PAF clásica (alrededor de los cincuenta años). Aunque el tipo de pólipos más frecuente son los adenomatosos, también pueden aparecer pólipos hiperplásicos, aserrados y mixtos. Además, los adenomas duodenales se diagnostican entre el 17-25% de los pacientes con PAM y el riesgo a lo largo de la vida de padecer un cáncer duodenal es de un 4% .<sup>1,18</sup> El gen *MUTYH* es miembro de la ruta de reparación BER y fue identificado como responsable de la poliposis adenomatosa en el año 2002, en una familia en la que se observó una alta frecuencia de transversiones G:C→T:A en el ADN tumoral . La ruta BER es un mecanismo de reparación del ADN de cadena sencilla que detecta y corrige bases alteradas como consecuencia de daño oxidativo

#### Diagnóstico:

La PAM se debe sospechar en individuos que presentan menos de 100 adenomas siguiendo un patrón de herencia recesivo. El diagnóstico de PAM se confirma por la presencia de mutaciones bialélicas del gen *MUTYH* en individuos afectados de poliposis. La frecuencia de mutaciones varía sustancialmente entre distintos grupos étnicos. En población caucásica, las variantes Y165C y G382D, que reducen sustancialmente la función proteica, representan el 80% del total de mutaciones .<sup>19</sup>

La frecuencia de portadores heterocigotos de una de las mutaciones recurrentes en población general varía entre el 0,3 y el 2%. Hay controversia en el riesgo de padecer cáncer en portadores heterocigotos del gen *MUTYH*, estimando que pueden tener más riesgo de padecer CCR que la población general especialmente si hay antecedentes de CRC en la familia, sin que se haya demostrado que éste se diagnostique a una edad precoz .<sup>20</sup>

#### Manejo de los individuos afectados de PAM <sup>1,11,12</sup>(Tabla3)

Colon: colonoscopia completa: cada 1-2 años desde los 21 años (aunque algunos autores sugieren empezar antes), incluyendo polipectomía si se detectan pólipos. Colectomía subtotal o proctocolectomía: en caso de que los pólipos adenomatosos no se puedan manejar endoscópicamente.

Duodeno: gastroduodenoscopia completa que incluya la visualización de la ampolla de Vater, desde los 30 - 35 años, cada 3 - 5 años. Aunque la frecuencia depende la severidad de los adenomas según la clasificación de Spigelman..

En relación con los portadores sanos heterocigotos de mutación en *MUTYH* , actualmente no hay guías consensuadas de seguimiento, y se recomienda con un bajo nivel de evidencia, realizar colonoscopia desde los 40 años de edad cada 5 años.<sup>1</sup>

## 4.- OTROS SÍNDROMES DE POLIPOSIS ADENOMATOSA

La utilización de paneles que incluyan múltiples genes<sup>21</sup> pueden permitir identificar mutaciones en línea germinal en genes tales como *POLE* (OMIM#174762), *POLD1* (OMIM#174761), *AXIN2* (OMIM#604025) mutaciones bialélicas en *NTHL1* (OMIM#602656) o *MSH3*(OMIM#600887) entre otros, que han sido identificados en individuos con más de diez adenomas, y en los que se habían descartado alteraciones en otros genes de predisposición al cáncer colorrectal como *APC* y *MUTYH*.

Actualmente se dispone de poca información sobre las poliposis adenomatosas asociadas a estos nuevos genes por lo que las recomendaciones de seguimiento tienen escasa evidencia. Las guías NCCN<sup>1</sup> recomiendan iniciar la realización de colonoscopia desde los 25-30 años y repetirla cada 2-3 años, aumentando la frecuencia de exploraciones ante la presencia de pólipos y valorando cirugía cuando el número de pólipos no es manejable mediante endoscopia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2018. [Internet]. 2018. Accesible en [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#genetics\\_colon](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#genetics_colon)
2. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008 May;57(5):704-13. doi: 10.1136/gut.2007.136127. Epub 2008 Jan 14.
3. Campbell W. J., Spence RA, Parks TG. Familial adenomatous polyposis. *Br.J Surg*. 1994;81:1722-1733.
4. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, Mangold E, Pagenstecher C, Propping P, et al. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur J Hum Genet*. 2004 Jan;12(1):52-8.
5. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, Cook EF, Dewanwala A, Burbidge LA, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA*. 2012 Aug 1;308(5):485-492.
6. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut*. 2002 May;50(5):636-41.
7. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, Enting RH, de Vries J, Kleibeuker JH, et al.. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol*.2008;15:2439-50.
8. Maga T, Balay L, Jung B. Advantages and Some Remaining Challenges in Hereditary Gastrointestinal Cancer Panel Testing. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017 May 11;8(5):e92.
9. Trobaugh-Lotrario AD, López-Terrada D, Li P, Feusner JH. Hepatoblastoma in patients with molecularly proven familial adenomatous polyposis: Clinical characteristics and rationale for surveillance screening. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Aug;65(8):e27103.
- 10 Kastrinos F, Stoffel EM, Balmaña J, Syngal S. Attitudes toward prenatal genetic testing in patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jun;102(6):1284-90.
11. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes.*Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):223-62; quiz 263.
12. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB; American Society of Clinical Oncology; European Society of Clinical Oncology. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 10;33(2):209-17.
13. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention.. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1071-80.

14. 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 Apr 4;346(14):1054-9.
15. Samadder NJ, Neklason DW, Boucher KM, Byrne KR, Kanth P, Samowitz W, et al. Effect of Sulindac and Erlotinib vs Placebo on Duodenal Neoplasia in Familial Adenomatous Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Mar 22-29;315(12):1266-75.
16. West NJ, Clark SK, Phillips RK, Hutchinson JM, Leicester RJ, Belluzzi A, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2010 Jul;59(7):918-25.
- 17 Cruz-Correa M, Hylind LM, Romans KE, Booker SV, Giardiello FM. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology.* 2002 Mar;122(3):641-5.
18. Kantor M, Sobrado J, Patel S, Eiseler S, Ochner C. Hereditary Colorectal Tumors: A Literature Review on MUTYH-Associated Polyposis. *Gastroenterol Res Pract.*;2017:8693182.
19. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet.* 2002 Feb;30(2):227-32.
20. Win AK, Dowty JG, Cleary SP, Kim H, Buchanan DD, Young JP, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology.* 2014 May;146(5):1208-11.e1-5.
21. Lorans M, Dow E, Macrae FA, Winship IM, Buchanan DD. Update on Hereditary Colorectal Cancer: Improving the Clinical Utility of Multigene Panel Testing. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17(2):e293-e305. doi: 10.1016/j.clcc.2018.01.001.

An abstract graphic of a circuit board pattern in orange and white lines on a dark grey background. The lines form a complex, branching structure that resembles a tree or a neural network, with many small circular nodes at the ends of the lines.

## MÓDULO III

---

# SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER.

# ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS SÍNDROMES POLIPÓSICOS HAMARTOMATOSOS

**Raquel Serrano Blanch**

UGC de Oncología Médica. FEA Oncología Médica.

H. U. Reina Sofía (Córdoba).

E-mail: [rsblanch@hotmail.com](mailto:rsblanch@hotmail.com)

## INTRODUCCIÓN

Existen diversas formas de clasificar las poliposis: según el número de pólipos, su histología, genética, forma y momento de presentación.

Las poliposis hamartomatosas cursan con la aparición de pólipos que generalmente son de aspecto no neoplásico, y con escasa frecuencia malignizan o aparecen signos de displasia.

Dentro de las poliposis hamartomatosas más frecuentes se encuentran la poliposis juvenil, el síndrome de Cowden, el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la esclerosis tuberosa y la ganglioneuromatosis intestinal.



**Tabla 1: Principales síndromes que cursan con pólipos hamartomatosos.**

Síndrome	Gen causante	Histología	Herencia
Poliposis juvenil	SMAD4, BMPR1A	Hamartoma	AD
S Cowden	PTEN (10q23.31)	Hamartoma	AD
S Bannayan-Riley-Ruvalcaba	PTEN (10q23.31)	Hamartoma	AD
S Peutz-Jeghers	STK11/LKB1 (19p13.3)	Hamartoma	AD
Esclerosis Tuberosa	TSC1(9q34) y TSC2 (16p13)	Hamartoma	AD
Ganglioneuromatosis intestinal	Asociada a RET, NF1	Hamartoma	-

AD: autosómico dominante.

## POLIPOSIS JUVENIL

Tiene una incidencia muy baja (1-1,5 casos/100.000 habitantes), aunque es el síndrome de poliposis hamartomatosa más frecuente. Existen dos formas de presentación la esporádica y la familiar, ambas con patrón de herencia autosómico dominante y con una penetrancia variable.

### Criterios Diagnósticos

Las características para establecer el diagnóstico son<sup>1</sup>:

- 3 ó más pólipos juveniles colorrectales
- Pólipos juveniles en el tracto gastrointestinal
- Historia familiar de poliposis juvenil

El diagnóstico suele ser entre el final de la infancia y comienzo de adolescencia con una edad media de 18 años.

### Clínica

La presentación más habitual es la rectorragia, aunque pueden aparecer dolor abdominal, retraso en el crecimiento, anemia o hipoalbuminemia entre otros. Anomalías congénitas aparecen en el 15% de casos, siendo las más frecuentes la malrotación intestinal, las alteraciones genitourinarias y los defectos cardíacos.

Según la presentación clínica podemos destacar 3 grupos fenotípicos:

1. Pólipos juvenil de la infancia.
2. Pólipos juvenil colónica.
3. Pólipos juvenil generalizada.

La mas grave y de peor pronóstico es la de la infancia, ya que aparece de forma precoz, suele cursar con diarrea sanguinolenta, enteropatía pierde proteínas, anemia, edemas y complicaciones como invaginación intestinal. Las otras dos formas (juvenil colónica y juvenil generalizada), aparecen en la 1ª-2ª década de la vida.

Desde el punto de vista histopatológico, se caracteriza por la aparición de numerosos pólipos (entre 50 y 200), de tamaño variable (pocos milímetros a pocos centímetros), rodeados de

mucosa normal y distribuidos por todo el colón e incluso en ocasiones pueden aparecer también en estómago e intestino delgado, aunque la mayoría son de localización rectosigmoidea, a diferencia del Síndrome de Peutz-Jeghers que se localizan más frecuentemente en intestino delgado. La característica principal de estos pólipos es la presencia de edema e inflamación en el estroma de la lámina propia. Los elementos epiteliales suelen ser quísticos y estas dilataciones quísticas de las glándulas se consideran patognomónicas.

## Diagnóstico Genético

Un 50% de pacientes presentan mutaciones en los genes *SMAD4* (18q21) y *BMPR1A* (10q21-22) y un 25% de pacientes no tienen historia familiar.

La degeneración maligna de los pólipos del tracto gastrointestinal es elevado (entre el 20-70%) y aumenta con la edad, por ello es necesario e importante realizar el estudio genético para poder establecer el pronóstico.

Si en la familia se conoce una mutación en *SMAD4*, podría realizarse el estudio genético en los primeros 6 meses de vida, debido al riesgo de hemorragia telangiectásica hereditaria<sup>2</sup>.

## Riesgo y Medidas de reducción de Riesgo

El riesgo a lo largo de la vida para cáncer de colon es del 40-50%, con una edad media al diagnóstico de 34 años; para el cáncer de estómago el riesgo es del 21%<sup>1</sup>.

Debido al riesgo alto de cáncer que existe en la Poliposis Juvenil y la anemia que presentan estos pacientes por sangrado, se recomienda seguimiento mediante colonoscopia y gastroduodenoscopia.

Aquellos niños que presenten un número escaso de pólipos, pueden ser tratados mediante polipectomía endoscópica; sin embargo, si existe un alto grado de displasia o el número de pólipos es muy alto, lo que no permite la resección completa de los mismos, se debería plantear una colectomía total con anastomosis ileorrectal o una proctocolectomía total con anastomosis ileoanal siempre con seguimiento del segmento colónico residual. Algunos autores recomiendan la colectomía profiláctica a los 20 años<sup>3</sup>. En caso de pólipos en tramo alto se debe intentar la resección endoscópica y en caso de no existir esta posibilidad, valorar la cirugía.

Se debe realizar tanto en el probando como en los familiares de primer grado<sup>1</sup>:

Colonoscopia desde los 15 años cada 2-3 años (anual si se encuentran pólipos) y

Gastroduodenoscopia y tránsito baritado o cápsula endoscópica a partir de los 15 años cada 2-3 años (anual si se encuentran pólipos).

## POLIPOSIS HAMARTOMATOSAS ASOCIADAS A PTEN

### 1. SÍNDROME DE COWDEN

También conocido como síndrome de hamartomas múltiples que pueden afectar diferentes zonas del cuerpo. Es una entidad poco frecuente de herencia autosómico dominante y penetrancia cercana al 90%. Se presenta más frecuentemente en mujeres de raza caucásica aunque también puede aparecer en hombres y se diagnostica en la tercera década de la vida. Se ha estimado la incidencia es 1 de cada 200.000, aunque debido a que la enfermedad tiene un fenotipo variable, pudiera estar infraestimada.

Se caracteriza por la aparición de hamartomas múltiples en diferentes órganos, lesiones mucocutáneas y alto riesgo de tumores benignos y/o malignos del tracto gastrointestinal, tiroides, mama, endometrio y sistema nervioso central.

Existen manifestaciones extraintestinales como queratosis acra, triquilemomas faciales, pápulas o papilomas, fibromas orales, lipomas, macrocefalia y la enfermedad de Lhermitte-Duclos (gangliocitoma cerebeloso displásico).

### Criterios Diagnósticos

En la última actualización de las guías NCCN del 2018 se describen los criterios a tener en cuenta para el diagnóstico de esta enfermedad (Tabla 2)<sup>4</sup>.

**Tabla 2: Criterios diagnósticos del síndrome de Cowden.**

<b>CRITERIOS MAYORES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer de mama</li> <li>Cáncer de tiroides no medular</li> <li>Cáncer de endometrio (epitelial)</li> <li>Hamartomas Gastrointestinales (incluyen ganglioneuromas, excluyen pólipos hiperplásicos)</li> <li>Enfermedad Lhermitte-Duclos (adulto)</li> <li>Macrocefalia (circunferencia occipito-frontal en percentil <math>\geq 97</math>: 58 cm para mujeres y 60 cm para hombres)</li> <li>Pigmentación macular del pene</li> <li>Lesiones mucocutáneas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Triquilemomas (<math>\geq 3</math>, uno al menos biopsiado),</li> <li>Queratosis Acral (<math>\geq 3</math> queratosis palmoplantar ó pápulas hiperqueratósicas acrales)</li> </ul> </li> <li>3 ó mas neuromas mucocutáneos</li> <li>3 ó mas papilomas orales (principalmente en lengua o encías)</li> </ul>
<b>CRITERIOS MENORES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Autismo</li> <li>Retraso mental (CI <math>&lt; 75</math>)</li> <li>Cáncer Colorrectal</li> <li>Cáncer Renal</li> <li>Cáncer de Tiroides papilar o folicular, adenomas o bocio multinodular</li> <li>Acantosis Esofágica (<math>\geq 3</math>)</li> <li>Lipomas (<math>\geq 3</math>) y lipomatosis Testicular</li> <li>Anomalías Vasculares (incluyendo intracraneales)</li> <li>Malformaciones genitourinarias</li> <li>Fibromas</li> </ul>
<b>Para el diagnóstico se requiere que se cumpla al menos una de las siguientes:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutación en PTEN en la familia</li> <li>Enfermedad Lhermitte en el adulto</li> <li>Trastorno de espectro autista y macrocefalia</li> <li>2 ó más triquilemomas confirmados por biopsia</li> <li>2 ó más criterios mayores (uno de ellos macrocefalia)</li> <li>Tres criterios mayores sin macrocefalia</li> <li>1 Criterio mayor y al menos 3 ó mas menores</li> <li>4 Criterios menores</li> </ul>

## Diagnóstico Genético

Se ha descrito que un 30-35% de las familias con diagnóstico clínico de este síndrome, son portadores de una mutación en el gen *PTEN* localizado en el cromosoma 10q23.2.

Este gen supresor codifica una fosfatasa que es un regulador negativo de la vía PI3K-AKT-MTOR e interviene en el control del ciclo celular y apoptosis<sup>5</sup>.

## Riesgo

En mujeres con síndrome de Cowden, la enfermedad mamaria puede manifestarse como patología benigna (67%), riesgo de cáncer de mama hasta más del 80% según algunas publicaciones que puede ser bilateral, con una edad media de aparición de 38-46 años, y es la causa más importante de muerte. Se han descritos casos anecdóticos de cáncer de mama en el varón<sup>6</sup>.

La patología tiroidea se puede manifestar como bocio multinodular, nódulos adenomatosos y adenomas foliculares en más del 75% de casos. El riesgo de cáncer de tiroides es del 3-10% (fundamentalmente folicular, raramente papilar y nunca medular).

La fibrosis uterina benigna es frecuente y el riesgo para cáncer de endometrio parece que puede llegar al 28% según estudios recientes<sup>7</sup>.

Los pólipos gastrointestinales aparecen en el 93% de portadores con un aumento del riesgo de cáncer de colon del 16%. El 50% de pacientes tiene pólipos hiperplásicos, adenomatosos, hamartomatosos, ganglioneuromatosos e inflamatorios, con una edad media de aparición a los 46 años.

Por último hay un aumento de riesgo de cáncer renal del 15-33%.

El riesgo de tumores bilaterales y multifocales también es mayor.

## Medidas de reducción de riesgo<sup>3</sup>:

- Seguimiento
- Exploración física anual desde los 18 años (ó 5 años antes del caso más joven diagnosticado de cáncer en la familia).
- Examen dermatológico anual.
- Colonoscopia a partir de los 35 años (ó 5 años antes del caso más joven diagnosticado de cáncer en la familia) y después cada 5 años, siempre que no se detecten pólipos o aparezca clínica.
- Cribado de cáncer de mama con autoexploración mamaria mensual después de cada menstruación desde los 18 años, exploración mamaria clínica anual desde los 25 años, mamografía y RM anual desde los 30-35 años (ó 5-10 años antes del primer cáncer de mama en la familia). En varones autoexploración mamaria mensual.
- Cribado del cáncer de tiroides con Ecografía de tiroides basal a los 18 años y posteriormente anual.
- Cribado de cáncer de endometrio: en mujeres premenopáusicas aspirado anual desde los 35-40 años y en postmenopáusicas eco transvaginal anual con biopsia de áreas sospechosas.

- Cribado de cáncer renal: TAC o RM renal bianual desde los 40 años.
- Quimioprevención: Los inhibidores mTOR parecen prometedores en estos pacientes, sin embargo, su uso por el momento está limitado a ensayos clínicos
- Cirugía: la mastectomía profiláctica reduce el riesgo en mujeres de alto riesgo, sin embargo, hay que individualizar, dado que no hay estudios prospectivos en estas pacientes. Igualmente, de forma individualizada, valorar la histerectomía profiláctica.

## 2. SÍNDROME BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA

Se trata de un síndrome raro causado también por una mutación en *PTEN*. Puede presentarse con herencia autosómico dominante pero también como casos esporádicos. Se caracteriza por la aparición de lipomas, retraso mental y psicomotor, tiroiditis de Hashimoto, macrocefalia, hemangiomas, pólipos intestinales hamartomatosos en el 35-45% de casos, retraso del crecimiento (50%) y pápulas hiperpigmentadas en genitales masculinos.

Los pólipos intestinales no suelen degenerar, se suelen localizar en todo el trayecto gastrointestinal aunque mas frecuentemente en colon y recto. Durante la infancia se manifiesta como diarrea, dolor abdominal anemia, sangre en heces, invaginación u obstrucción intestinal.

Se requiere en estos pacientes un control de la hemoglobina y la detección anual de sangre oculta en heces.

Pueden tener riesgo de desarrollar los mismos tipos de tumores que padecen los afectados de Síndrome de Cowden y por ello el manejo debe ser el mismo.

La mutación en *PTEN* aparece en 50-60%.

## SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Es también un síndrome de herencia autosómico dominante con una penetrancia cercana al 100%, aunque aproximadamente un 45% de casos no tienen historia familiar. Afecta a 1 de cada 120.000 individuos, con un pico de incidencia entre los 10 y 30 años.

### Criterios Diagnósticos

Criterios de sospecha de la enfermedad:

- 2 ó más **pólipos intestinales tipo Peutz Jeghers**.
- Máculas mucocutáneas.
- Ginecomastia en varón por tumor de células de Sertoli testiculares.
- Historia de invaginación intestinal en niños o adultos jóvenes.
- Criterios diagnósticos de la enfermedad basadas en un Consenso Europeo (se requiere que el probando tenga al menos una de las siguientes características)<sup>8</sup>:

- 2 ó más pólipos hamartomatosos tipo Peutz Jeghers histológicamente confirmados.
- Cualquier número de pólipos tipo Peutz Jeghers en individuo con historia familiar de **Síndrome de Peutz Jeghers** en familiar cercano.
- Hiperpigmentación mucocutánea característica en individuo con historia familiar de Síndrome de Peutz Jeghers en familiar cercano.
- Cualquier número de pólipos tipo Peutz Jeghers en individuo con hiperpigmentación mucocutánea.

## Clínica

Se caracteriza por la asociación de poliposis gastrointestinal y pigmentación mucocutánea. Los pólipos suelen ser múltiples, lobulados, de diferentes tamaños y superficie lisa y suelen estar distribuidos a lo largo de todo el tracto digestivo (esófago a recto) aunque más frecuentemente en intestino delgado (yeyuno proximal 60-90%). Pueden aparecer también en localizaciones extraintestinales (cervix, mama, pulmón, uréteres, vejiga, testículo, riñón, área bilio-pancreática y ovario). Los pólipos suelen aparecer en la primera década de la vida.

Las manchas hiperpigmentadas melánicas pardas o azul oscuras aparecen hasta en el 95% de casos. Son raras al nacimiento, se vuelven más pronunciadas a los 5 años y pueden involucionar en la pubertad y edad adulta. Se localizan más frecuentemente en labio (95%) y mucosa bucal (66-83%) aunque también pueden encontrarse en cara, manos, pies encías o paladar y región perianal.

Los tumores gonadales es otra de las manifestaciones del síndrome. En mujeres hay mayor riesgo de tumores de cordones sexuales (pueden ser bilaterales, multifocales y pequeños y de curso más benigno que en la población general) y tumores mucinosos de trompas y ovarios. En varones aparecen tumores de células de Sertoli de los testículos que secretan estrógenos y producen ginecomastia<sup>9</sup>.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con este síndrome, tendrán las manifestaciones clínicas antes de los 20 años. La forma de presentación clínica suele ser anemia y cuadros de dolor abdominal tipo cólico debido a episodios de invaginación recidivante.

## Diagnóstico Genético

La mutación en el gen supresor *STK11* (también denominado *LKB1*) localizado en el cromosoma 19 es el responsable. Este gen pertenece a la familia de las kinasas y treoninas y codifica una serina-treonina-kinasa implicada en la vía m-TOR. Se han encontrado mutaciones patogénicas en más del 90% de los pacientes que presentan características clínicas y un 25% de pacientes presentan la mutación *de novo*. Las mutaciones reportadas en la base de datos *Human Genome Mutation* en su mayoría son deleciones e inserciones<sup>10</sup>.

## Riesgo

En cuanto al riesgo de cáncer asociado a este síndrome hay que decir que hay trabajos al respecto que lo han analizado y es de más del 90%. En la Tabla 2 se pueden ver los diferentes porcentajes de riesgo acumulado a lo largo de la vida de desarrollar cáncer en las diferentes localizaciones<sup>1</sup>. El riesgo de cáncer gastrointestinal es 15 veces mayor que en la población general. Las manchas melánicas parecen no tener potencial de malignización<sup>11</sup>.

## Medidas de reducción de riesgo<sup>1,12,13</sup>

### Seguimiento

Colonoscopia y gastroscopia.

Se aconseja iniciar el cribado en la infancia, aproximadamente a los 8 años. Si no se encuentran pólipos se comenzará de nuevo el cribado a partir de los 18 años. Si se encuentran pólipos se repetirá cada 3 años. A partir de los 50 años se recomienda hacer anual/bianual debido al incremento de riesgo de cáncer.

La cápsula endoscópica o tránsito baritado para seguimiento de intestino delgado se debe realizar una basal a los 8 años. Si se encuentran pólipos se repetirá a los 3 años. Si no se encuentran pólipos se reanudará el cribado a partir de los 18 años.

En mujeres:

Exploración mamaria mediante autoexploración mensual después de cada menstruación desde los 18 años, mamografía a partir de los 30 años junto con resonancia magnética (RM) anual desde los 25- 30 años.

Exploración ginecológica mediante examen pélvico y citología bianual desde los 25 años. Ecografía (eco) transvaginal desde los 30-35 años.

RM pancreática o eco abdominal, no ha demostrado beneficio y no resulta coste-efectivo.

En hombres se recomienda exploración testicular desde los 8 años y eco testicular si clínicamente está indicada.

**Tabla 2: Riesgo y medidas de seguimiento en la enfermedad de Peutz-Jeghers.**

LOCALIZACIÓN	RIESGO (%)	SEGUIMIENTO	EDAD INICIO/ INTERVALO
Mama	45-50%	Exploración clínica de mama Mamografía y RM	18/6 meses 25-30/Anual
Colon	39%	Colonoscopia	8/2-3 años
Estómago	29%	Endoscopia alta	8/2-3 años
I. Delgado	13%	Cápsula endoscópica	8/2-3 años
Páncreas	11-36%	RM/CPRE/ECO endoscopia (dudosa utilidad)	30/1-2 años
Ovario	18-21%	Examen pélvico, eco transvaginal y/o aspirado endometrial, CA 125	25/anual
Cérvix	10%		
Endometrio	9%		
Testículo	-	Examen testicular Ecografía	Nacimiento a adolescencia/ anual
Pulmón	15-17%	Dejar tabaco	-

Adaptada Guía NCCN 2018<sup>1</sup>.

Cirugía: no existe suficiente evidencia para recomendar mastectomía o salpingoovariectomía profiláctica en estas mujeres. Se debe individualizar en función de la carga familiar.

Tratamiento: Las neoplasias se tratan de manera convencional. El tratamiento para los pólipos va a depender de la clínica, número y localización. Incluye la polipectomía endoscópica de todos los pólipos mayores de 5 milímetros. Ante la presencia de un elevado número de pólipos, pólipos displásicos o un sangrado imposible de controlar se aconsejará una proctocolectomía total con reconstrucción mediante reservorio ileal en J.

## ESCLEROSIS TUBEROSA O ENFERMEDAD DE BOURNEVILLE-PRINGLE

Esta enfermedad afecta entre 1:6.000 y 1:10.000, de herencia es autosómico dominante y de expresividad variable.

Se caracteriza por la aparición de hamartomas en diferentes órganos: cerebro, piel, riñones y pulmón principalmente. Como manifestaciones clínicas del sistema nervioso central (SNC) aparecen la epilepsia, el retraso mental y problemas de comportamiento y autismo. La causa más importante de mortalidad en estos pacientes son las lesiones renales que aparecen entre 50-80% (angiomiolipomas, que suelen ser bilaterales, múltiples y con riesgo de sangrado, los quistes, oncocitomas y cáncer renal). Entre las manifestaciones cutáneas hay que destacar los angiofibromas faciales, máculas melanocíticas y nevus. Un 5% pueden presentar también tumores neuroendocrinos de origen pancreático. Los pólipos hamartomatosos en colon distal y recto son una manifestación menor del síndrome.

Los criterios diagnósticos del complejo esclerosis tuberosa se resumen en la siguiente tabla:

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Angiofibromas faciales o placas frontales Fibroma periungueal no traumático Más de 3 máculas hipomelánicas Nevus conectivos Hamartomas retinianos múltiples Displasias corticales Nódulo subependimal Astrocitoma subependimal de células gigantes Rabdomioma cardíaco único o múltiple Linfangiomatosis Angiomiolipoma renal	Fosas del esmalte dental múltiple Pólipos Hamartomatosos rectales Quistes óseos Líneas de migración en la sustancia blanca cerebral Fibromas gingivales Hamartomas no renales Parcheado retinal acromático Lesiones cutáneas en "confeti" Quistes renales múltiples
Diagnóstico probable: 1 criterio mayor y 2 ó más menores Diagnóstico Definitivo: 2 criterios mayores ó 1 mayor y 2 ó más menores Diagnóstico Genético: identificación de una mutación patogénica en genes TSC. La ausencia de mutación no descarta el diagnóstico si se cumplen los anteriores criterios clínicos.	

Dos genes supresores son los implicados en el desarrollo de la enfermedad, *TSC1* (9q34) y *TSC2* (16p13) que codifican para las proteínas hamartina y tuberina respectivamente que forman un complejo que inhibe la vía mTOR que interviene en la regulación de la proliferación celular.



El 75-85% de pacientes son portadores de una mutación patogénica en alguno de estos dos genes, sin embargo, hasta dos tercios de los pacientes tienen mutaciones *de novo*<sup>14,15</sup>.

## GANGLIONEUROMATOSIS INTESTINAL

Es un síndrome genéticamente heterogéneo, raro y descrito generalmente en niños. Desde el punto de vista anatomopatológico se caracteriza por una hiperplasia de plexos mioentéricos y fibras nerviosas entéricas. Se puede presentar como lesiones polipoideas aisladas, poliposis múltiple o afectación difusa de la pared intestinal (ganglioneuromatosis difusa intestinal). Las dos últimas son las más frecuentemente asociadas a síndromes como la Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN IIB) implicado el proto-oncogen RET y la Neurofibromatosis tipo I. Es una patología excepcional en adultos, reportándose pocos casos en la literatura mundial. Se manifiesta con estreñimiento, dolor y distensión abdominal.

Los pólipos son proliferaciones neuromatosas de células dendríticas y células ganglionares. Afortunadamente el potencial de malignizar de estos pólipos es muy bajo<sup>16,17</sup>.

El tratamiento consiste en la cirugía con resección del segmento afecto cuando produce oclusión intestinal o cuando se sospecha malignidad.

## RESUMEN FINAL

- Las poliposis hamartomatosas más frecuentes son la poliposis juvenil, el síndrome de Cowden, el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la esclerosis tuberosa y la ganglioneuromatosis intestinal.
- Cursan con la aparición de pólipos generalmente de aspecto no neoplásico, que con escasa frecuencia malignizan o aparecen signos de displasia.
- Mayoritariamente son de herencia autosómica dominante y con penetrancia alta.
- Se han descrito los genes implicados en el desarrollo de la enfermedad y las medidas a seguir en los pacientes portadores de mutación y familiares directos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 1.2018. Genetic/Familial high-risk assessment colorectal.
2. Faughnan M, Palde V, García Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD et al. HHT Foundation International - Guidelines Working Group. *J Med Genet.* 2011;48(2):73-87. doi: 10.1136/jmg.2009.069013. Epub 2009 Jun 23.
3. Thakkar K, Fishman SD and Gilger MA. Colorectal polyps in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24(5): 632-7. Doi:10.1097/MOP.Ob013e328357419f.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 2.2019, 07/30/18. Genetic/Familial high-risk assessment breast and ovarian; Cowden Syndromes/PTHS.
5. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden Syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(21): 1607-16. doi: 10.1093/jnci/djt277.
6. Luo S, Chen J, Mo X. The association of PTEN hypermethylation and breast cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 5643-50.
7. Wong A, Ngeow J. Hereditary syndromes manifesting as endometrial carcinoma: how can pathological features aid risk assessment?. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 219012. doi:10.1155/2015/219012.
8. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59: 975-86.
9. Young RH. Sex cord stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol* 2005; 2: 81-98.
10. Borun P, DeRosa M, Nedoszytko B, Walkowiak J, Plawski A. Specific Alu element involved in a significant percentage of copy number variations of the STK11 gene in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Familial Cancer* 2015; 14:455-61.
11. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-53.
12. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59: 975-86.
13. Van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1258-64.
14. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372:657-68.
15. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, Von Kries R, Heinrich B et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis* 2018 Jul 17;13(1):117. doi: 10.1186/s13023-018-0870-y.
16. Hirata K, Kitahara K, Momosaka Y, Kouho H, Nagata N, Hashimoto H, Itoh H. Diffuse ganglioneuromatosis with plexiform neurofibromas limited to the gastrointestinal tract involving a large segment of small intestine. *J Gastroenterol.* 1996 Apr;31(2):263-7.
17. Shekitka KM, Sobin LH. Ganglioneuromas of the gastrointestinal tract. Relation to Von Recklinghausen disease and other multiple tumor syndromes. *Am J Surg Pathol.* 1994 Mar;18(3):250-7.

An abstract graphic design featuring a complex network of orange and white lines on a dark grey background, resembling a circuit board or a neural network. The lines are interconnected and form a dense, branching structure that fills the right side of the page. The text is positioned on the left side, with a horizontal orange line extending from the end of the word 'MÓDULO' across the page.

## MÓDULO III

# SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER.

# PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A OTROS TUMORES DEL TRACTO DIGESTIVO

## **Dra. Ana Beatriz Sánchez Heras**

Unidad de Consejo Genético en Cáncer.  
Servicio de Oncología Médica Médico Adjunto.  
Hospital General Universitario de Elche.  
E-mail: [sanchez\\_ana@gva.es](mailto:sanchez_ana@gva.es)

## **Dra. Teresa Martín Gómez**

Unidad de Consejo Genético en Cáncer.  
Servicio de Oncología Médica. Médico Adjunto. Complejo  
Asistencial Universitario de Salamanca. E-mail: [mtmartingo@saludcastillayleon.es](mailto:mtmartingo@saludcastillayleon.es)

## **1. ADENOCARCINOMA GÁSTRICO HEREDITARIO**

### **1.1 INTRODUCCIÓN**

Los tumores malignos de estómago ocuparon el sexto lugar en frecuencia en 2017 en España según datos de *GLOBOCAN 2012* y *REDECAN 2015*, con una incidencia estimada de 8284 casos<sup>1</sup>. La mortalidad sigue siendo alta y la supervivencia global (SG) a los 5 años es del 70,8% para el estadio IA pero apenas del 4% para el estadio IV. Aproximadamente el 95% son adenocarcinomas (ADC), y el resto incluye variedades como carcinomas escamosos, carcinoides, tumores neuroendocrinos, carcinomas de células pequeñas, tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y leiomiomas entre otros<sup>2</sup>. Entre los ADC se considera varios subtipos atendiendo a las clasificaciones patológicas de Laurén (tipo intestinal alrededor del 74% de los casos, tipo difuso 16% de los casos, tipo indeterminado 10% restante) o la más amplia de la OMS. Existe una gran variabilidad de incidencia a lo largo de todo el mundo, explicable por la interacción de factores ambientales y genéticos. Se observa agregación familiar en el 10% de los casos de cáncer gástrico, que puede ser debida a compartir exposición a factores ambientales, aunque se considera que el 5% son debidos a mutaciones germinales en genes de alta penetrancia. El síndrome de Cáncer Gástrico Difuso Hereditario (CGDH) supone entre 1-3% de todos los casos, pero también pueden deberse al síndrome de Lynch, al síndrome de Li-Fraumeni, a la Poliposis

Adenomatosa Familiar (PAF) y Adenocarcinoma Gástrico y Poliposis Proximal del Estómago (GAPPS), al síndrome de Peutz-Jeghers, al síndrome de Cowden, el síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario, o a la Poliposis Juvenil (*Tabla 1*), que han sido desarrollados en otros capítulos de este manual. Se ha descrito agregación familiar de cáncer gástrico tipo intestinal (CGIF) aunque sin identificación hasta el momento de gen/es responsables. En la población general se observa que las personas con un familiar de primer grado afecto por ADCgástrico tienen un riesgo aumentado en 2-3 veces de padecerlo<sup>3-5</sup>.

**Tabla 1: Síndromes de predisposición hereditaria a cáncer gástrico.**

SÍNDROME	Riesgo ACG (%)	Genes	Histología	Frecuencia
LYNCH	6-13	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	Intestinal>difuso	1/440
CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO	2,6-5,5	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Difuso e intestinal	1/40-1/400
LI-FRAUMENI	2,8	<i>TP53</i>	Intestinal>difuso	1/5.000
PAF	0,5-2	<i>APC</i>	Intestinal	1/10.000-20.000
GAPPS	desconocido	<i>Promotor APC</i>		
POLIPOSIS JUVENIL	21	<i>SMAD4, BMPR1A</i>	Intestinal y difuso	1/16.000-100.000
PEUTZ-JEGHERS	29	<i>STK11</i>	Intestinal	1/25.000-250.000
CGDH	80	<i>CDH1</i>	Difuso	Muy raro
CGIF	RR 2-3	¿?	Intestinal	

Adaptado de: Chun N, Ford JM. Genetic testing in stomach cancer. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. *Principles and practice of Oncology*, 10ª ed. Philadelphia. Wolters Kluwer. 2015. p. 643-650

## 1.2. CRITERIOS CLÍNICOS DE SOSPECHA

Se han establecido criterios clínicos indicativos de posible predisposición genética a ACG de tipo intestinal y de tipo difuso<sup>3,6</sup>. En países de alta incidencia de ACG tipo intestinal: al menos tres familiares afectados, uno familiar de primer grado de los otros dos, al menos dos generaciones sucesivas afectas, un caso diagnosticado antes de los 50 años. En países de baja incidencia de ACG tipo intestinal: (1) Al menos dos familiares de primer o segundo grado afectados, uno diagnosticado antes de los 50 años. (2) Tres o más familiares afectados a cualquier edad deben cumplirse todas.

Los criterios consensuados por el International Gastric Cancer Linkage Consortium de estudio genético de síndrome de Cáncer Gástrico Difuso son: (1) Dos casos de cáncer gástrico en la familia, uno con diagnóstico confirmado de cáncer gástrico difuso; (2) Un caso de cáncer gástrico difuso antes de los 40 años; (3) Historia personal o familiar de cáncer gástrico difuso y cáncer de mama lobulillar, uno diagnosticado antes de los 50 años<sup>6</sup>.

## 1.3. CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO

El CGDH (OMIM 137215), de herencia autosómica dominante, se asocia a mutaciones germinales en el gen *CDH1*, que codifica la proteína de adhesión celular y supresora de tumores E-cadherina. La hipermetilación del promotor de *CDH1* suele ser el segundo evento somático que inactiva el gen. Tiene alta penetrancia, con un riesgo vital acumulado de cáncer gástrico a los 80 años del 70% en hombres (59-80%) y del 56% en mujeres (44-

69%). Son tumores agresivos, que infiltran todo el estómago causando la llamada *linitis plastica* y es habitualmente diagnosticado en estadios avanzados, con muy mal pronóstico. Las células malignas se describen como células en anillo de sello debido a la acumulación de mucina intracelular que empuja al núcleo a un lado. La edad media de presentación es 38 años (rango 14-69 años), y solo un 10% de casos diagnosticados en un estadio precoz son curables con cirugía únicamente. También implica riesgo aumentado de cáncer de mama en mujeres, de la variedad lobulillar infiltrante (CLI), con riesgo vital acumulado a los 80 años del 42% (23-68%). El riesgo combinado de presentar cáncer gástrico y cáncer de mama es del 90% a los 80 años de edad. No hay evidencia de aumento significativo de riesgo para otros tumores, aunque en algunas familias se ha descrito acúmulo de casos de cáncer de colon<sup>6</sup>.

El *International Gastric Cancer Linkage Consortium* ha establecido y actualizado los criterios para el estudio de mutaciones en *CDH1* ya comentados, pero además recomienda considerar el estudio en probando con las siguientes características<sup>6</sup>: (1) ACG difuso con historia familiar, en primer o segundo grado, de  $\geq 2$  casos con CLI de mama o ACG difuso. (2) Historia personal o familiar de paladar hendido o labio leporino en paciente con ACG difuso. (3) ACG difuso con células en anillo de sello *in situ* y/o diseminación pagetoide de células en anillo de sello adyacentes al tumor. (4) CLI bilateral de mama antes de los 50 años, o múltiples casos de CLI de mama en la familia siendo al menos dos antes de los 50 años.

Dado que nuestro país se considera área de baja o moderada incidencia para cáncer gástrico, la sensibilidad de estos criterios es mayor que en otras áreas geográficas de mayor incidencia y la especificidad  $>99\%$ <sup>7</sup>.

El estudio genético detecta mutación en el gen *CDH1* en el 30-50% de las familias estudiadas por secuenciación y en el 4% por estudio de grandes reordenamientos. Pueden ser mutaciones *de novo*. Hasta el momento se han descrito más de 155 mutaciones en familias con CGDH (<http://www.LOVD.nl/CDH1>), la mayoría producen proteínas truncadas. En los probandos con resultados no informativos se ha descrito disregulación alelo-específica del gen *CDH1*, lo que refuerza la existencia de defectos en *CDH1* aún no identificados<sup>7</sup>. El diagnóstico de CGDH solo puede hacerse mediante estudio genético. La edad recomendada de realización de estudio directo predictivo es a partir de los 18 años, ya que el riesgo de cáncer gástrico antes de los 20 años es muy bajo, pero siempre debe referirse a la edad del caso más joven de la familia<sup>6</sup>.

El 70-46% de las familias no presentan mutación identificable, siendo probables otros mecanismos o que se deba a mutaciones en otros genes de susceptibilidad a cáncer gástrico difuso, como *CTNNA1*, que codifica para la proteína  $\alpha$ -catenina implicada también en la adhesión celular; *INSR*, que codifica para la proteína receptor de la insulina (que modula la glicosilación de la E-cadherina), o como *FBXO24* y *DOT1L*, aunque son pocas familias y sin datos de penetrancia<sup>4</sup>. Por otra parte, se ha descrito ACG difuso en portadores de mutaciones en los genes *ATM*, *FLCN*, *TP53*, entre otros<sup>9</sup>.

El manejo clínico cambia según los resultados del estudio genético, ya que se podría indicar cirugía profiláctica, con un pronóstico vital óptimo. El asesoramiento genético es esencial en estas familias.

## 1.4. MEDIDAS DE SEGUIMIENTO Y REDUCCIÓN DE MORTALIDAD EN EL SÍNDROME CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO

El consenso *International Gastric Cancer Linkage Consortium* recomienda<sup>6</sup>:

- Gastroscoopia basal.
- Detección de *Helicobacter pylori*, dado que induce hipermetilación de *CDH1* y por su papel como carcinógeno demostrado en cáncer gástrico.
- Gastrectomía total profiláctica.
- Examen clínico mamario y mamografías/RM mamaria en mujeres, a partir de los 35 años o 5-10 años antes del caso diagnosticado más joven en la familia.
- Opcional: Mastectomía bilateral profiláctica.

### A.- CÁNCER GÁSTRICO<sup>6</sup>

GASTROSCOPIA DE CRIBADO:

La efectividad de la endoscopia para detección precoz de cáncer gástrico no ha sido probada. El cáncer gástrico difuso es muy difícil de detectar en estadio precoz por su tendencia a diseminación submucosa más que en forma de masas exofíticas. Problema: dificultad para identificar lesiones submucosas, y realizar biopsias sesgadas, con un diagnóstico "negativo para malignidad" erróneo.

GASTROSCOPIA DE SEGUIMIENTO:

En caso de que el paciente portador de mutación rechace la cirugía profiláctica el seguimiento debe hacerse según el protocolo de Cambridge: gastroscopia de alta resolución, de 30 minutos mínimo de duración, con toma de múltiples (30) biopsias aleatorias, cada 6-12 meses, empezando 5-10 años antes del caso más joven diagnosticado en la familia.

En familias con resultado del estudio de *CDH1* no informativo se recomienda a todos los individuos en riesgo realizar gastroscopia de 30 minutos mínimo de duración, con toma de múltiples (30) biopsias aleatorias, cada 6-12 meses.

GASTRECTOMÍA TOTAL PROFILÁCTICA:

Gastrectomía total profiláctica (con disección D2 y esofagoyeyunostomía en Y de Roux) es la mejor medida para reducir el riesgo de muerte, aunque tiene importantes repercusiones en la vida del paciente: mortalidad <1%, y 100% de morbilidad inmediata y a largo plazo (tránsito intestinal rápido, síndrome dumping, diarrea, alteración alimentación, pérdida de peso, osteoporosis, osteomalacia, desnutrición). Debe realizarse con la colaboración de un equipo multidisciplinar con cirujanos, gastroenterólogos, nutricionistas. En portador sano la edad de realización recomendada es antes de los 30 años, o 5 años antes del caso más joven diagnosticado en la familia. En familias con resultado de estudio de *CDH1* no informativo no se recomienda la gastrectomía total profiláctica.

### B.- CÁNCER DE MAMA<sup>6</sup>

El cáncer lobulillar de mama suele ser multicéntrico y bilateral. No hay publicaciones específicas suficientes en este síndrome que determinen la mejor estrategia, pero dado el

alto riesgo observado, las recomendaciones se basan en las utilizadas en el Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario ligado a los genes *BRCA1* y *BRCA2*, tanto en portadoras como en mujeres de familias con resultado *CDH1* no informativo:

- Autoexploración mamaria mensual empezando a los 20 años.
- Exploración clínica por especialista cada 6 meses empezando a los 30 años.
- RM mamaria anual empezando a los 30 años (las mamografías tienen baja sensibilidad en la detección de este tipo de carcinoma), o 5-10 años antes del diagnóstico más joven en la familia.

## C.- CÁNCER DE COLON<sup>6</sup>

Aunque no hay evidencia de que el cáncer de colon forme parte del CGDH se recomienda colonoscopia total cada 3-5 años empezando a los 40 años, o 10 años antes del caso más joven diagnosticado en la familia.

### 1.5. ADENOCARCINOMA GÁSTRICO Y POLIPOSIS PROXIMAL DEL ESTÓMAGO (GAPPS)

De carácter autosómico dominante, es debido a mutaciones en la región 1B del promotor de *APC*. Se caracteriza por la presencia de pólipos en cuerpo y *fundus* gástrico, sin evidencia de pólipos colorrectales ni duodenales. Predominan los pólipos de glándulas fúndicas, algunos con displasia, junto con pólipos hiperplásicos, adenomatosos, y adenocarcinoma de tipo intestinal o mixto. Debe excluirse otros síndromes que producen pólipos gástricos y el uso de inhibidores de la bomba de protones<sup>5</sup>.

## 2. ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS HEREDITARIO

### 2.1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas continúa siendo un grave problema de salud por su alta mortalidad. El adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) es la forma más común. Es el decimoquinto tipo de cáncer en incidencia a nivel mundial y el octavo en Europa, representando la cuarta causa de muerte por cáncer en EE.UU. y la sexta en Europa. En España los tumores malignos de páncreas ocuparon el octavo lugar en frecuencia en 2017 y el tercer lugar en mortalidad en 2016 según datos de *GLOBOCAN 2012* y *REDECAN 2015*, con una incidencia estimada de 6760 casos, ligeramente superior en hombres<sup>1</sup>. El adenocarcinoma tipo ductal (ADP), cuya lesión precursora es la neoplasia intraepitelial (PanIN), supone el 85% de los casos, los tumores neuroendocrinos el 5%, y ya menos frecuentes son los carcinomas de células acinares, el pancreatoblastoma y las neoplasias mucinosas intraductales (IPMN) que pueden malignizarse<sup>10</sup>.

Aunque los principales factores de riesgo son el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, la obesidad y la pancreatitis crónica, la historia familiar de cáncer de páncreas aumenta el riesgo, estimándose que un 10% ocurren en el contexto de un síndrome hereditario de predisposición a cáncer o tienen agregación familiar. De estos, el 10% son debidos a



mutaciones germinales en distintos genes de alta y moderada penetrancia, como los Síndromes de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario, de Lynch, de Pancreatitis Hereditaria, de Peutz-Jeghers, de Melanoma y Nevus Múltiples Familiar, la Ataxia-Telangiectasia, Poliposis Adenomatosa Familiar, y Li-Fraumeni (*Tabla 2*). En la gran mayoría de las agrupaciones familiares no se ha podido identificar hasta el momento otros genes de alta penetrancia responsables, pero se observa que las personas con un familiar de primer grado afecto por ADP tienen un riesgo aumentado en 4,5 veces de padecerlo, de 6,4 en caso de dos familiares de primer grado y llega a ser de 32 en caso de tres familiares afectados<sup>11</sup>. Esta situación se reconoce actualmente como Cáncer de Páncreas Familiar (CPF) y se considera cuando hay al menos dos casos de cáncer de páncreas en familiares de primer grado. La *Association of Clinical Gastroenterology* recomienda remitir a un paciente con ADP para asesoramiento genético si cumple criterios familiares de alguno de los síndromes referidos o de cáncer de páncreas familiar<sup>12</sup>. No se observa una edad más temprana de aparición que en los casos esporádicos<sup>13</sup>.

Se han realizado diversos estudios en pacientes con ADP con técnicas de secuenciación masiva. El *Ontario Pancreas Cancer Study* estudió 708 pacientes con ADP mediante un panel múltiple de genes asociados a ADP (*APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2, PRSS1, STK11, y TP53*), encontrando mutaciones germinales en el 3,8% de los casos: 3 en *ATM*, 1 en *BRCA1*, 2 en *BRCA2*, 1 en *MLH1*, 2 en *MSH2*, 1 en *MSH6*, y 1 en *TP53*. Estudios de mutaciones somáticas y germinales de este mismo grupo, muestran presencia de mutaciones en otros genes de reparación del ADN además de los referidos<sup>14</sup>. Estudios de exomas o de genoma completo (GWAS) como PanScan I, II, y III o PanC4, han identificado algunos loci de susceptibilidad a ADP (*Tabla 2*) que podrían explicar el CPF<sup>15</sup>. En un reciente estudio prospectivo, se realizó estudio de mutaciones somáticas y en línea germinal de 76 genes asociados a susceptibilidad genética a cáncer en 615 casos de ADP, detectando mutaciones germinales en el 19,8% que afectaban a 24 diferentes genes (*BRCA1/2, ATM, PALB2* y genes de reparación del ADN), de los que el 41,8% no cumplían criterios de estudio genético<sup>16</sup>.

Así pues, ante tal heterogeneidad genética, estaría indicado el uso de panel de genes múltiples especialmente diseñado para ADP.

**Tabla 2: Síndromes de predisposición hereditaria a tumores de páncreas.**

SÍNDROME	Riesgo	Genes	Frecuencia
CANCER PANCREAS FAMILIAR	ADP: 1 primer grado: 6% 2 primer grado: 10% 3 primer grado: 40%	¿?	Sin datos
Loci comunes de bajo riesgo	OR 1,27 OR 1,23 OR 1,46	<i>ABO</i> <i>KLF5, KLF12</i> <i>BCAR1, CTRB1, CTRB2</i>	
LYNCH	ADP SIR 0-8,6	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	1/440
CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO	ADP RR 2,26-3 ADP RR 3,5-5,9 ADP RR ¿?	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> <i>PALB2</i>	1/40-1/400
MELANOMA Y NEVUS FAMILIAR	ADP RR 7,4-47,8	<i>CDKN2A</i>	Sin datos
PANCREATITIS HEREDITARIA	ADP SIR 57	<i>SPINK1</i> <i>PRSS1</i> <i>CTFR</i> <i>CTRC</i>	1-9 / 1 000 000
PEUTZ-JEGHERS	ADP SIR 132	<i>STK11</i>	1/25.000-250.000
ATAXIA-TELANGIECTASIA	ADP RR ¿?	<i>ATM</i>	Muy raro
POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR	ADP RR 4,46 Pancreatoblastoma	<i>APC</i>	2, 29-3, 2/100.000
LI-FRAUMENI		<i>TP53</i>	1-9 / 100 000
BECKWITH-WIEDMANN	Pancreatoblastoma		Muy raro
MEN1		<i>MEN1</i>	1-9 / 100 000
VON HIPPEL LINDAU		<i>VHL</i>	1-9 / 100 000
NEUROFIBROMATOSIS 1	Neuroendocrinos	<i>NF1</i>	1-5 / 10 000
ESCLEROSIS TUBEROSA		<i>TSC1, TSC2</i>	1-5 / 10 000

Adaptado de: *Genetic testing in pancreas cancer. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. Principles and practice of Oncology, 10ª ed. Philadelphia. Wolters Kluwer. 2015. p. 686*

## 2.2. SÍNDROMES DE ALTO RIESGO

### SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO, Y OTROS GENES DE REPARACIÓN DE ROTURAS EN LA DOBLE CADENA DEL ADN

Este síndrome está causado por mutaciones en genes que participan en la reparación de las roturas de la doble cadena del ADN, principalmente *BRCA1* y *BRCA2*, pero también *PALB2*, genes del complejo Anemia de Fanconi, *ATM* y *CHEK2*. De herencia autosómica dominante, confiere alto riesgo de cáncer de mama y cáncer de ovario en la mujer, cáncer de próstata y cáncer de mama en hombre, y otros tumores, entre los que se encuentra el ADP. Mutaciones germinales en *BRCA2* son las más comunes en cáncer de páncreas hereditario (8-19%), seguida de *PALB2* (3.1-3,7%), *CHEK2* (2,9%), *ATM* (2,4%), *BRCA1* (1%), *FANCA*, *FANCC*, y *FANCG* (0-0,5%)<sup>11,17</sup>. Los ADP son especialmente sensibles a citostáticos que dañan el ADN (platino,

melfalán, mitomicina-C) e inhibidores de PARP, habiéndose observado supervivencia superior en pacientes tratados con platinos y ocasionales respuestas completas y respuesta prolongadas. Actualmente hay varios ensayos clínicos en curso<sup>17</sup>.

### SÍNDROME DE MELANOMA Y NEVUS ATÍPICOS MÚLTIPLES FAMILIAR

Estudios en pacientes con ADP, seleccionados y no seleccionados por historia familiar, identifican mutaciones en *CDKN2A* en el 0,6-3,3% de los casos. Una mutación fundadora en Leiden (19bp deletion) se asocia a un mayor riesgo (RR 48). En el seguimiento de pacientes portadores sanos apenas se observan lesiones premalignas de alto riesgo, PanIn, que pudieran ser detectables<sup>15,17</sup>.

### SÍNDROME DE LYNCH

Un estudio incluyendo 147 familias con S. Lynch refiere al menos un caso de ADP en el 21% de éstas, con un riesgo vital acumulado del 3,68% y un RR de 9<sup>15</sup>. *MLH1* es el gen más frecuentemente mutado, pero también se han descrito en *MSH2* y *MSH6*<sup>14,15</sup>. La deficiencia del sistema MMR es un evento somático raro en los ADP pero sí presente en pacientes con mutación germinal, con importantes aplicaciones terapéuticas: se ha mostrado beneficio clínico en 4/7 pacientes tratados con inhibidores de los puntos de control inmunitarios, con 1 respuesta completa, 2 respuestas parciales, 1 estabilización<sup>18</sup>.

### SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Este síndrome ha sido desarrollado en otro capítulo de este libro. Confiere un altísimo riesgo de cáncer de páncreas, RR 76-132. *STK11* codifica para la proteína kinasa serina/treonina que regula vía AMPK/mTOR, lo que en un futuro podría tener aplicaciones terapéuticas.

### PANCREATITIS HEREDITARIA

La causa más frecuente se debe a mutaciones en el gen de tripsinógeno catiónico *PRSS1*. Otros genes con susceptibilidad a pancreatitis son *SPINK1* (codifica para el inhibidor de la tripsina), algunas mutaciones de *CFTR* que codifica un regulador de la conductancia transmembrana, asociado a fibrosis quística, *CTRC* que codifica la quimotripsina C o caldecrina y *CASR* receptor sensor de calcio. Los sujetos con estas mutaciones presentan episodios recurrentes de pancreatitis aguda en la adolescencia que derivan a pancreatitis crónica en la edad adulta. Tienen un RR de desarrollar cáncer de páncreas de 69<sup>11,15</sup>.

## 2.3. MEDIDAS DE SEGUIMIENTO Y REDUCCIÓN DE MORTALIDAD

Es necesario poner de manifiesto que no existen unas pautas que aseguren la prevención del cáncer de páncreas. Algunos factores de riesgo modificables que pueden evitarse son: (1) No fumar: el hábito tabáquico es el factor de riesgo más importante y evitable del cáncer de páncreas. (2) Evitar el consumo de alcohol. (3) Mantener un índice de masa corporal óptimo. (4) Limitar la exposición a cancerígenos.

No hay estrategias de cribado para individuos de alto riesgo establecidas actualmente, aunque varios estudios muestran resultados prometedores. El objetivo debe ser la detección y tratamiento de las lesiones precursoras de alto grado, PanIN y IPMN y los ADP estadio T1N0M0. El proyecto *The Cancer of the Pancreas Screening 3* (CAPS-3) incluyó 225 individuos de alto riesgo asintomáticos con seguimiento mediante RM, TC o ecoendoscopia de páncreas

anual identificando lesiones en el 42% de los sujetos y en 5 se recomendó pancreatoclectomía (2%), con el hallazgo patológico de lesiones con displasia de alto grado<sup>19</sup>. En un estudio suizo también en sujetos de alto riesgo, se detectó lesiones en el 40% de los casos y el 7,5% fueron ADP resecables<sup>20</sup>. Un estudio multicéntrico europeo incluyó 411 sujetos considerados de alto riesgo (178 portadores de mutación en *CDKN2A*, 19 en *BRCA1/2* o *PALB2*, 214 CPF) en los que se realizó cribado anual mediante RM, CPRM o ecoendoscopia de páncreas. Se detectó ADP en el 7,3% de los portadores de mutación en *CDKN2A*, 1 caso con *BRCA2*, 2 casos con CPF. Se detectaron lesiones pre-malignas de alto riesgo en 1% de portadores de mutación en *CDKN2A*, 1,9% de CPF, y un caso con mutación en *PALB2*<sup>21</sup>.

Las guías de consenso de expertos recomiendan realizar RM o ecoendoscopia pancreática anual a partir de los 50 años, o 10 años antes del diagnóstico más joven en la familia.

### 3. TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

#### 3.1. INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GISTs) son el primer tipo de tumores sólidos con una terapia molecular dirigida por sus específicas características moleculares. Hasta que se describieron y estudiaron éstos se consideraban leiomiomas, pero hoy se sabe que se originan a partir de la proliferación de las células intersticiales de Cajal y constituyen las neoplasias mesenquimales más frecuentes del tracto digestivo, siendo las localizaciones más frecuentes el estómago (~55%), intestino delgado (~30%) y colorrectal (~5%). La edad media de diagnóstico es 60 años con incidencia entre 10-15 casos por 1.000.000 de habitantes, aunque con gran variabilidad por zonas geográficas<sup>22,23</sup>. La mayoría expresan la proteína c-KIT, o CD117, activada somáticamente (~ 75% de los casos) por mutaciones en *KIT*, pero también se han descrito mutaciones en otros genes como *PDGFRA* (7%), *SDH* (5%), *BRAF* (2%), *NF1* (1,5%)<sup>24</sup>. En niños el 85% son *KIT* y *PDGFRA* negativos, así como en el 15% de los adultos: son denominados GISTs natural<sup>25</sup>. Atendiendo a las características moleculares se pueden clasificar en SDH-deficientes (SDHd) y SDH-competentes (SDHc), con pronóstico e implicaciones terapéuticas diferentes. Hasta el 5% son debidos a mutaciones germinales, que explican los síndromes de predisposición a GISTs<sup>22</sup>.

#### 3.2. SÍNDROMES DE ALTO RIESGO

##### 3.2.1 SDH-COMPETENTES

###### Síndrome GIST por mutaciones en *KIT*

La proteína KIT es un receptor transmembrana tirosin-quinasa tipo III, codificado por *KIT* (4q12), también conocido como CD117, que es activado por el factor de células madre (SCF). Con su activación inicia las vías de proliferación celular RAS/MAPK, PI3K/AKT/mTOR y JAK/STAT3. Se ha descrito familias con mutaciones germinales en *KIT*, con resultado de activación constitutiva de KIT, y mayor prevalencia de GISTs. La edad media de diagnóstico se sitúa 10 años por debajo de los casos esporádicos (40-50 años vs 60 años). La herencia es autosómica dominante, afectando por igual a ambos sexos. Las mutaciones más frecuentes (deleciones, duplicaciones, missense) se localizan en el exón 11, aunque también se han descrito en los exones 8, 9, 13 y 17. Los GISTs pueden aparecer a lo largo de todo el tracto

digestivo, especialmente en intestino delgado y estómago, con histología de células en huso y molecularmente expresan KIT y DOG1. Se acompañan de alteración de la pigmentación cutánea (hiperpigmentación, lentigos múltiples, hipopigmentación o vitíligo), urticaria pigmentosa (por efecto de KIT sobre los mastocitos), alteración de la motilidad gastrointestinal (disfagia, acalasia, constipación), e hiperplasia difusa de las células intersticiales de Cajal que representa la lesión policlonal no neoplásica precursora de los GIST<sup>22,24,26</sup>.

### **Síndrome GIST por mutaciones en PDGFRA**

Mutaciones somáticas en *PDGFRA* son el segundo evento más frecuente en los GIST esporádicos, algunas de las cuales confiere resistencia a imatinib. Se han descrito varias familias con mutaciones germinales en *PDGFRA* (4q12) que codifica para un receptor tirosin-quinasa tipo III, con estructura común con KIT y actividad similar, más hacia la vía PI3K/AKT/mTOR que RAS/MAPK. Los tumores GIST tienen histología más frecuentemente epitelioide, suelen localizarse en estómago y no suelen presentar metástasis ganglionares. Estos individuos presentan hiperplasia focal de las células intersticiales de Cajal. Otras manifestaciones clínicas son manos largas, lipomas, y pólipos inflamatorios fibrosos del intestino delgado por lo que se ha denominado Neurofibromatosis Intestinal o Neurofibromatosis tipo 3. Este diagnóstico precede en el tiempo al del GIST (son tumores diferentes). La herencia es de tipo autosómica dominante, con alta penetrancia, y se ha descrito mayor afectación de mujeres que hombres<sup>22,24,26</sup>.

### **Neurofibromatosis tipo 1, Enfermedad de von Recklinghausen**

La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad genética frecuente de herencia autosómica dominante, con penetrancia completa y expresividad variable. Está producida por mutaciones en el gen *NF1* (17q11.2) que codifica para la proteína neurofibromina con actividad GTPasa. Su inactivación estimula la vía RAS/MAPK. Las manifestaciones clínicas son manchas café con leche, neurofibromas cutáneos, pecas axilares e inguinales, hamartomas oculares, tumores de sistema nervioso central y periférico, sarcomas, leucemia y otros tumores, entre ellos del tracto digestivo. Hasta el 34% de estos tumores digestivos son GIST, presentes en el 7% de los pacientes, y en el 25% en autopsias. La edad media de diagnóstico es 49 años. Las localizaciones más frecuentes son duodeno, yeyuno/íleon y estómago y la histología habitual es de células en huso acompañada de hiperplasia de las células intersticiales de Cajal. Suelen ser de pequeño tamaño, bajo número de mitosis y buen pronóstico. Molecularmente son diferentes a los esporádicos ya que infrecuentemente presentan mutaciones en *KIT* o *PDGFRA*, y el tratamiento habitual con imatinib no es efectivo. Suponen el 1,5% de todos los GIST<sup>22,24,26</sup>.

## **3.2.2. SDH-DEFICIENTES**

### **Mutaciones en Succinato deshidrogenasa (SDH).**

La enzima succinato deshidrogenasa (SDH), también conocida como Complejo II, se localiza en la membrana de la mitocondria y está formada por 4 subunidades: A, B, C, D. Participa en el ciclo de Krebs y en la cadena de transporte de electrones. Cuando algún componente está inactivado el complejo es inestable y se degrada la subunidad SDHB, lo que puede ser detectado por inmunohistoquímica que es negativa. Su defecto funcional produce acúmulo de succinato, que inhibe a varias enzimas dioxigenasas, entre las que está la prolil-hidroxilasa. Como consecuencia hay menor hidroxilación y degradación del factor de hipoxia inducible (HIF1 $\alpha$ ), que actúa como factor de transcripción e inicio de tumorigénesis. Mutaciones

en los genes que codifican estas subunidades se asocian al síndrome de predisposición a Paraganglioma /Feocromocitoma familiar. Además de paragangliomas y feocromocitomas, se han descrito otras neoplasias como GIST, cáncer renal, o adenoma hipofisario. Los GIST SDH-deficientes suelen ser de histología epitelioides y pueden estar producidos por mutaciones en los genes *SDHA* (1p36.13), *SDHB* (1q23.3), *SDHC* (11q23.1), *SDHD* (5p15.33), o por metilación epigenética del promotor de *SDHC*. Clínicamente afectan más a mujeres jóvenes y a niños, destacando que la mayoría de los GIST pediátricos corresponden a este subtipo<sup>22,24,26,27</sup>.

Existen dos entidades relacionadas con la presencia de paraganglioma y GISTs SDH-deficientes: la Triada de Carney y el síndrome de Carney-Stratakis. La Triada de Carney en su descripción inicial estaba constituida por los hallazgos de leiomioma de estómago (ahora se sabe que son GIST), paraganglioma y condroma pulmonar, con el 78% de los pacientes presentando dos de las manifestaciones y el 22% las tres. Además, se ha descrito en algunos pacientes leiomioma esofágico y adenoma corticoadrenal. Los GIST son diferentes a los esporádicos, afectan generalmente a mujeres (95%), a edad media de 22 años, localización gástrica, presentan frecuentemente metástasis ganglionares, multifocalidad y comportamiento impredecible, con histología epitelioides y patrón de crecimiento plexiforme. Estudios en tejido tumoral no han detectado mutaciones en ninguno de los genes *SDH*, pero sí variación en el número de copias de ADN, en concreto delección de 1p y 1q12-q21. Posteriores estudios han evidenciado en algunos pacientes la hipermetilación del promotor de *SDHC* y expresión reducida de su ARNm, resultado de un fenómeno epigenético. En otros pacientes se ha detectado mutaciones en alguno de los genes *SDH*<sup>22,27</sup>. La asociación de paraganglioma y GIST fue descrita como el síndrome de Carney-Stratakis, de herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta. Se ha descrito en pacientes con mutaciones en *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* y *SDHA*. A diferencia de los GISTs esporádicos, no presentan mutaciones en *KIT* o *PDGFRA* (GIST nativo). Hasta el 12% de pacientes con GIST nativo presentan mutaciones germinales en genes *SDH*<sup>22,24,26,27</sup>. Tienen menor sensibilidad a imatinib y otros inhibidores TK<sup>26</sup>.

### 3.3. MEDIDAS DE SEGUIMIENTO Y REDUCCIÓN DE MORTALIDAD

No hay guías específicas al respecto, y el manejo de cada caso dependerá del síndrome identificado. El tratamiento quirúrgico y médico de los GIST se debe basar en las características clínicas y moleculares específicas del sujeto.

Se ha sugerido seguimiento mediante PET-TC cada 3-6 meses<sup>22</sup> en los sujetos de riesgo.

La colonoscopia puede ser útil en pacientes con Síndrome *PDGFRA*, pero no en Síndrome *KIT* (ya que la mayoría de tumores en este caso son gástricos e intestinales) ni en Síndromes *SDH* (localización frecuente en estómago)<sup>24</sup>.

Los GIST SDH-deficiente son resistentes al tratamiento inicial con imatinib. Asimismo, sunitinib y regorafenib tienen una eficacia limitada en la mayoría de casos. La cirugía sigue siendo la única opción curativa. En cuanto a las medidas de prevención, los sujetos con predisposición genética familiar a GIST SDH-deficiente, deberán seguir las recomendaciones específicas del síndrome paraganglioma/feocromocitoma familiar<sup>27</sup> (ver capítulo correspondiente).

**Tabla 3. Síndromes de predisposición hereditaria a GIST.**

	Síndrome	Gen	Histología	Edad (años)	Sexo	Localización	Otras manifestaciones
SDHc	S. KIT	<i>KIT</i>	H > E	40-50	=	Estómago, I Delgado	Hiperplasia CIC Hiperpigmentación cutánea, alt. motilidad digestiva
	S. PDGFRA	<i>PDGFRA</i>	Mx/E > H	40-50	=	Estómago	Pólipos fibroides inflamatorios, manos largas
	NF1	<i>NF1</i>	H > Mx	49	=	I Delgado	Manchas café con leche, neurofibromas, pecas, PGL/ Feo. hiperplasia CIC, alt. motilidad digestiva
SDHd	Triada de Carney	Hipermetilación promotor <i>SDHC</i>	E > H	15	M>H	Estómago	PGL, condroma pulmonar, adenoma adrenocortical
	S. Carney-Stratakis	<i>SDHx</i>	E > H	23	M>H	Estómago	PGL

*Hu*: células en huso, *Ep*: células epiteloides, *Mx*: mixto, *m*: mujer, *h*: hombre, *PGL*:paraganglioma.

Adaptado de: Gopie P, Mei L, Faber AC, Grossman SR, Smith SC, Boikos SA. Classification of gastrointestinal stromal tumor syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(2):R49-R58.

## RESUMEN

Los síndromes de predisposición genética a cáncer gástrico incluyen el síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario y los casos de cáncer gástrico en el contexto de otros síndromes familiares de predisposición a cáncer, destacando por su prevalencia el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario y el síndrome de Li-Fraumeni. Los criterios clínicos de sospecha varían según la incidencia del área geográfica. El *International Gastric Cancer Linkage Consortium* también establece los criterios clínicos de sospecha para el estudio del gen *CDH1*. El CGDH asociado a mutaciones germinales en el gen *CDH1* tiene una historia natural de agresividad biológica, afectando a sujetos jóvenes e incrementado también la susceptibilidad a cáncer lobulillar de mama en mujeres. En los portadores sanos debe considerarse la gastrectomía total profiláctica; de no ser posible, el seguimiento activo debe realizarse según el protocolo de Cambridge.

Un pequeño porcentaje de cánceres de páncreas se deben a mutaciones germinales en distintos genes de alta y moderada penetrancia. La historia familiar es un importante factor de riesgo que debe ser registrado en las historias clínicas. Debido a la alta heterogeneidad genética del cáncer de páncreas, debería considerarse el uso de paneles multigénicos para el estudio de los casos con sospecha clínica de síndrome hereditario. Aunque no existe un programa de cribado bien establecido para cáncer de páncreas, el objetivo del seguimiento en los sujetos de riesgo, debe ser la detección y tratamiento precoz de las lesiones precursoras de alto grado.

Los GIST suponen un grupo heterogéneo de neoplasias que pueden deberse a mutaciones germinales preferentemente en *KIT* y *PDGFRA*. Más raros son los llamados GIST SDH-deficientes. El seguimiento en portadores de las familias afectas, debe perseguir la detección precoz de la enfermedad, ya que la cirugía es la única opción curativa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2018. Sociedad Española de Oncología Médica. [www.seom.org](http://www.seom.org) (consultado 21 de junio de 2018).
2. Avital I, Stojadinovic A, Pisters PW, Kelsen DP, Willet CG. Cancer of the stomach. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. En: Principles and practice of Oncology, 10ª ed. Philadelphia. Wolters Kluwer. 2015. p. 613-642.
3. Chun N, Ford JM. Genetic testing in stomach cancer. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. Principles and practice of Oncology, 10ª ed. Philadelphia. Wolters Kluwer. 2015. p. 643-650
4. Petrovchich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. Semin Oncol. 2016;43(5):554-559.
5. Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J, Chen X, Lee JS, et al. Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. Am J Hum Genet. 2016;98:830-42.
6. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. J Med Genet. 2015;52:361-74.
7. Oliveira C, Seruca R, Hoogerbrugge N, Ligtenberg M, Carneiro F. Clinical utility gene card for: Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC). Eur J Hum Genet. 2013; 21(8) e1-e5.
8. Hereditary diffuse gastric cáncer. Pathophysiology and clinical management. Pinheiro H, Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2014, 28: 1055-1068.
9. Slavin T, Neuhausen SL, Rybak C, Solomon I, Nehoray B, Blazer K, et al. Genetic gastric cancer susceptibility in the International Clinical Cancer Genomics Community Research Network. Cancer Genet. 2017;216-217:111-119.
10. Winter JM, Brody JR, Abrams RA, Lewis NL, Yeo CJ. Cancer of the pancreas. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. En: Principles and practice of Oncology, 10ª ed. Philadelphia. Wolters Kluwer. 2015. p. 657-684.
11. Axilbund JE, Wiley EL. Genetic testing in pancreatic cancer. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. En: Principles and practice of Oncology, 10ª ed. Philadelphia. Wolters Kluwer. 2015. p. 685-689.
12. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol. 2015; 110:223-262.
13. McWilliams RR, Maisonneuve P, Bamlet WR, Petersen GM, Li D, Risch H, et al. Risk factors for early-onset and very-early-onset pancreatic adenocarcinoma: a pancreatic cancer case-control consortium (PanC4) analysis. Pancreas. 2016;45:311-316.
14. Grant RC, Selander I, Connor AA, Selvarajah S, Borgida A, Briollais L, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. Gastroenterology. 2015;148:556-64.



15. Amundadottir LT. Pancreatic Cancer Genetics. *Int J Biol Sci.* 2016 28;12:314-25
16. Lowery MA, Wong W, Jordan EJ, Lee JW, Kemel Y, Vijai J, et al. Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110:1067-1074
17. Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, Maguchi H, Mizuma M, Takahashi H et al. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World J Gastroenterol.* 2017; 23:935-948.
18. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK, Varghese AM, Capanu M, Salo-Mullen E, et al. Evaluating mismatch repair deficiency in pancreatic adenocarcinoma: challenges and recommendations. *Fam Cancer.* 2018; 17:225-228.
19. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, Kamel IR, Schulick R, Zhang Z et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology.* 2012;1 42:796-804.
20. Del Chiaro M, Verbeke CS, Kartalis N, Pozzi Mucelli R, Gustafsson P, Hansson J et al. Short-term results of a magnetic resonance imaging-based swedish screening program for individuals at risk for pancreatic cancer. *JAMA Surg.* 2015;1 50:512-8.
21. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthäi E, Carrato A et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: outcome of long-term prospective follow-up studies from three european expert centers. *J Clin Oncol.* 2016; 34:2010-2019.
22. Gopie P, Mei L, Faber AC, Grossman SR, Smith SC, Boikos SA. Classification of gastrointestinal stromal tumor syndromes. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(2): R49-R58.
23. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016; 40:39-46.
24. Ricci R. Syndromic gastrointestinal stromal tumors. *Hereditary Cancer in Clinical Practice.* 2016; 15:1-15.
25. Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, LaQuaglia MP, Weldon CB, George S, et al. Molecular subtypes of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol.* 2016;2: 922-8.
26. Postow MA, Robson ME. Inherited gastrointestinal stromal tumor syndromes: mutations, clinical features, and therapeutic implications. *Clin Sarcoma Res.* 2012; 2:16.
27. Kirmani S, Young WF. Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes. En: *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Initial Posting: May 21, 2008; Last Update: November 6, 2014. [Consultado 26 de junio de 2018].

## LISTADO DE ABREVIATURAS

SG: supervivencia global

ADG: adenocarcinoma gástrico

GIST: tumores del estroma gastrointestinal

CGDH: Cáncer Gástrico Difuso Hereditario

PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar

GAPPS: Poliposis Proximal del Estómago

CGIF: cáncer gástrico tipo intestinal familiar

CLI: carcinoma lobulillar infiltrante

ADP: adenocarcinoma ductal pancreático

PanIN: neoplasia intraepitelial pancreática

IPMN: neoplasias mucinosas intraductales

CPF: cáncer de páncreas familiar

SCF: factor de células madre.

NF1: neurofibromatosis tipo 1

SDH: succinato deshidrogenasa

HIF1a: factor de hipoxia inducible

RR: riesgo relativo

OR: Odd ratio

SIR: razón de incidencia estandar

RM: resonancia magnética

PET-TC: Tomografía por emisión de positrones-tomografía computerizada

CPRM: colangiopancreatografía por resonancia magnética

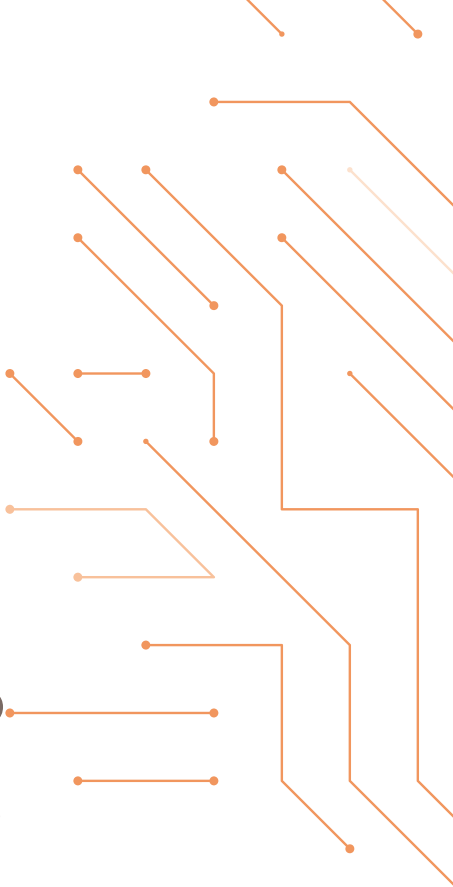


## MÓDULO III

---

# SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER.

# ASPECTOS MOLECULARES DE LA PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A TUMORES ENDOCRINOS Y NEUROENDOCRINOS



## Mercedes Robledo

Programa de Genética del Cáncer Humano.  
Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario.  
Jefe de Grupo. Centro Nacional  
de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.  
E-mail: [mrobledo@cnio.es](mailto:mrobledo@cnio.es)

## NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2 (MEN2).

De aquí en adelante nos referiremos a este síndrome como MEN2 para hacerlo coincidir con la abreviatura en inglés (*Multiple Endocrine Neoplasia type 2*).

### **Bases moleculares de MEN2. Estructura del proto-oncogen RET, mecanismos de activación, y función de la proteína.**

MEN2 es un síndrome tumoral hereditario autosómico dominante, causado fundamentalmente por mutaciones de ganancia de función del proto-oncogen RET (del inglés *REarranged during Transfection*). *RET* tiene un tamaño aproximado de 55 kilobases, consta de 21 exones y codifica un receptor transmembrana que pertenece a la familia de las tirosinas quinasa. RET es estructuralmente similar a otras proteínas tirosina quinasa, con un único dominio transmembrana, uno citoplasmático y otro extracelular, pero se diferencia por la presencia de 4 dominios cadherina dispuestos en tándem localizados en la región extracelular, y un dominio rico en cisteínas localizado inmediatamente adyacente a la membrana celular. Este último dominio está formado por 20 residuos cisteína, esenciales para la formación de puentes disulfuro intramoleculares que

determinan la estructura terciaria de la proteína RET, y que son responsables de la formación de dímeros. El segmento intracelular contiene dos subdominios tirosina quinasa, TK1 y TK2<sup>(1)</sup>.

Se han descrito dos posibles mecanismos de activación del receptor RET. En condiciones normales, el proto-oncogen RET se activa al formar un homodímero que interactúa con otras proteínas, formando un complejo multiprotéico que incluye un ligando soluble perteneciente a la familia del factor neurotrófico derivado de la glia (GFLs ó "*GDNF family ligands*") y un correceptor de superficie de la familia de receptores de GDNF (GFRs ó "*GDNF family receptors*"). Los ligandos del proto-oncogen RET actúan promoviendo la supervivencia de un amplio espectro de neuronas (motoras, entéricas, noradrenérgicas, parasimpáticas y simpáticas) y son: 1- Factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF), 2- Neurturina (NRTN), 3- Artemina (ARTN) y 4-Persepina (PSPN). En cuanto a los correceptores (*GDNF factors receptors*  $\alpha$  1-4 o GFR alfa 1-4), son 4 proteínas de unión a glicosil-fosfatidilinositol que interactúan preferentemente con cada uno de los ligandos previamente mencionados. Una vez que RET se une a un ligando y a un correceptor, el dominio rico en cisteínas facilita la dimerización del receptor, conduciendo a un estado de autofosforilación y a la activación de los dominios intracelulares TK1 y TK2 (2). Esta señal activa varias rutas de señalización, tales como RAS/RAF/MAP quinasas, PI3K/AKT y STAT3, estando RET implicada en la regulación de procesos tan esenciales como proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular, dependiendo del tipo celular y del momento del desarrollo<sup>1</sup>.

*RET* se expresa principalmente en células derivadas de la cresta neural (células C ó parafoliculares del tiroides y células de la médula adrenal, entre otras), aunque también juega un papel crucial en el desarrollo del sistema nervioso entérico, el riñón y la espermatogénesis. Además, estudios de expresión han detectado una alta presencia de la proteína RET en los tumores derivados de estos tipos celulares, como el CMT y el FEO.

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

MEN2 se trata de un síndrome con una incidencia anual estimada de 5 por 10,000,000 individuos y una prevalencia de 1 en 35,000. Sigue una clasificación clínica que tiene en cuenta las manifestaciones desarrolladas por el paciente o la familia. Los subtipos clínicos (ver capítulo de "*Aspectos clínicos de la predisposición hereditaria a tumores endocrinos y neuroendocrinos*") difieren entre sí en la incidencia, las mutaciones específicas en *RET* y el dominio que éstas afectan, la penetrancia relativa a la edad, la agresividad del carcinoma medular de tiroides (CMT) y el pronóstico<sup>2</sup>.

La mayor parte de mutaciones germinales en *RET* que dan lugar a un síndrome MEN2A afectan a residuos de la región extracelular rica en cisteínas (correspondientes con los exones 10 y 11 del gen). El codón 634 (exón 11), es el residuo más frecuentemente mutado en pacientes MEN2A (en torno al 87% de los casos). Las mutaciones que afectan este codón se asocian con edades tempranas de desarrollo de CMT (a menudo antes de los 20 años de edad), y al mayor riesgo de feocromocitoma e HPP en este síndrome<sup>2</sup>. Los pacientes con mutaciones en el 634 tienen un mayor riesgo a desarrollar liquen cutáneo amiloidótico. La consecuencia biológica de la presencia de estas mutaciones es que se impide la formación de puentes disulfuro, y esto conduce a una dimerización constitutiva de dos proteínas RET en ausencia de ligando. Otras mutaciones en los exones 13 y 14, y más raramente en los

exones 5, 8, 12, 15 y 19 también han sido asociadas a pacientes MEN2A. Las mutaciones asociadas a CMTf se han descrito en los exones 5, 8, 10, 11, y del 13 al 16, estando la mayor parte de ellas localizadas en la región rica en cisteínas o en el dominio TK1, y suelen estar asociadas a un desarrollo del CMT a edades más tardías. De hecho, este grupo de mutaciones muestra un claro solapamiento con la edad de diagnóstico de los CMT esporádicos. Esta observación justifica en parte el estudio genético rutinario de pacientes con enfermedad aparentemente esporádica, dado que hasta un 15% de estos pacientes serán portadores de mutaciones germinales en RET, fundamentalmente en residuos no cisteína, o bien de mutaciones *de novo*.

El 95% de los casos MEN2B se explica por una única mutación en el exón 16 (p.M918T), que causa un cambio conformacional en la región intracelular TK2, y una activación constitutiva en ausencia de dimerización<sup>1</sup>. En algunos pacientes portadores de esta mutación el CMT se ha desarrollado en el primer año de vida, de modo que la tiroidectomía profiláctica en los primeros meses de vida está justificada en familias MEN2B. Un 2-3% adicional de los pacientes MEN2B se caracterizan por mutaciones que afectan al residuo 883 (p. A883F), en el dominio TK1<sup>3</sup>. Una relación de las mutaciones descritas en RET y el fenotipo asociado está recogida en la tabla 1.

**Tabla 1. Mutaciones germinales asociadas al desarrollo de MEN2 y fenotipo asociado**

Exón	Nº codón	Mutación	Consecuencia en la proteína	Fenotipo asociado
8	532	InsGAGGAGTGT	532insGlu Glu Cys	CMTf
	533	GGC > TGC	Gly > Cys	MEN2A, CMTf
10	606	TAT > TGT	Tyr > Cys	CMTf
	609	TGC > CGC	Cys > Arg	MEN2A, CMTf
	611	TGC > GGC	Cys > Gly	MEN2A
		TGC > TCC	Cys > Ser	CMTf
		TGC > TAC	Cys > Tyr	CMTf
		TGC > CGC	Cys > Arg	MEN2A
	618	TGC > TAC	Cys > Tyr	MEN2A
		TGC > TGG	Cys > Trp	MEN2A, CMTf
		TGC > GGC	Cys > Gly	CMTf
		TGC > TTC	Cys > Phe	MEN2A
	620	TGC > TCC	Cys > Ser	MEN2A, CMTf
		TGC > AGC	Cys > Ser	CMTf
		TGC > GGC	Cys > Gly	CMTf
		TGC > CGC	Cys > Arg	MEN2A, CMTf
		TGC > TAC	Cys > Tyr	MEN2A, CMTf
		TGC > TGA	Cys > Stop	MEN2A
		TGC > CGC	Cys > Arg	MEN2A, CMTf
	630	TGC > TAC	Cys > Tyr	MEN2A
		TGC > TTC	Cys > Phe	CMTf
		TGC > TCC	Cys > Ser	CMTf
		TGC > GGC	Cys > Gly	MEN2A
		TGC > AGC	Cys > Ser	CMTf
		TGC > TGG	Cys > Trp	MEN2A
		TGC > TTC	Cys > Phe	MEN2A
11	634	TGC > TCC	Cys > Ser	CMTf
		TGC > TAC	Cys > Tyr	CMTf
		TGC > CGC	Cys > Arg	CMTf
		TGC > TAC	Cys > Tyr	MEN2A, CMTf
	635	TGC > CGC	Cys > Arg	MEN2A
		TGC > TTC	Cys > Phe	MEN2A, CMTf
		TGC > GGC	Cys > Gly	MEN2A
		TGC > TGG	Cys > Trp	MEN2A
		TGC > AGC	Cys > Ser	MEN2A
		TGC > TCC	Cys > Ser	MEN2A, CMTf
		TGC > TGG	Cys > Tyr	MEN2A
		InsACGAGCTGTGCC	635ins Thr Ser Cys Ala	MEN2A
	637	InsTCGCGCACG	637insCys Arg Thr	MEN2A
	666	AAG > GAG	Lys > Glu	MEN2A
	768	GAG > GAC	Glu > Asp	CMTf, MEN2A
13	790	TTG > TTT	Leu > Phe	CMTf, MEN2A
	791	TTG > TTC	Leu > Phe	CMTf, MEN2A

		TAT > TTT	Tyr > Phe	<i>CMTf, MEN2A</i>
14	804	GTG > TTG	Val > Leu	<i>CMTf, MEN2A</i>
		GTG > ATG	Val > Met	<i>CMTf, MEN2A</i>
	804 + 806	804; GTG @ ATG	Val > Met	<i>MEN2B</i>
		806; TAC > TGC	Tyr > Cys	<i>MEN2B</i>
	883	GCT > TTT	Ala > Phe	
15	891	TCG > GCG	Ser > Ala	<i>CMTf, MEN2A</i>
16	918	ATG > ACG	Met > Thr	<i>MEN2B</i>

Se ha sugerido que los diferentes mecanismos de activación de RET inducidos por estas mutaciones conducen al establecimiento de distintos patrones de fosforilación y señalización celular. Por ejemplo, la mutación p.M918T, que explica la gran mayoría de los pacientes MEN2B, está asociada a una mayor activación de la ruta PI3K/AKT en comparación con las mutaciones asociadas a MEN2A, hecho que podría explicar las diferencias en los fenotipos asociados a ambos subtipos. Ahora bien, ya que alguna de las mutaciones en *RET* se asocian indistintamente a MEN2A o a CMTf, es probable que existan factores genéticos adicionales que actúen como modificadores del fenotipo. Hay resultados contradictorios de estudios centrados en el papel de polimorfismos de *RET* en el desarrollo o progresión del CMT, o el feocromocitoma en pacientes MEN2A. Estudios más recientes sugieren que el polimorfismo p.G691S, o una combinación de polimorfismos, podrían afectar al desarrollo de feocromocitoma en pacientes MEN2A(4), pero se debería confirmar en familias suficientemente informativas donde se analice la co-segregación de estos SNPs con el desarrollo de feocromocitoma.

La American Thyroid Association (ATA)<sup>2</sup> recoge en su última guía una nueva clasificación simplificada de las mutaciones en *RET* relativa a la agresividad del CMT. La mutación p.M918T es considerada como de muy alto riesgo, las mutaciones que afectan la cisteína 634 y la mutación p. A883F se clasifican como de alto riesgo, mientras que el resto de mutaciones en *RET* forman un único grupo y se clasifican como de moderado riesgo. Esta clasificación no solo indica la agresividad del CMT que desarrollan estos pacientes, sino también tiene relación con la incidencia de feocromocitoma, HPP o amiliodosis liquénica cutánea.

## Bases moleculares del CMT esporádico.

Hasta un 50% de los CMT esporádicos se deben a mutaciones somáticas en *RET*, fundamentalmente como consecuencia de la mutación p.M918T. Hay además una pequeña proporción de casos esporádicos causados por mutaciones somáticas en los exones 10, 11, 15 ó 16. La mutación p.M918T se asocia a un curso más agresivo y peor pronóstico. La prevalencia de la mutación p.M918T aumenta con el tamaño del CMT esporádico. Así, el 11,3% de pacientes con CMT menores a 1 cm estaban causados por esta mutación, frente al 58,8% de aquellos cuyo tamaño era superior a 3 cm<sup>5</sup>. Las dos hipótesis que se barajan para explicar estos hallazgos es que o bien *RET* esté implicado en una fase posterior de crecimiento del tumor, y que sean otros genes los que jueguen un papel significativo en el desarrollo del mismo, o bien que los CMT<sup>M918T</sup> tengan una mayor tasa de crecimiento, y que sea más probable diagnosticarlos habiendo alcanzado tamaños mayores.

Más recientemente se han descrito mutaciones somáticas activadoras en genes de la familia RAS. Las mutaciones afectan a los puntos calientes de los exones 2, 3 y 4 de *HRAS* y *KRAS* fundamentalmente, y explican entre un 10 y un 45% de los CMT esporádicos negativos para mutaciones en *RET*. Las mutaciones en *RAS* y en *RET* son casi siempre mutuamente excluyentes, estando las primeras asociadas con cursos clínicos menos agresivos (revisado en (6)).



## A quién es recomendable realizar un test genético.

El test genético de *RET* es relativamente simple ya que las mutaciones asociadas al desarrollo de MEN2 se localizan en ocho exones concretos (5, 8, 10, 11, y del 13 al 16). Teniendo en cuenta la probabilidad de detectar mutaciones germinales en *RET* en casos con CMT aparentemente esporádico, se debería realizar un estudio genético en todos los pacientes, independientemente de la edad de diagnóstico del carcinoma. Se recomienda que la secuenciación de la región codificante completa de *RET* solo en aquellos pacientes que cumplan criterios clínicos de MEN2, y en los que el estudio genético rutinario de *RET* haya sido negativo<sup>2</sup>. En caso de encontrar una variante de significado desconocido (VSD) no debe ofrecerse el estudio genético presintomático a los familiares. Es conveniente recordar que un cambio genético en *RET* solo se considera mutación si segrega con la expresión clínica de la enfermedad en una familia, incluyendo al menos dos individuos con fenotipo MEN2. De no haber familiares con clínica compatible con MEN2, es recomendable primero hacer el estudio de mutaciones somáticas a partir de ADN del tumor, dado que hasta el 50 % de los CMT esporádicos presentan mutaciones somáticas en *RET*, y hasta un 10-40% adicional presentan mutaciones somáticas en genes de la familia RAS. Detectar una mutación somática en tejido tumoral indica que el CMT es esporádico, con claras repercusiones para el consejo genético.

## Nuevos hallazgos moleculares.

Las plataformas de análisis masivo (OMICAS) han identificado firmas asociadas a mutaciones específicas en otros subtipos de carcinoma de tiroides, y revelar eventos moleculares asociados con progresión y recidiva. Sin embargo, los datos centrados en CMT son escasos debido a la baja prevalencia de la enfermedad. De hecho, hasta la fecha hay solo algunos estudios basados en el transcriptoma de los CMTs, en los que se describe la sobre-expresión de genes relacionados con la ruta del TGF $\beta$  (del inglés *tumor growth factor beta*), y la capacidad de invasión en CMT<sup>M918T</sup> (revisado en [7]). Las firmas de microRNAs centradas en CMT han identificado igualmente marcadores moleculares relacionados con el desarrollo de metástasis y mal pronóstico (Santarpia L, 2013). Por último, también se han definido perfiles de metilación dependiente de mutación<sup>7</sup>. Este último estudio mostró que la ruta JAK/Stat estaba implicada en los CMT<sup>M918T</sup>. Esta ruta ha sido previamente relacionada con un comportamiento maligno en tumores, y por tanto los hallazgos del estudio son consistentes con el hecho de que los pacientes con CMT relacionados con la mutación p.M918T muestran un peor curso clínico. La activación constitutiva de STAT3 es frecuente en líneas celulares metastásicas, modelos animales y tumores humanos, y está asociada a un peor pronóstico debido a su papel en la regulación de la proliferación y la modulación del microambiente<sup>8</sup>. Estas características convierten a STAT3 en una molécula atractiva para el desarrollo de terapias dirigidas, y su inhibición de STAT3, en combinación con otras terapias, podría conllevar un beneficio clínico. El estudio de Mancikova<sup>7</sup> describe que bajas dosis de un inhibidor de fosfo-STAT3 incrementa la sensibilidad de células CMT al tratamiento con Vandetanib. Este hecho podría tener un importante impacto en el manejo de los pacientes, ya que el tratamiento con Vandetanib se asocia a menudo con toxicidad y desarrollo de efectos adversos, que requieren de disminución de dosis, o incluso de interrupción del propio tratamiento.

## NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1.

### Bases moleculares de MEN1. Estructura del gen MEN1 y función de menina.

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1, OMIM #131100) es un síndrome tumoral hereditario raro (1:30.000), que sigue un patrón de herencia autosómico dominante, con expresividad clínica variable (ver capítulo de "Aspectos clínicos de la predisposición hereditaria a tumores endocrinos y neuroendocrinos") y penetrancia superior al 95 % durante la quinta década de la vida. El gen responsable de la enfermedad, *MEN1* (11q13), que actúa como supresor de tumores, codifica la menina, una proteína de 610 aminoácidos predominantemente nuclear en células que no están en división y expresada de forma ubicua. Menina es muy versátil, jugando un papel importante en reparación del ADN, estabilidad genómica, regulación la transcripción génica, y control del ciclo celular. En el núcleo, menina puede asociarse con cromatina, con ADN de doble cadena, con las histonas-lisina-metiltransferasa KMT2A y KMT2B, así como con componentes de complejos represores transcripcionales, incluyendo histonas deacetilasas<sup>9</sup>.

Es difícil explicar la selectividad de tejidos afectados por tumorigénesis en los pacientes MEN1. Se ha propuesto que los tejidos difieren en su capacidad de compensar la pérdida de un alelo de *MEN1*. En la regulación de la expresión de menina intervendrían microRNAs, cuyo patrón de expresión es dependiente de tejido, y por tanto buenos candidatos para dar respuesta a esta paradoja.

### Mutaciones en MEN1.

Se han caracterizado más de 1300 mutaciones, y descrito en torno a 1800 mutaciones en *MEN1* (85% germinales y un 15% somáticas). Las mutaciones germinales se distribuyen a lo largo de la secuencia codificante de *MEN1*, si bien el 20% afectan a nueve residuos o nucleótidos concretos, y por tanto representan puntos calientes de mutación. En torno al 75% de estas alteraciones conducen a una pérdida de función, hallazgo que concuerda con el papel supresor de tumores que tiene *MEN1*.

Entre el 80 y el 95% de los casos familiares, y el 65-70% de los casos *de novo*, se deben a mutaciones patogénicas germinales en *MEN1*. En torno a un 1% de los pacientes con MEN1 son portadores de grandes deleciones del gen, de modo que ante un *MEN1* típico negativo para mutaciones detectadas por secuenciación, se debería descartar un gran reordenamiento.

Hasta en un 10% de los pacientes no es posible identificar la mutación responsable a lo largo de la secuencia codificante, o en las regiones canónicas de *splicing*, y se ha propuesto que mutaciones en el promotor del gen o mutaciones intrónicas localizadas a mucha distancia de los exones (*deep-intronic mutation*) podrían en parte explicar estos casos. Individuos que cumpliendo los criterios clínicos de MEN1 no tienen una mutación patogénica en el gen, tienden a desarrollar los tumores a una mayor edad. Esto podría indicar que dichos pacientes son portadores de mutaciones en *CDKN1B* (ver MEN4 en la sección siguiente), si bien éstas son raras, y difícilmente van a explicar todos los pacientes MEN1 sin alteraciones en la menina<sup>10</sup>. De hecho, ante pacientes que presenten un cuadro MEN1 clásico, y en los que se hayan descartado mutaciones en *MEN1* y *CDKN1B*, debería considerarse el estudio genético de otros genes que regulan negativamente el ciclo celular, como *CDKN1A*, *CDKN2B*, o *CDKN2C*<sup>(9)</sup>.

Si bien no hay una relación fenotipo-genotipo en *MEN1*<sup>(10)</sup>, las mutaciones missense, o de cambio de aminoácido en *MEN1*, se asocian más frecuentemente al desarrollo de endocrinopatías aisladas, como ocurre en los casos de HPT 1º familiar. Un 38% de estas familias son portadoras de una mutación de cambio de aminoácido en *MEN1*<sup>(11)</sup>.

Es frecuente encontrar mutaciones variantes de significado desconocido (VSD), y se necesitan realizar ensayos adicionales por parte del laboratorio para demostrar su patogenicidad. Una vez establecido el carácter patogénico de la variante, el estudio genético presintomático debería realizarse durante la primera década de vida, ya que se han descrito pacientes que han desarrollado la enfermedad a la edad de cinco años. Aquellos que resulten portadores de la mutación deben someterse a un seguimiento clínico anual para detectar adenomas hipofisarios e insulinomas desde los cinco años de edad, tumores paratiroides a partir de los 8 años, y gastrinoma a partir de los 20 años.

Una proporción variable de las contrapartidas esporádicas de *MEN1* (un 10-20 % de los adenomas de paratiroides, un 38 % de los gastrinomas, un 14 % de los insulinomas, un 57 % de los VIPomas, un 16% de los TNEp no funcionantes, un 60% de los glucagonomas, un 35 % de los carcinoides bronquiales, un 3.5% de los adenomas hipofisarios, un 10% de los angiofibromas y un 28% de los lipomas) muestran mutaciones somáticas que inactivan ambas copias de *MEN1*.

### **A quién es recomendable realizar un test genético.**

El estudio genético completo está indicado en i) cualquier individuo diagnosticado de dos o más tumores característicos del síndrome, ii) individuos con un tumor de *MEN1* y un familiar de primer grado con *MEN1*, o iii) pacientes menores de 30 años diagnosticados con HPTp, o tumores pancreáticos, con independencia de la existencia de historia familiar. Además, también debería considerarse en pacientes atípicos, que hayan desarrollado dos o más tumores *MEN1* aunque no todos sean parte de la clásica triada (por ejemplo, un individuo diagnosticado de un tumor paratiroideo y de un tumor adrenal)<sup>(12)</sup>.

La prevalencia de mutaciones patogénicas en *MEN1* entre pacientes con adenomas hipofisarios aislados es mucho más baja (0-5%), y atendiendo solo a pacientes menores de 30 años, la probabilidad de encontrar una mutación en *MEN1* oscila en torno a un 3%. Es decir, la utilidad de llevar a cabo un estudio genético de *MEN1* en pacientes con adenoma de hipófisis aislado está mucho menos clara (Lecoq A-L, 2015). La tasa de mutación *de novo* es del 10 % para *MEN1* en general, y del 25 % para pacientes *MEN1* con Zollinger-Ellison.

## **NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 4 (MEN4; OMIM #610755).**

Este síndrome fue descrito como entidad clínica en 2006, aunque su baja prevalencia dificulta tener un cuadro completo de la enfermedad. Este síndrome fue originalmente identificado en el contexto de un modelo experimental de rata, en el que una variante en *CDKN1B* se asoció al desarrollo de adenomas de paratiroides y feocromocitoma bilateral en el 100% de los animales portadores del cambio. Ocasionalmente también se identificó hiperplasia de células C, y de células pancreáticas<sup>13</sup>. En humanos portadores de mutaciones patogénicas en *CDKN1B* el fenotipo parece ser más restringido, similar a *MEN1*, con una alta incidencia de HPTp (en el 100% de los individuos afectados), y adenomas hipofisarios

(somatotropos, corticotropos y no funcionantes). En humanos no se han descrito pacientes con CMT. Otras manifestaciones incluyen NETs gastroenteropancreáticos, neoplasias uterinas, masas adrenocorticales y tumores tiroideos, aunque todos ellos en baja frecuencia (Pellegata NS, 2012).

*CDKN1B* (de aquí en adelante nos referiremos al gen *p27*) codifica p27kip1, una proteína cuya función principal es la inhibición de la progresión del ciclo celular. En el tejido tumoral, las mutaciones en *CDKN1B* parecen estar asociadas a niveles transcripcionales normales, pero con niveles de proteína indetectables, sugiriendo que las mutaciones afectan la vida media de la proteína p27kip1. Aunque la pérdida de un alelo de *p27* es un evento frecuente en muchos cánceres humanos, el segundo alelo está raramente mutado o afectado por eventos de pérdida de heterocigosidad, de modo que no siempre cumple los criterios clásicos para ser considerado un gen supresor de tumores. *CDKN1B* está transcripcionalmente regulado por menina a través de mecanismos epigenéticos, sugiriendo una ruta común implicada en la tumorigénesis de MEN1 y MEN4, y se ha descrito que *p27* puede actuar como modificador de fenotipo en pacientes con mutaciones germinales en *MEN1*<sup>(14)</sup>.

Se han descrito pocas mutaciones patogénicas germinales en *p27* hasta la fecha, e incluyen tanto cambios de aminoácido, como señales de parada o mutaciones que generan un cambio en el marco de lectura. El hecho de existir portadores asintomáticos en familias MEN4 sugiere una penetrancia incompleta de la enfermedad.

Variantes en este gen también han sido asociadas con el desarrollo de formas familiares de adenomas de paratiroides y de adenomas hipofisarios aislados. En la práctica clínica, el estudio de *p27* puede considerarse en aquellas familias con HPTp negativas para el estudio genético de MEN1, en pacientes jóvenes (menores de 30 años) con hiperparatiroidismo primario por afectación de múltiples glándulas, o en familias con evidencia de enfermedad sindrómica, y negativas para *MEN1* o *RET*<sup>(14)</sup>.

## ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU (VHL; OMIM#193300)

VHL es un síndrome tumoral hereditario raro (1:36.000), que sigue un modo de herencia autosómica dominante, con expresividad clínica variable y penetrancia dependiente de la edad (ver capítulo “Aspectos clínicos de la predisposición hereditaria a tumores endocrinos y neuroendocrinos”).

### Gen *VHL*, función de la proteína y relación con la tumorigénesis.

El gen responsable de la enfermedad, *VHL* (3p25-26), actúa como un gen supresor de tumores, tiene 3 exones y codifica dos isoformas distintas (pVHL) que junto con la elongina B y C, forman el complejo VCB, resistente a la degradación por el proteosoma. La pVHL también interacciona con fibronectina, Sp1, HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  y HIF-3 $\alpha$ . La proteína VHL está implicada en múltiples funciones. La función mejor caracterizada de pVHL es su papel regulador de la degradación proteolítica de los dos factores inducidos por hipoxia, HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$  fundamentalmente (revisado en<sup>(15)</sup>). Los factores HIF coordinan la respuesta a hipoxia, aumentando la captación de glucosa e incrementando la expresión de factores angiogénicos, de crecimiento y metabólicos [como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFB), el factor de crecimiento transformante (TGF) y la eritropoyetina (EPO)]<sup>15</sup>. La inactivación de pVHL lleva a una estabilización de HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$ , y por tanto a la activación de los genes cuya transcripción depende de ellos, hecho

que explicaría la naturaleza vascularizada de los tumores asociados con el síndrome VHL, especialmente hemangioblastomas (Hgbs) y carcinoma renal de células claras (CRCC). Otro mecanismo de carcinogénesis mediado por HIF comienza con el aumento de los niveles de TGF- $\beta$ , que es un potente factor mitogénico (especialmente para el epitelio renal), y estimula la expresión de receptores de factores de crecimiento epidérmicos.

Aunque están menos caracterizadas, la pVHL ejerce otras funciones independientes de HIF, incluyendo ensamblaje y regulación de la matriz extracelular, estabilización de los microtúbulos y mantenimiento de los cilios primarios, regulación de apoptosis, control de senescencia y regulación transcripcional<sup>15</sup>.

## Test genético. Relación fenotipo-genotipo

El test genético debe incluir el estudio de la secuencia completa del gen, y el análisis de grandes deleciones mediante MLPA (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*) o metodologías similares. Utilizando ambas estrategias se alcanza una sensibilidad en el diagnóstico molecular cercana al 100%.

Las familias VHL tipo 1 se asocian con la presencia de mutaciones que generan proteínas truncadas (pequeñas inserciones y deleciones, mutaciones sin sentido o grandes reordenamientos), mientras que las familias clasificadas como tipo 2, con al menos un familiar que haya desarrollado FEO, muestran fundamentalmente mutaciones que generan un cambio de aminoácido.

Ahora bien, la gran variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad obliga a plantear un seguimiento clínico exhaustivo del paciente, independientemente del tipo de mutación del que sea portador, e indica la necesidad de desarrollar nuevas aproximaciones que nos permitan entender las consecuencias biológicas asociadas a una u otra mutación, especialmente en el caso de aquellas que generan un cambio de aminoácido. En este sentido, algunos autores han relacionado el desarrollo de tumores VHL específicos con la alteración de determinadas interacciones entre pVHL y otras proteínas con las que forma complejos. Por ejemplo, el desarrollo de Hgbs y de CRCC requiere una sobre-expresión tanto de HIF como de sus proteínas diana, mientras que el ensamblaje anormal de la matriz de fibronectina parece que contribuye al desarrollo de FEO. Otros estudios han asociado el desarrollo de un fenotipo VHL tipo 2A con una alteración de la estabilidad de los microtúbulos. Basados en todos estos datos, se ha propuesto que una estimación del cambio de la estabilidad de pVHL podría usarse como herramienta adicional para entender el cuadro clínico que desarrolla un paciente VHL. De hecho, mediante esta herramienta se ha encontrado una asociación entre el desarrollo de CRCC y la existencia de mutaciones de cambio de aminoácido que alteran significativamente la estabilidad de la proteína. Un estudio posterior clasifica las mutaciones de cambio de aminoácido como "de superficie" (*surface missense substitution*) o "profundas" (*deep missense mutations*) atendiendo a la localización del residuo en la estructura de la proteína. Estas dos categorías se asocian a un riesgo de FEO claramente distinto<sup>16</sup>.

Otro aspecto de interés es el distinto riesgo a desarrollar CRCC encontrado en familias portadoras de una gran deleción de VHL. Como ya se ha mencionado, mutaciones que generan proteínas truncadas (pequeñas inserciones y deleciones, mutaciones sin sentido o grandes reordenamientos) se asocian al desarrollo de VHL tipo 1. Ahora bien, los grandes reordenamientos que implican solo al gen VHL desarrollan el tipo 1A, y aquellos en los que la deleción abarca también el gen contiguo (HSPC300) presentarán susceptibilidad a desarrollar

Hgbs, pero no FEO ni CRCC (VHL tipo 1B) (revisado en <sup>15</sup>). Este fenotipo se debe a que alteraciones que afectan a HSCP300 conducen a anomalías del citoesqueleto y a la parada del ciclo celular. La mutación del segundo alelo en los CRCC suele ser una pérdida completa del brazo corto del cromosoma 3, o del cromosoma completo. Esto significa que la célula renal donde se está produciendo este segundo hit dejará de dividirse (dado que los dos alelos de HSCP300 estarán ausentes), y el tumor renal no progresa en estos pacientes. Pacientes portadores de grandes deleciones germinales que afectan a VHL y al menos a HSCP300, desarrollan múltiples hemangioblastomas. Esto se debe a que en estos tumores el segundo hit consiste en una mutación puntual en VHL. Al no verse *HSCP300* afectado, la célula no ve comprometida su división<sup>17</sup>.

Por último, hay que tener en cuenta que hasta el 20% de los pacientes VHL presentan mutaciones de novo, y por tanto representan el primer miembro afectado de una familia. En concreto, y referido a pacientes con tumores de presentación aparentemente esporádica, se detectan mutaciones germinales de *VHL* en un 30-50% de pacientes con Hgbs de retina, en un 4-40% de pacientes con Hgbs de sistema nervioso central, en un 20% de los pacientes con tumores de saco endolinfático, en un 3-11% de los pacientes con FEO, y en un 1-2% de los pacientes con CRCC<sup>12</sup>.

## **FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA HEREDITARIO (PPGL; OMIM # 171300)**

Los FEO y los paragangliomas (PGL), a los que nos referiremos a partir de aquí como F/PGL, son tumores neuroendocrinos desarrollados a partir de células cromafines de la medula suprarrenal, de paraganglios del sistema nervioso simpático (PGL abdominales/retroperitoneales o torácicos), y más raramente parasimpático (PGL de cabeza y cuello), todos ellos derivados de la cresta neural. La incidencia anual de F/PGL en la población española es de 2,06 por millón (3-8 por millón en Estados Unidos), si bien los hallazgos en autopsias sugieren una mayor incidencia. Hasta el 20% de los F/PGLs se diagnostican en la infancia o adolescencia. Para conocer detalles sobre el diagnóstico, técnicas de imagen, etc ver capítulo "*Aspectos clínicos de la predisposición hereditaria a tumores endocrinos y neuroendocrinos*".

### **Genética de los F/PGL. Un paradigma de heterogeneidad.**

Este tumor puede desarrollarse de forma aparentemente esporádica o en el seno de varios síndromes tumorales asociados a defectos genéticos en distintos genes, y entonces acompañado del desarrollo de otras patologías. Hace tiempo que se ha abandonado el término del "*tumor del 10%*", que reflejaba el porcentaje de pacientes pediátricos, con afectación bilateral o hereditarios. De hecho, actualmente se sabe que se trata del tumor humano más hereditario, ya que al menos el 40% de los pacientes adultos, y hasta un 70-80% de los pediátricos, son portadores de una mutación germinal en alguno de los genes que se saben relacionados con la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad. Entre estos genes destacan algunos que participan en el ciclo de Krebs (*SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, IDH1, FH, MDH2, GOT2 y SLC23A11*), o en una ruta en cierto modo común a todos ellos (*MEN1, KIF1B $\beta$ , EGLN1, EGLN2, RET, HRAS, NF1, TMEM127, MAX, VHL* y *EPAS1* (también conocido como *HIF2A*) (revisado en <sup>18</sup>). Hallazgos muy recientes sugieren que genes relacionados con la

remodelación de la cromatina juegan un papel importante en el desarrollo de estos tumores. Un resumen de los principales genes implicados en la susceptibilidad a desarrollar F/PGL se muestra en la tabla 2.

Aunque este apartado se centra en las formas hereditarias, debe mencionarse que al menos un 30-40% de pacientes con un único tumor y sin historia familiar de la enfermedad, se debe a mutaciones somáticas, fundamentalmente en *NF1*, *RET*, *VHL*, *HRAS* o *EPAS1*. Si consideramos la edad de diagnóstico, es importante recordar que en torno a un 25% de pacientes pediátricos desarrollan F/PGL por una mutación somática.

**Tabla 2. Características clínicas y genéticas de los síndromes asociados con el desarrollo de F/PGL.**

Gen	Tipo de gen	Herencia	Bioquímica	Patologías asociadas
<i>RET</i>	0	Autosómico dominante	E	CMT, F, PGL**. Tipo 2A: HPTp, amiloidosis cutánea. Tipo 2B: hábito Marfanoide, neuromas mucocutáneos, ganglioneuromatosis intestinal.
<i>VHL</i>	TSG	Autosómico dominante	NE>D	HB (SNC y retina), CRCC, NET, quistes renales y pancreáticos, tumores del ligamento ancho, tumores del saco endolinfático, F, PGL
<i>SDHD</i>	TSG	Autosómico dominante (transmisión paterna)	NF o NE	PGL (cabeza y cuello, o toraco-abdominal), F, GIST**, adenoma hipofisario**, CRCC**
<i>SDHC</i>	TSG	Autosómico dominante	NF o NE	PGL (cabeza y cuello), F, GIST**, adenoma hipofisario**.
<i>SDHB</i>	TSG	Autosómico dominante	NE, D	PGL, F, CRCC**, GIST**, adenoma hipofisario**
<i>NF1</i>	TSG	Autosómico dominante	E	Neurofibromas, manchascafé con leche, efélides axilar o inguinal, gliomas, hamartomas pigmentados del iris, F, etc.
<i>MEN1</i>	TSG	Autosómico dominante	E	HPTp, adenomas hipofisarios, NET, F
<i>SDHAF2</i>	TSG	Autosómico dominante (transmisión paterna)	NF	PGL (cabeza y cuello), F**
<i>TMEM127</i>	TSG	Autosómico dominante	E, NE	F, PGL** (cabeza y cuello); CRCC**
<i>SDHA</i>	TSG	Autosómico dominante	NE	PGL (cabeza y cuello, toraco-abdominal), F; GIST**, CRCC** y adenoma hipofisario**
<i>MAX</i>	TSG	Autosómico dominante (transmisión paterna)	NE, E	F, PGL (toraco-abdominal)
<i>FH</i>	TSG	Autosómico dominante	NE	PGL (cualquier localización), F; leiomiomas cutáneos y uterinos, carcinoma renal papilar tipo 2.
<i>KIF1B</i>	TSG	Autosómico dominante	NE	F; neuroblastoma.
<i>PHD1/2</i>	TSG	Autosómico dominante	NE	PGL (múltiple), F (bilateral); policitemia
<i>MDH2</i>	TSG	Autosómico dominante	NE	PGL, F;
<i>EPAS1</i>	0	Mosaicismo somático	NE	Policitemia, somatostatina, PGL (múltiple), F

*TSG*, gen supresor de tumores; *0*, oncogen; *CMT*, carcinoma medular de tiroides; *F*, feocromocitoma; *PGL*, paraganglioma; *HPTp*, hiperparatiroidismo primario; *HB*, hemangioblastoma; *SNC*, sistema nervioso central; *CRCC*, carcinoma renal de células claras; *GIST*, tumor del estroma gastrointestinal; *E*, epinefrina; *NE*, norepinefrina; *D*, dopamina; *NF*, no funcionante; \*\* - manifestación infrecuente. Para obtener más detalles sobre las características bioquímicas, ver capítulo "Aspectos clínicos de la predisposición hereditaria a tumores endocrinos y neuroendocrinos".



En torno a un 10% de pacientes que reúnen características sugestivas de enfermedad hereditaria (carácter bilateral o multifocal, historia familiar o diagnóstico a edad temprana) no presentan mutaciones en ninguno de los genes mencionados, indicando la existencia de otros *loci*. Si atendemos a los hallazgos que han protagonizado estos últimos años el campo de la genética de los F/PGL, la identificación de nuevos genes obliga a considerar cualquier modelo de herencia, incluyendo el digénico o el recesivo, así como modelos de mosaicismo poscigótico, que vienen a complicar sin duda el diagnóstico.

## PPGL HEREDITARIOS ASOCIADOS CON MUTACIONES EN GENES DEL CICLO DE KREBS (*SDHS*, *FH* Y *MDH2*).

Los genes *SDHx* codifican distintas subunidades (succinato deshidrogenasa) del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial. El complejo es un heterotetrámero compuesto por 4 proteínas, dos catalíticas (SDHA y SDHB) y dos estructurales (SDHC y SDHD), estas últimas responsables de anclar el complejo a la pared interna de la mitocondria. Una proteína asociada, SDHAF2, se encarga de la flavinación de SDHA, y por tanto es esencial para la función del complejo.

Mutaciones en los genes *SDHx* conduce a una acumulación de succinato que finalmente conduce a una estabilización de HIF y a la activación de genes que facilitan la angiogénesis y el metabolismo anaeróbico. Mutaciones en cualquiera de los genes *SDH* causan defectos en la actividad del complejo, que pueden ser detectados por la ausencia de la proteína SDHB por técnicas inmunohistoquímicas (IHQ). Esta característica se ha convertido en una herramienta muy útil a la hora de seleccionar pacientes para estudio genético de genes *SDH*, o bien para interpretar el significado de variantes genéticas no descritas previamente. Otros datos de utilidad para la clasificación de variantes de significado incierto son los datos bioquímicos, que junto con la localización, permite dirigir el estudio genético de una forma racional. A este respecto, es importante recordar que mutaciones en todos los genes cuya función se relaciona con el ciclo de Krebs se asocian a tumores noradrenérgicos (si son funcionales). Los tumores asociados a mutaciones en *SDHB*, *C* y *D* pueden ser también dopaminérgicos<sup>18</sup>.

Los F/PGL asociados con mutaciones en los genes del ciclo de Krebs muestran un patrón de metilación global característico, conocido como CIMP (del inglés *CpG island methylator phenotype*). Los tumores *SDHB* exhiben el mayor nivel de metilación de todos ellos. Este fenotipo conduce a la desregulación de la expresión de genes que intervienen en la diferenciación neuroendocrina, o en el proceso de transición epitelio-mesénquima, hallazgos que podrían explicar el mayor riesgo a desarrollar metástasis entre los pacientes *SDHB*, que llega a ser del 40%.

### Genes relacionados con el ciclo de Krebs. Modelos de herencia y penetrancia.

Los portadores de mutaciones en el gen *SDHD* (OMIM # 168000) desarrollan fundamentalmente PGL de cabeza y cuello (84% de los casos), hasta el 22% de localización toraco-abdominal, y un 12-24% feocromocitoma, que rara vez tiene un carácter bilateral (ver capítulo "Aspectos clínicos de la predisposición hereditaria a tumores endocrinos y neuroendocrinos"). La penetrancia estimada es del 43,2% a los 60 años de edad<sup>19</sup>. Mutaciones en *SDHD* siguen un patrón de herencia autosómico dominante, modificada por *imprinting* materno. Esto significa que un portador solo desarrollará la enfermedad si hereda la mutación de su padre. Este

tipo de transmisión enmascara a menudo la naturaleza hereditaria de la enfermedad, y para identificarla es necesario obtener información de familiares de segundo y tercer grado. Publicaciones recientes apuntan algunas excepciones a esta regla para *SDHD*. Así, se han descrito portadores de un alelo *SDHD* materno mutado que han desarrollado la enfermedad. El mecanismo que lo explica es complejo y requiere de la sucesión de varios eventos mutacionales. Un estudio reciente concluye que esta excepción llega a producirse hasta en un 5% de los casos. Este resultado ha causado mucha controversia, y el consenso entre expertos en el campo ha sido finalmente que se trata de un fenómeno raro, pero existe.

Portadores de mutación en el gen *SDHB* (OMIM # 115310) desarrollan fundamentalmente PGLs toraco-abdominales (67% de los casos), un 27% PGLs de cabeza y cuello, y un 17-29% FEO. Mutaciones de cambio de aminoácido en *SDHB* se asocian más frecuentemente con PGLs de cabeza y cuello. Se han descrito varias mutaciones fundadoras. Entre ellas, es especialmente prevalente en España una gran deleción de 17kb que abarca la región promotora y el exon 1 del gen. La proporción de pacientes con esta mutación en nuestra población, justifica que sea testada como primer paso del test genético. La penetrancia asociada a mutaciones en *SDHB* es muy baja (del 21.8% a la edad de 60 años)<sup>(19)</sup> y es frecuente que el fenotipo de los afectados sea un solo tumor retroperitoneal. Este hecho hace difícil identificar casos familiares. Aun así, ser portador de una alteración en *SDHB* es un factor de mal pronóstico, dado que en torno a un 40% de los pacientes con enfermedad, desarrollará metástasis. Todo ello hace que cualquier algoritmo de estudio genético incluya el *screening* de *SDHB*.

Mutaciones en *SDHC* (OMIM #605373) se asocian más frecuentemente con PGL de cabeza y cuello (93% de los casos). La edad media de diagnóstico es 38 años, es frecuente que los portadores desarrollen PGLs de cabeza y cuello únicos, y solo un 25% de los casos desarrollan PGLs múltiples o tienen historia familiar de la enfermedad. Los datos de penetrancia publicados para este gen son del 25% a los 60 años de edad<sup>19</sup>. El riesgo de metástasis es muy reducido.

Mutaciones en el gen *SDHA* (OMIM #614165) explican en torno al 3% de los casos de F/PGL aparentemente esporádicos. Los portadores desarrollan F, o PGL de cualquier localización. El riesgo de metástasis asociado a *SDHA* es un dato actualmente en revisión. Merece la pena destacar aquí que las mutaciones detectadas en pacientes también pueden estar presentes en una baja proporción de individuos control de la población. Este hecho no solo indica la baja penetrancia del gen, sino que nos recuerda la utilidad del estudio IHQ de *SDHA* sobre el tumor parafinado. En el caso de encontrar una variante en *SDHA* que quizás pueda estar también presente en una muy baja frecuencia en población general, el resultado de la tinción inmunohistoquímica que obtengamos del tumor, nos permitirá clasificar la variante como patogénica o definitivamente como un polimorfismo raro.

Un 4,2% de los pacientes portadores de mutaciones en *SDHB* desarrollan tumores renales<sup>19</sup>. Portadores de defectos en *SDHB*, *SDHC* y *SDHD* pueden desarrollar un síndrome de Carney-Stratakis, caracterizado por PGLs y tumores del estroma gastrointestinal. Pacientes con mutaciones germinales en los *SDH* pueden también desarrollar adenomas hipofisarios.

Las mutaciones en *SDHAF2* (OMIM # 601650) se han descrito fundamentalmente en pacientes jóvenes con múltiples PGLs de cabeza y cuello, o historia familiar. Sigue un modo de herencia autosómico dominante de transmisión paterna. *SDHAF2* explica menos del 1% de los casos, y su estudio genético debería ser ofrecido a pacientes con PGLs de cabeza y cuello, con IHQ negativa para *SDHB*, y que hubiesen sido negativos en el *screening* del resto de los genes *SDH*.

El gen *FH* codifica la fumarato hidratasa, encargada de la hidratación/deshidratación reversible de fumarato a malato en el ciclo de Krebs. Mutaciones en *FH* conducen a la acumulación de su sustrato, fumarato, y al igual que ocurre con la acumulación de succinato, esto conduce a la estabilización de HIF y a la activación de genes dependientes. Pacientes con mutaciones en *FH* tienden a desarrollar múltiples PGLs, pueden presentar también FEO, y tienen más riesgo de metástasis. Hasta la fecha, *FH* era el gen candidato a estudio ante una sospecha clínica del síndrome de leiomiomatosis hereditaria y cáncer renal papilar tipo 2 (HLRCC), OMIM # 150800, que sigue un modo de herencia autosómico dominante. Aun siendo escasos los pacientes con PPGL descritos con defectos en *FH*, no parece haber relación entre el tipo de mutación o su localización en el gen y el desarrollo de un F/PGL hereditario o una HLRCC.

El gen *MDH2* codifica otra enzima del TCA, implicada en la conversión reversible de malato a oxalacetato. Los tumores asociados a mutaciones en *MDH2* muestran un fenotipo CIMP, que es la consecuencia de la acumulación de metabolitos intermedios del ciclo de Krebs. Dicha acumulación conduce a la inhibición de múltiples dioxigenasas dependientes de alpha-cetoglutarato, y la desregulación de la metilación de histonas. Mutaciones en *MDH2* explican menos de 1% de los pacientes con F/PGL, y presenta una penetrancia incompleta<sup>20</sup>.

## **PPGLS ASOCIADOS CON MUTACIONES EN OTROS GENES: *TMEM127*, *MAX*, *KIF1BB*, *HIF2A* O *EPAS1*, ETC.**

*TMEM127* codifica una proteína transmembrana, que regula el complejo 1 de mTOR (mTORC1), y juega un papel esencial en la regulación del metabolismo celular, proliferación, supervivencia y diferenciación de la célula.

En torno al 2% de los pacientes con F/PGL son portadores de mutaciones en *TMEM127*. La edad media de diagnóstico es 43 años, y menos de un 20% tienen historia familiar, de modo que estos pacientes suelen clasificarse clínicamente como esporádicos. El fenotipo asociado es fundamentalmente feocromocitoma adrenal, y solo se han descrito algunos casos con PGLs, o con CRCC. Probablemente debido a la baja penetrancia de *TMEM127*, la asociación con otros tumores tiende a verse enmascarada.

*MAX* codifica un factor de transcripción esencial en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis, como parte del eje MYC/MAX/MXD1. Menos de un 2% de los pacientes son portadores de mutaciones germinales en *MAX*, un 21% desarrolla PGLs toraco-abdominales además de feocromocitoma, la edad media de diagnóstico es 32 años, y un 21% es diagnosticado a edad pediátrica. *MAX* sigue un modo de herencia autosómico dominante, de transmisión preferentemente paterna, al igual que *SDHD* y *SDHAF2*, dificultando el reconocimiento de una historia familiar. Mutaciones en *MAX* se asocian con un perfil secretor bioquímico característico, con niveles elevados de normetanefrinas y niveles normales o ligeramente aumentados de metanefrinas.

Se han descrito mutaciones germinales en otros genes, cuya contribución al desarrollo de la enfermedad es baja. Entre ellos, *KIF1B*, *PDH1* (también llamado *EGLN2*), *PDH2* (también llamado *EGLN1*), *MERTK*, *MET*, *GOT2*, *IDH3B*, *DNMT3A*, algunos de ellos recientemente añadidos una lista de genes de susceptibilidad a PPGL que crece anualmente. Los pacientes descritos con mutaciones germinales en *PHD1* y 2 desarrollan múltiples PGLs y policitemia congénita y *KIF1B* se asocia con FEO y neuroblastoma. En general, la contribución de éste último gen no está establecida, en parte por tratarse de un gen muy grande cuyo estudio se

ha venido realizando de forma rutinaria en muy pocos laboratorios. La utilización de paneles de genes y la técnica de *Next Generation Sequencing* permitirá en los próximos años conocer la prevalencia real de mutaciones en este gen.

Mutaciones en *HIF2 $\alpha$*  o *EPAS1* son casi siempre somáticas, pero con frecuencia conducen a una presentación sindrómica que incluye no solo policitemia, sino también Somatostatinooma. La explicación biológica es un evento mutacional somático que ocurre en etapas tempranas de la embriogénesis. Un mecanismo similar se ha descrito muy recientemente afectando al gen *H3F3A*, cuyos pacientes desarrollan múltiples PPGL y tumores óseos de células gigantes (revisado en [18]).

## RESUMEN DEL APARTADO FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA.

La compleja etiología genética de los F/PGL hereditarios obliga a recoger una información clínica muy completa, de cara a poder llevar a cabo un estudio genético racional y ofrecer un apropiado consejo genético. Si bien la identificación de una mutación germinal tiene clara implicaciones en el seguimiento clínico del paciente, la identificación de una mutación somática en el tumor tiene un claro beneficio para los familiares, dado que se evitará su seguimiento, y representa una valiosa fuente de conocimiento para futuras oportunidades terapéuticas. El avance en las técnicas de *screening* ha permitido incorporar a la rutina diagnóstica el uso de la secuenciación de paneles de genes relacionados con la enfermedad. Si bien la NGS está disponible en muchos hospitales de la red pública de salud, es conveniente contactar con el servicio responsable de estos ensayos para confirmar cuántos de los genes relacionados con la enfermedad de interés están incluidos en los paneles que se usen en ese hospital. Para algunas enfermedades raras, como es el caso del feocromocitoma/paraganglioma, solo ciertos centros cuentan con paneles de genes actualizados, que raramente son comerciales. Esta metodología indudablemente mejora el tiempo de respuesta en el diagnóstico molecular, pero conduce a otros problemas de interpretación ante el hallazgo de variantes de significado incierto. Para clasificar estas variantes es esencial tener en cuenta los datos clínicos del paciente (localización, perfil bioquímico, carácter metastásico, o tipo de herencia si se trata de una familia), y en muchos casos disponer del tumor para llevar a cabo ensayos complementarios, como la evaluación de la expresión de proteínas específicas por técnicas inmunohistoquímicas. De hecho, en los últimos años se está cambiando la estrategia de estudio, recomendándose hacer primero el análisis a partir de un bloque del tumor. La mayoría de las mutaciones somáticas y germinales se podrán detectar en el tumor, y entonces se analiza de forma específica si la mutación está presente en sangre periférica, para clasificar la variante como somática o heredada.

## REFERENCIAS

1. De Groot JWB, Links TP, Plukker JTM, Lips CJM, Hofstra RMW. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. Vol. 27, Endocrine Reviews. 2006. p. 535–60.
2. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid [Internet]. 2015;25(6):567–610. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2014.0335>
3. Jasim S, Ying AK, Waguespack SG, Rich TA, Grubbs EG, Jimenez C, et al. Multiple

endocrine neoplasia type 2B with a RET proto-oncogene A883F mutation displays a more indolent form of medullary thyroid carcinoma compared with a RET M918T mutation. *Thyroid* [Internet]. 2011;21(2):189–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3025175&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

4. Lebeault M, Pinson S, Guillaud-Bataille M, Gimenez-Roqueplo AP, Carrie A, Barbu V, Pigny P, Bezieau S, Rey JM, Delvincourt C, Giraud S, Veyrat-Durebex C, Saulnier P, Bouzamondo N, Chabbert M, Blin J, Mohamed A, Romanet P, Borson-Chazot F, Rohmer V, Barlie M-PD. Nationwide French Study of RET Variants Detected from 2003 to 2013 Suggests a Possible Influence of Polymorphisms as Modifiers. *Thyroid* [Internet]. 2017;3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lebeault+M%2C+Pinson+S%2C+Guillaud-Bataille+M%2C+Gimenez-Roqueplo+AP%2C>
5. Romei C, Ugolini C, Cosci B, Torregrossa L, Vivaldi A, Ciampi R, et al. Low Prevalence of the Somatic M918T *RET* Mutation in Micro-Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet]. 2012;22(5):476–81. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2011.0358>
6. Morris LGT, Tuttle RM, Davies L. Changing Trends in the Incidence of Thyroid Cancer in the United States. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2016;142(7):709. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoto.2016.0230>
7. Mancikova V, Montero-Conde C, Perales-Paton J, Fernandez A, Santacana M, Jodkowska K, et al. Multilayer OMIC Data in Medullary Thyroid Carcinoma Identifies the STAT3 Pathway as a Potential Therapeutic Target in RET M918T Tumors. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2017;23(5):1334–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27620278>
8. Thomas SJ, Snowden JA, Zeidler MP, Danson SJ. The role of JAK/STAT signalling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours. *Br J Cancer*. 2015;113(3):365–71.
9. Falchetti A. Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: what's new and what's old. *F1000Research* [Internet]. 2017;6:73. Available from: <https://f1000research.com/articles/6-73/v1>
10. Wasserman JD, Tomlinson GE, Druker H, Kamihara J, Kohlmann WK, Kratz CP, et al. Multiple endocrine neoplasia and hyperparathyroid-jaw tumor syndromes: Clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood. *Clin Cancer Res*. 2017;23(13):e123–32.
11. Li Y, Simonds WF. Endocrine neoplasms in familial syndromes of hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(6):R229–47.
12. Nielsen SM, Rhodes L, Blanco I, Chung WK, Eng C, Maher ER, et al. Von Hippel-Lindau disease: Genetics and role of genetic counseling in a multiple neoplasia syndrome. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2172–81.
13. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Hofler H, et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2006;103(42):15558–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030811>
14. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest of

- the MEN syndromes. Vol. 24, Endocrine-related cancer. 2017. p. T195–208.
15. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Vol. 15, Nature Reviews Cancer. 2015. p. 55–64.
  16. Ong KR, Woodward ER, Killick P, Lim C, Macdonald F, Maher ER. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. Hum Mutat [Internet]. 2007;28(2):143–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.20385>
  17. Gascón A, Escobar B, Montero-Conde C, Rodríguez-Antona C, Ruiz-Llorente S, Osorio A, et al. Loss of the actin regulator HSPC300 results in clear cell renal cell carcinoma protection in Von Hippel-Lindau patients. Hum Mutat. 2007;28(6).
  18. Eisenhofer G, Klink B, Richter S, Lenders JWM, Robledo M. Metabologenomics of pheochromocytoma and paraganglioma: An integrated approach for personalised biochemical and genetic testing. Vol. 38, Clinical Biochemist Reviews. 2017. p. 69–100.
  19. Andrews KA, Ascher DB, Pires DEV, Barnes DR, Vialard L, Casey RT, et al. Tumour risks and genotype–phenotype correlations associated with germline variants in succinate dehydrogenase subunit genes *SDHB*, *SDHC* and *SDHD*. J Med Genet [Internet]. 2018;jmedgenet-2017-105127. Available from: <http://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmedgenet-2017-105127>
  20. Calsina B, Currás-Freixes M, Buffet A, Pons T, Contreras L, Letón R, et al. Role of MDH2 pathogenic variant in pheochromocytoma and paraganglioma patients. Genetics in Medicine. 2018;1–11.

An abstract graphic of a circuit board pattern in orange and white lines on a dark grey background. The lines form a complex, branching structure that resembles a tree or a network of connections, starting from the right side and moving towards the left.

## MÓDULO III

---

# SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER.

# ASPECTOS CLÍNICOS DE LA PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A TUMORES ENDOCRINOS Y NEUROENDOCRINOS

## Isabel Tena Garcia

Médico Adjunto servicio de Oncología Médica.

Hospital Provincial de Castellón.

E-mail: [tenagarcia.isabel@gmail.com](mailto:tenagarcia.isabel@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas (“Pheochromocytomas”; PCC) y los paragangliomas (PGL) son tumores raros que pueden presentarse dentro los principales síndromes endocrinos hereditarios. Representan un único tipo de tumor –denominado con el acrónimo PPGL– derivado de células cromafines de la médula suprarrenal (PCC), o en los paraganglios derivados de la cresta neural. Con una incidencia de  $2,06 \cdot 10^6$ , justifica ~ 0,2% de los casos de HTA. La regla tradicional de “el tumor del 10%” –10% malignos, familiares, bilaterales, extraadrenales– ha quedado obsoleta: un 40% de los casos es de origen genético y en torno al 10% (PCC), y el 35% (PGL) son malignos. Se presentan habitualmente con HTA sostenida o paroxística asociadas o no a cefalea, sudoración, taquicardia, palpitaciones, pérdida de peso o intolerancia al calor por elevación de catecolaminas. Otros síntomas/signos asociados incluyen hiperglucemia o hiperlipidemia secundarias al incremento de lipólisis, glucogenólisis y gluconeogénesis. Los PCCs (adrenal) secretan grandes cantidades de adrenalina (A) y metabolitos derivados de modo que su presentación clínica es mas florida. Este fenotipo se corresponde con el *Cluster 2* (Fig. 1). Los PGLs derivados de los paraganglios del sistema nervioso (SN) simpático –tórax y abdomen– conllevan generalmente elevación de noradrenalina (NA), normetanefrina (NMN), dopamina (DA) y 3 metoxitiramina (3-MT) y en menor cantidad, también A. Estos tumores pueden presentarse con síntomas son menos abruptos. Este es el fenotipo comúnmente asociado al *Cluster 1* (Fig. 1).



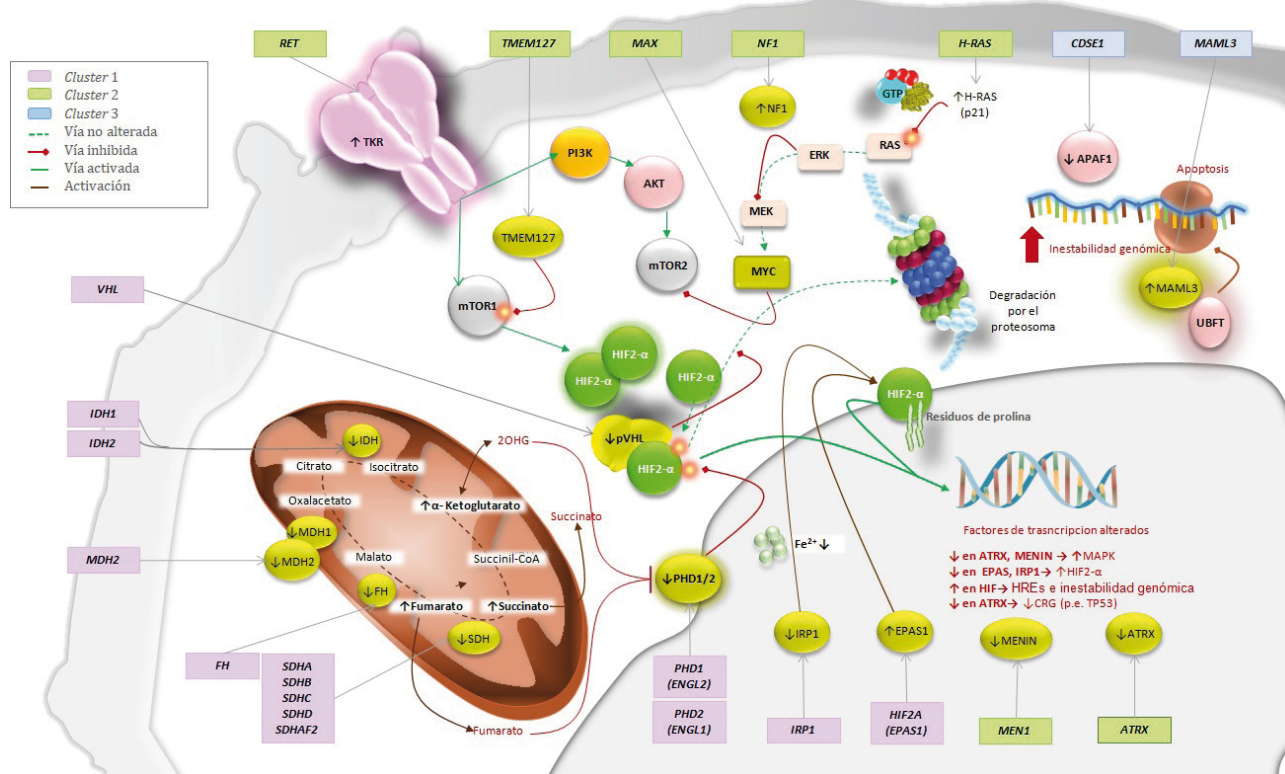


Figura 1: Genética y vías de señalización de los síndromes PPGL (adaptada de <sup>1)</sup>

Por último, un 5% de los PGLs derivados de paraganglios del SN parasimpático— base de cráneo, cuello y mediastino superior— pueden producir niveles elevados de DA/3-MT. Estos pacientes presentan síntomas por efecto masa (pérdida de audición unilateral, tinnitus pulsátil, ronquera, tos o sensación de plenitud faríngea). También pueden presentar síntomas atípicos como dolor abdominal/estreñimiento, náuseas/vómitos o hipotensión en relación con la estimulación de los receptores de DA a nivel de músculo liso, de tracto gastrointestinal, y sistema nervioso central (SNC). En el 65% de los pacientes la existencia de una mutación en cualquiera de las subunidades de la succinato deshidrogenasa (SDHx) (~84% SDHD, ~93% SDHC y ~87% SDHAF2, variable SDHB), será responsable. Los tumores de cuerpo carotideo los más frecuentes (60%), seguidos de los glomus de nervio vago, glomus yugulotimpánicos y laríngeos (Fig. 2). En los PGLs silentes la determinación de la Cromogranina A (CgA) es útil para el diagnóstico precoz. No existen claros criterios pronósticos de malignidad excepto la presencia de mutaciones en SDHB. En este sentido, la clasificación AP PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score), con enormes variaciones entre observadores, tiene una utilidad pronóstica limitada. Algunos estudios han observado que el tamaño >4cm, la localización extraadrenal, la presentación en la infancia, la persistencia de HTA postoperatoria y/o los elevados niveles de DA y/o CgA al diagnóstico inicial son hallazgos frecuentes en PPGL metastásico.

### PPGL EN TRASTORNOS GENÉTICOS

Se debe pensar en un cuadro hereditario en los siguientes casos: presentación a edad temprana ( $\leq 40$ ), localización extraadrenal (PGL), predominio de NA ó DA, multiplicidad o antecedentes familiares (AF) de PPGL o tumores relacionados (Fig. 2). La identificación del síndrome responsable así como su exclusión es clave para realizar un diagnóstico precoz de cuadros.

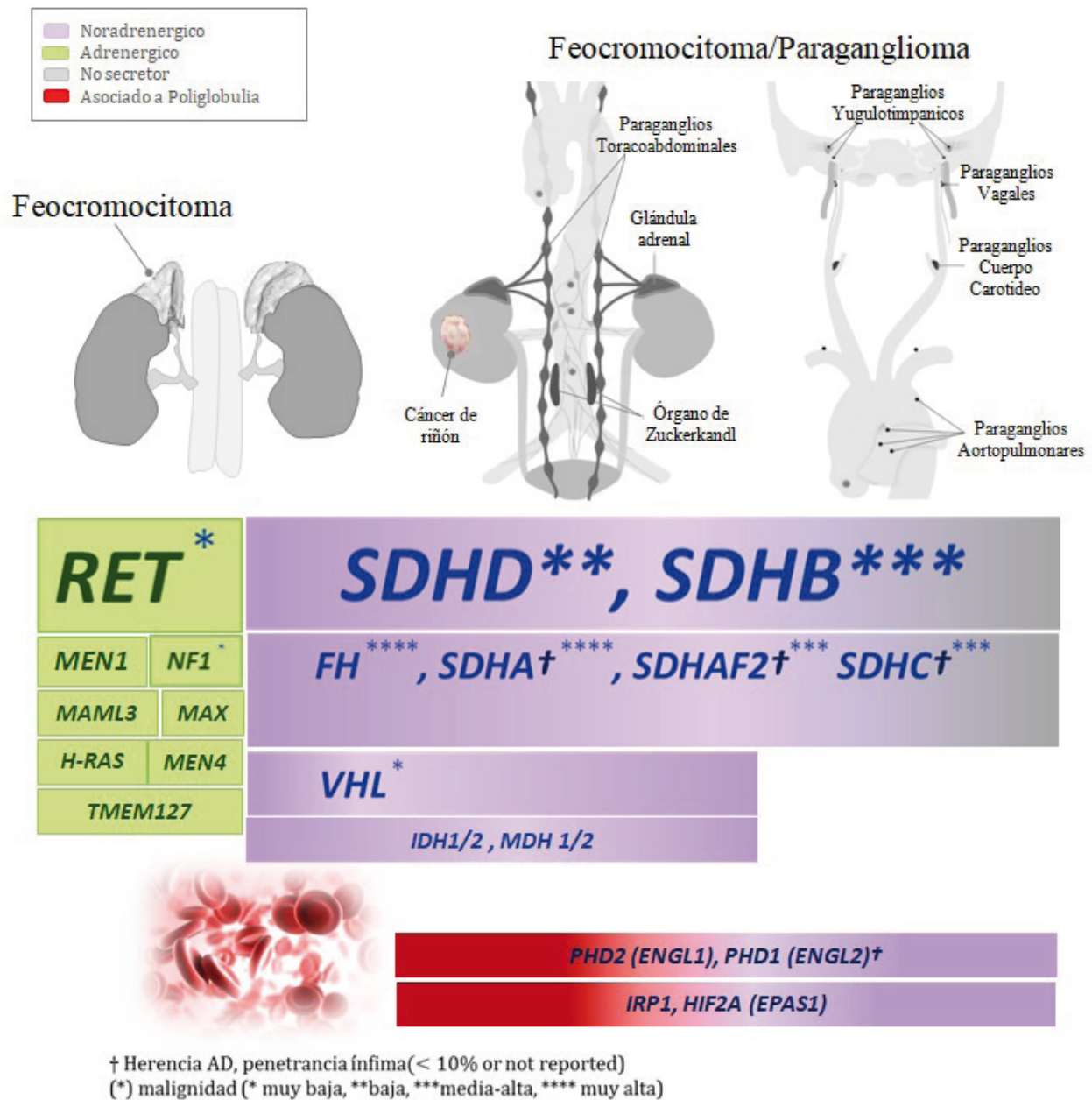


Figura 2. Correlación genotipo-fenotipo en PPGL hereditario

En lo que respecta a los nuevos hallazgos en genética, en el campo PPGLs se han producido grandes avances en los últimos años que han sido muy bien resumidos en una reciente publicación<sup>1</sup>. Hasta un 73% de los pacientes serán portadores de una mutación genética (germinal 27%, somática 39% o por fusión 7%)<sup>2</sup> en al menos 22 genes clasificados en 3 subgrupos (Cluster) dependiendo del papel que juegan en su etiopatogenia.

Síndromes asociados. La herencia todos ellos es autosómico dominante (AD) pero la expresividad y la penetrancia son variables según el síndrome e incluso el tipo de mutación para algunos genes (Tabla 1, Fig. 2).

Tabla 1. Genética y perfil clínico en PPGL

Gen	Síndrome	Perfil bioquímico	Año	Papel del gen	Presentación clínica	(+)	C	H
NF1	Neurofibromatosis Tipo1***	Adrenérgico	1990	TSG: ↓ proliferación celular (bloquea la vía RAS/RAF/MAPK y PI3K/AKT/mTOR)	PPGL 1-5%, manchas café-au-lait y pecosidad axilar, displasias, tumores benignos/malignos SNC, neurofibromas benignos	G	2	AD
RET	MEN 2	Adrenérgico	1993	TSG: ↓ proliferación celular (bloquea la vía RAS/RAF/MAPK y PI3K/AKT/mTOR)	PCC 50-100% CMT, HPT, amiloidosis cutánea, Hirschsprung, neuromas mucosos, dismorfias y hábito marfanoide	G	2	AD
VHL	von Hippel-Lindau	Noradrenérgico	1993	TSG: ↑degradación de HIF-2 $\alpha$ en situaciones de hipoxia	PPGL 10-20%. HBs (cerebeloso, médula espinal, retina), RCC****, pNET, quistes pancreáticos, tumor de saco endolinfático	G	1	AD
MEN1	MEN 1	Adrenérgico	1993	TSG: Regula la transcripción, estabilizador del genoma y ↓ proliferación celular	PCC <1%, adenoma paratiroideo, pNET, gastrinoma, adenoma hipofisario, tumor adrenal, lipomas, angiofibroma, meningioma, otros tumores carcinoides	G	2	AD
SDHD	PGL1	Noradrenérgico	2000	TSG: ↓ succinato (mantienen ciclo TCA)	PPGL (>80%), RCC****, GIST, adenoma hipofisario	G	1	AD**
SDHAF2	PGL2		2009		↓↓ Penetrancia	G	1	AD**
SDHC	PGL3		2000		↓↓ Penetrancia	G	1	AD
SDHB	PGL4		2001		PPGL ~20%, maligno, RCC****, GIST, adenoma hipofisario	G	1	AD
SDHA	PGL5		2010		↓↓Penetrancia, GIST	G	1	AD
TMEM127		Adrenérgico	2010	TSG: ↓ proliferación celular (bloquea la vía PI3K/AKT/mTOR)	PCC esporádico	S	2	N/A
IDH1		Noradrenérgico	2010	TSG: ↓ 2OHglutarato (mantienen ciclo TCA)	PCC esporádico	S	1	N/A
IDH2			2010					
MAX		Adrenérgico	2011	TSG: ↓ proliferación celular, regulador de diferenciación y ↑ apoptosis	PCC esporádico	S	2	AD**
HIF2A	HLRCC o MCUL		2012	TSG: ↓ proliferación celular (bloquea la vía RAS/RAF/MAPK y PI3K/AKT/mTOR)	Triada de PPGL (100%), somatostatina y policitemia. Anormalidades oculares ~ 70%	S/M	1	N/A

Continuación Tabla 1. Genética y perfil clínico en PPGL

Gen	Síndrome	Perfil bioquímico	Año	Papel del gen	Presentación clínica	(+)	C	H
FH	HLRCC o MCUL		2012	TSG: ↓ fumarato (mantiene ciclo TCA)	PPGL multifocal, metastásico, asociado a RCC y leiomiomatosis uterina. CCR****	G	1	AD
HIF2A ó EPAS1	Pacak-Zhuang	Noradrenérgico	2012	Oncogén: codifica la proteína EPAS1 en situaciones de hipoxia	Tríada de PPGLs, policitemia, y somatostatina. anomalías oculares ~ 70%	S	1	N/A
H-RAS	N/A	Adrenérgico	2013	Proto-oncogen ↑ la proliferación tumoral vía activación RAS/RAF/ERK	PPGL unilateral, esporádico, benigno	S	2	N/A
H3F3A	N/A	Desconocido	2013	Codifica H3.3, responsable de la regulación de cromatina	Tumor de células gigantes (TCG) en hueso, PCC bilateral, PGL en vejiga y periorbitario	S	*	N/A
EGLN1	N/A	Noradrenérgico	2015	TSG: ↓ dimerización de HIF-2α y su degradación por el proteasoma	Policitemia asociada con PPGLs recurrentes, y eritropoyetina (EPO) normal o ligeramente elevada	G	1	*
MDH2	N/A	Noradrenérgico	2015	TSG: mantiene ciclo TCA	PGL múltiple y maligno	G	1	AD
ATRX	N/A	Noradrenérgico	2015	Oncogén: codifica ATRX, factor regulador de transcripción de proteínas	PGL diseminado y clínicamente agresivo	S	2	N/A
CSDE1	N/A	Adrenérgico	2016	TSG: ↑ estabilidad genómica y ↑ apoptosis favoreciendo en el normal desarrollo	PGL, esporádico, metastásico o recurrente	S	3	N/A
MAML3	N/A	Adrenérgico	2016	Oncogén: activa vía Wnt/Hedgehog	PGL, esporádico, metastásico o recurrente	S/F	3	N/A
IRP1	N/A	Noradrenérgico	2017	TSG: ↓ traslación de mRNA de HIF-2α bajo condiciones de déficit de hierro	PCC esporádico	S	1	N/A

Abreviaciones: Genes: ATRX, remodelador de cromatina ATRX; EGLN1/2, homólogo de egl nine homolog 1 y 2; EPAS1, dominio PAS proteína 1; FH, fumarato hidratasa; H3F3A, familia 3A de la familia de histonas H3; HIF2A, factor inducible de hipoxia 2 alpha; H-RAS, proto-oncogene H-RAS; IDH1/2, isocitrato deshidrogenasa 1 y 2; IRP1 proteína reguladora de hierro tipo 1; MDH1/2, malato deshidrogenasa 1 y 2; MAML3; coactivador 3 tipo mastermind; MAPK, proteína quinasa mitógeno-activada; MAX, factor X asociado a myc; Men1, neoplasia endocrina múltiple tipo 1; MEK, proteína quinasa mitógeno-activada; NF1, neurofibromin tipo 1/Neurofibromatosis tipo 1; PHD1/2, prolil hidroxilasa 1 y 2; SDH, succinato deshidrogenasa subunidades A/B/C/D; SDHAF2, factor del complejo de ensamblaje AF2 de la succinato deshidrogenasa; UBTF, factor de transcripción de unión contracorriente; VHL, von Hippel Lindau; TMEM127, proteína transmembrana 127. Rol del gen: AKT, quinasa serina/treonina; mTOR, mammalian target of rapamycin; PI3K, fosfatidil-inositol-3-quinasa; TCA, ciclo de los ácido tricarboxílicos; TSG, tumor suppressor gene ("gen supresor de tumores" por sus siglas en inglés). Presentación clínica: CMT, carcinoma medular de tiroides, EPO, eritropoyetina; HLRCC, hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer ("leiomiomatosis hereditaria asociada a cáncer de riñón", por sus siglas en inglés); GIST, tumor del estroma gastrointestinal; HBS, hemangioblastomas, HPT, hiperparatiroidismo; MCUL, leiomiomatosis cutánea y uterina múltiple; NET, tumor neuroendocrino; pNET, tumor neuroendocrino pancreático; RCC, "carcinoma de células renales" (por sus siglas en inglés); PCC, pheochromocytoma (derivado del inglés); PGL, paraganglioma; PPGL, pheochromocytoma-paraganglioma (derivado del inglés); SNC, sistema nervioso central; TCG, tumor de células gigantes; (+), Tipo de mutación: F, fusión; G, germinal, M, mosaicismo; S, somática. C: Cluster. H: herencia: AD, autosómico dominante; N/A, no aplicable. (+) Tipo de mutación, \*Unknown, \*\* Imprinting materno, \*\*\* ver capítulo "Neurofibromatosis tipo 1", \*\*\*\* ver capítulo "síndromes genitourinarios hereditarios"

## CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Permite orientar el cuadro sindrómico y realizar asesoramiento genético una vez detectada una mutación específica, predecir el potencial de malignidad del tumor y planificar el manejo clínico. Tiene en cuenta el perfil bioquímico, la presencia de los antecedentes familiares y la localización del tumor (Fig. 2)

## ESTUDIO GENÉTICO

La prueba genética se basa generalmente en un multipanel de secuenciación masiva y la indicación de estudio genético debe considerarse si un paciente tiene una o más de las siguientes condiciones<sup>3</sup>:

- Paraganglioma
- Feocromocitoma bilateral
- Feocromocitoma unilateral e historia familiar de PPGL
- Feocromocitoma unilateral de inicio a edad temprana (<45 años)
- Otros hallazgos clínicos sugestivos de síndrome hereditario (considerar variables asociadas a todos los síndromes expuestos en el capítulo)

## RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO

Ha de hacerse de forma individual para cada síndrome dado que presenta enorme variabilidad entre los distintos síndromes, así como una enorme variabilidad fenotípica inter e intrafamiliar. Este comportamiento clínico es difícil de explicar atendiendo a la presencia de una única mutación en un único gen.

## SÍNDROMES FEOCROMOCITOMA/PARAGAGNLIOMA: PGL1 (SDHD), PGL2 (SDHAF2), PGL3 (SDHC), PGL4 (SDHB) Y PGL5 (SDHA).

Síndromes raros de herencia AD, penetrancia incompleta y expresividad variable. En el caso de SDHD o SDHAF2, la herencia AD tiene un imprinting materno de forma que la enfermedad se manifiesta casi exclusivamente en hijos de portadores varones. Los casos en hijos de mujeres portadoras de la mutación son anecdóticos, y representan el 5% de los nuevos casos<sup>4</sup>. La penetrancia solo se ha definido para SDHD (90%), SDHB (~20%, variable) o SDHA (ínfima). De particular importancia es el diagnóstico precoz y seguimiento de los pacientes con mutación en SDHB, dado que el índice de malignidad es muy elevado en los casos diagnosticados por historia natural. Para SDHD, pese a que la bilateralidad o multicentricidad son altas, la tasa de malignidad es <10%.

Manifestaciones clínicas y manejo. Además de presentar PPGLs, los pacientes pueden desarrollar cáncer de riñón (ver "síndromes genitourinarios hereditarios"), tumores de estroma gastrointestinal (GIST) y adenomas pituitarios refractarios a tratamiento médico o recidivantes tras tratamiento quirúrgico<sup>5</sup>.

## PPGL

La sospecha de PPGL requiere estudio de confirmación bioquímico en plasma/orina de catecolaminas y metanefrinas. La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o espectrofotometría líquida en tándem-masas (LC-MS) es la técnica estándar<sup>6</sup>. El hallazgo de un resultado por encima de los valores de normalidad en dos ocasiones es considerado positivo. Tras esta confirmación, se ampliará estudio con estudios de

imagen anatómica y funcional. La mejor opción de tratamiento sigue siendo la resección quirúrgica precedida de un correcto bloqueo  $\alpha$ - $\beta$ . La realización de gammagrafía  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzilguanidina (MIBG) está indicada si existe sospecha de bilateralidad, multiplicidad o enfermedad avanzada (p.e. hallazgos sugestivos en imagen anatómicas, tumor  $>4$  cm...). En caso de confirmarse la enfermedad avanzada, se realizará estudio complementario con  $^{18}\text{F}$ FDG- PET/CT y  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT puesto que un resultado positivo, puede ser predictivo de respuesta a tratamiento análogos de la somatostatina. Otras opciones de tratamiento incluyen la actuación local sobre las metástasis (p.e. termoablación de lesiones óseas...) o la quimioterapia con esquemas basados en agentes alquilantes.

## TUMORES GIST

Los tumores GIST (“*gastrointestinal stromal tumor*”) son tumores de tracto gastrointestinal que derivan de las células intersticiales de Cajal o sus precursores. Se dividen en dos tipos de acuerdo con la presencia de alteraciones genéticas subyacentes:  $\approx 85$ – $90\%$  presenta mutación en los genes KIT o PDGFRA. El  $\sim 10\%$  restante –GIST “wild type”– está dividido en “WT-GIST SDH mutado” y “WT-GIST SDH no mutado” (Fig.3) <sup>7</sup>.

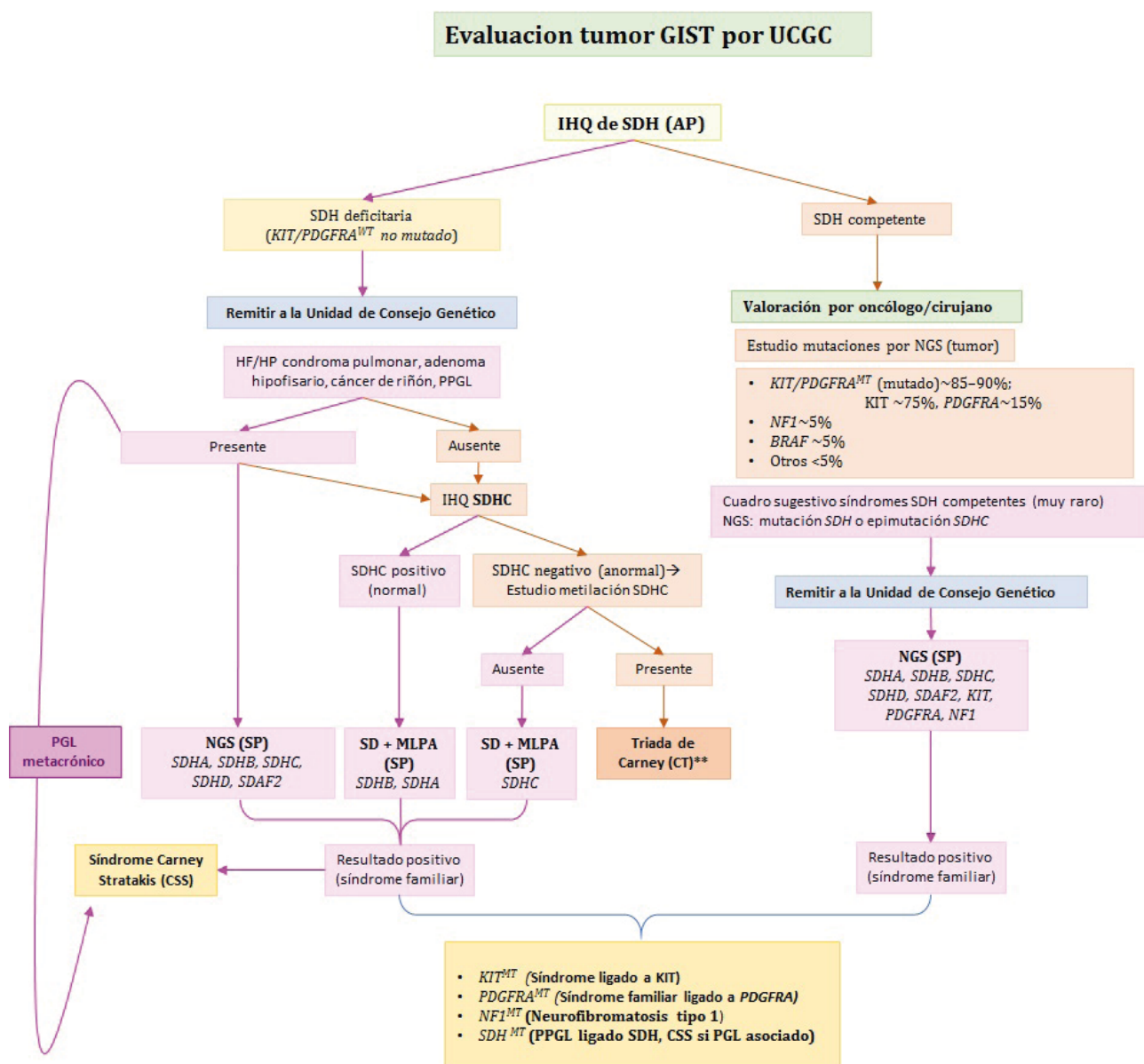


Figura 3. Algoritmo para la valoración del tumor GIST en la UCGC.

La coexistencia de ambos tumores (GIST y PPGL) es anecdótica y da lugar a la **Diada de Carney o Síndrome de Carney-Stratakis**. Típicamente se presenta en la adolescencia y el PGL suele preceder al GIST. Se trata de WT-GIST SDH mutado de cualquiera de los genes del complejo SDHx. Por tanto, la herencia es AD y su expresividad variable. La presencia de un condroma pulmonar en estos pacientes (PPGL, GIST y condroma pulmonar) da lugar a la **Triada de Carney**: es una enfermedad muy rara que afecta predominantemente a mujeres y no hereditaria <sup>8</sup> debido a que el déficit de SDH es originado por cambios epigenéticos generalmente en *SDHC*.

## RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO

### Cribado bioquímico

La Sociedad de Endocrinología Americana en sus últimas guías recomienda hacer un cribado inicial con de catecolaminas/metanefrinas previamente a hacer estudio de imagen <sup>3</sup>. Si los resultados son normales se repetirá de forma anual. Posteriormente se ha recomendado añadir la determinación de 3-MT al cribado inicial en decúbito supino ya que ofrece mayor especificidad que la determinación en orina de 24-horas (95% vs. 90% [p<0,03]) y el mayor valor predictivo positivo (95%) <sup>9</sup>. En el diagnóstico de cribado en niños, hay que tener en cuenta el ajuste en función de la edad para poder determinar valores positivos <sup>10</sup>.

### Pruebas de imagen anatómicas

Existe gran controversia referente a los intervalos de realización de las pruebas de imagen y a la indicación o no de realizar estudios anatómicos. El conocimiento relativo a la penetrancia y a la agresividad de mutaciones raras es bastante limitado, de manera que el manejo de familias portadoras de estas alteraciones poco frecuentes debe realizarse con precaución. En general, siempre es necesario revisar la bibliografía específica de la mutación de interés en cada momento. Si bien Lenders et. al. <sup>3</sup> recomiendan en 2014 las pruebas de imagen en aquellos pacientes con sintomatología clínica por efecto masa o historia familiar de PGL de cabeza y cuello, en 2017 un panel de expertos designado por la por la AACR (Asociación Americana de Investigación en Cáncer) vuelve a recomendar la evaluación con RM bianual (desde la base de cráneo hasta la pelvis) en todos los pacientes desde la infancia (desde los 6-8 años) <sup>11</sup>. El primer grupo recomienda que la realización de pruebas de imagen anatómicas vaya precedida de un resultado bioquímico positivo o de claros síntomas clínicos que apunten a la presencia de una masa tumoral. Recomiendan además su realización en pacientes con historia personal/familiar o alto riesgo de PGL en cabeza y cuello; sin embargo, se obvian los antecedentes personales o familiares de PPGL no funcionantes o neoplasias relacionadas (GIST, cáncer de riñón o adenomas hipofisarios) <sup>3</sup>. Respecto a la técnica, el TC es la prueba anatómica de elección TC por su excelente resolución espacial excepto en evaluación de PGL de cabeza y cuello, niños y mujeres embarazadas donde se recomienda valoración con RM. Las recomendaciones de ambas sociedades vienen recogidas en la Tabla 2.

**Tabla 2. Protocolo de seguimiento en pacientes con PPGL hereditario<sup>3,11</sup>**

Prueba/examen	Tumor/lesión	Edad de inicio	Frecuencia panel expertos AACR (***) <sup>11</sup>	Frecuencia panel expertos PPGL(***) <sup>[3]</sup>
Metanefrinas libres en plasma u orina de 24 h*, 3-MT en plasma Determinación TA en cada visita (**)	PPGL	6-8	Anual y por indicación clínica si episodio hipertensivo	Anual y por indicación clínica si episodio hipertensivo
Determinación de CgA		6-8	Anual si mutación en SDHx, FH	No mencionado
TC cuerpo entero	Riñón, GIST	16	No indicado	Bienal si existe AF sintomatología clínica por efecto masa
RM cuerpo entero		6-8	Bienal	No indicado
RM base de cráneo y cuello	PGL	6-8	Bienal	Bienal si existe AF de PGL en base de cráneo o cuello o sintomatología clínica por efecto masa
RM abdominal	Riñón, GIST	≥8	Bienal si existe AF de cáncer de riñón, o tumor GIST	No mencionado

TA, tensión arterial; TC, tomografía computarizada; RM, resonancia magnética; AF, antecedentes familiares  
(\*) Después de un periodo de reposo en decúbito supino de 30 minutos. En función de la de los resultados: A. Si  $\geq 4 \times$  límite superior del rango de referencia, el resultado es consistente con el diagnóstico de PPGL → realizar estudio de imagen para localizar la lesión. B. Si está entre 2 y 4 veces el límite superior del rango de referencia se recomienda repetir la prueba en 2 meses. C. Si se eleva marginalmente: repetir la prueba en 6 meses o considerar la prueba de supresión de clonidina para excluir un falso positivo

(\*\*) La presión arterial debería ser referido de acuerdo a los rangos específicos para edad y altura [https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/child\\_tbl.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/child_tbl.pdf) y teniendo en cuenta los intervalos de referencia para niños 20.

## Pruebas de imagen funcionales

Se recomienda ampliar el estudio con pruebas de imagen funcionales utilizando gammagrafía con <sup>123</sup>I-MIBG —si existe sospecha de bilateralidad (p.e. MEN2), de multiplicidad (p.e. VHL), o de enfermedad avanzada (p.e. diagnóstico previo de PGL de tamaño >4 cm...)<sup>3</sup>. En el contexto de cribado, no está indicada la realización de <sup>18</sup>F-FDOPA en pacientes con enfermedad VHL (su realización tiene utilidad en el diagnóstico de lesiones asociadas a VHL 12 en casos donde el estudio con <sup>123</sup>I-MIBG es negativo previamente a indicar un tratamiento con <sup>131</sup>I-MIBG). Tampoco la realización de FDG-PET/CT como cribado estaría indicada y solo deberá realizarse una vez confirmada la presencia de metástasis<sup>3</sup>.

## SITUACIONES ESPECIALES

Cribado para pacientes con mutación SDHD o SDHAF2 cuando la portadora es la madre. Se recomienda realizar el estudio genético a estos pacientes a la edad de 18 años y realizar estudio de imagen inicial en los casos positivos<sup>4</sup>.

### Información para pacientes.

Existe información resumida, así como grupos de apoyo sobre los síndromes PPGL que puede ser de utilidad para los pacientes y familias afectadas en España [www.pheipas.org](http://www.pheipas.org) y a nivel internacional [www.pheoparatroopers.org](http://www.pheoparatroopers.org).



## LEIOMIOMATOSIS HEREDITARIA ASOCIADA A CÁNCER DE CÉLULAS RENALES (ASOCIADA A FH<sup>MT</sup>)

Enfermedad muy rara de herencia AD que puede dar lugar a dos entidades: la leiomiomatosis cutánea y uterina múltiple (MCUL), y la leiomiomatosis hereditaria asociada a carcinoma de células renales o síndrome de Reed (HLRCC). Se caracteriza por la presencia de tumores de musculo liso (leiomiomas) en la piel y el útero y por la predisposición a desarrollar PGL (múltiples, metastásicos con perfil noradrenérgico) y CCR (ver "síndromes genitourinarios hereditarios").

## NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2 (ASOCIADA A RET<sup>MT</sup>)

Enfermedad rara de herencia AD con penetrancia casi completa y expresividad variable, con una incidencia anual  $\sim 0,5 \cdot 10^6$  que predispone a desarrollar carcinoma medular de tiroides (CMT), PCCs e hiperparatiroidismo primario (HPT). Existen 3 subtipos: MEN2A, MEN2B y CMT familiar (Tabla 3). Estos subtipos, además, presentan variaciones en función de la mutación específica que afecte a RET. Se considera que una familia pertenece al subtipo CMT familiar cuando hay más de 4 miembros afectados de CMT. Considerando los subtipos de forma independiente, un 98% de los casos MEN2A, un 99-100% de los MEN2B, y un 85% de los CMT familiar, presentan mutaciones respectivamente.

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas de los pacientes MEN2**

Característica clínica*	MEN 2A (%)	MEN 2B (%)	CMT familiar (%)
CMT	100	100	100
PPGL (PCC)	100	50	0
HPT	10-60	50	0
Amiloidosis cutánea	<10	0	0
Hirschsprung	raro	0	0
Ganglioneuromatosis intestinal	0	60-90	0
Neuromas en mucosa	0	70-100	0
Dismorfias	0	100	0
Habito marfanoide	0	100	0

\*se detallan las frecuencias con las que aparecen los distintos signos de la enfermedad en cada uno de los subtipos considerados hasta la fecha 6,7.

### Manifestaciones clínicas y manejo

En general, los tumores relacionados con RETMT se relacionan con el debut más precoz (vs. esporádicos), mayor agresividad y frecuente bilateralidad.

## PPGL

Prácticamente siempre de localización adrenal (PCC), a menudo bilaterales y de riesgo de malignidad marginal (<10 casos reportados). Los casos en la infancia no son infrecuentes CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES (CMT). Uno de cada 4 nuevos casos de CMT corresponderá a alguna de estas 3 entidades hereditarias (MEN2A, MEN2B o CMT familiar), donde el CMT es la manifestación clínica más común y más temprana; incluso en lactantes (MEN2B). En grandes series de pacientes MEN2A, en las que el tratamiento de la enfermedad comenzó tras la identificación de nódulos tiroideos, el CMT progresó y fue causa de muerte en un 15-20% de los casos. Aunque la tiroidectomía profiláctica ha reducido la letalidad del tumor a menos de un 5% para CMT hereditarios, en los pacientes MEN2B, el CMT se desarrolla una media de 10 años antes y tiene un comportamiento más agresivo. En estos pacientes, se desarrolla en torno al primer año de vida, y siempre antes de los 10 años. En pacientes MEN2A por debajo de 20 años y en pacientes CMT familiar entre 20 y 50 años. Así, el momento más apropiado para realizar tiroidectomías profilácticas se establece de acuerdo con tres categorías de riesgo. En la categoría de máximo riesgo se recomienda tiroidectomía profiláctica en los menores de 6 meses, y preferiblemente antes del primer mes. En la categoría de alto riesgo se recomienda cirugía profiláctica a la edad de 2 años o entre los 5-7 años (mutaciones en residuos de cisteína en el exón 10). En la categoría de riesgo moderado se recomienda la utilización de pruebas anuales de pentagastrina a partir de los 5 años, y tiroidectomía profiláctica si los resultados son anormales o antes de los 10 años. Las recomendaciones actuales recomiendan la disección ganglionar del compartimento central (nivel VI), mientras que el compartimento lateral (niveles II-IV) serán opcionales en ausencia de afectación linfática en la evaluación prequirúrgica y los niveles de calcitonina > 20 pg/mL (ipsilateral) o > 200 pg/mL contralateral<sup>13</sup>. Si la enfermedad locoregional es extensa, existe indicación de radioterapia externa tras la cirugía. Para pacientes con enfermedad avanzada, los inhibidores de tirosina kinasa (TKIs) son de elección. Dos de ellos (vandetanib y cabozantinib) han sido aprobados por la FDA (U.S. Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency) <sup>13</sup>.

En todos los pacientes MEN2, se debe excluir previamente a cualquier intervención la presencia de un PPGL. Si coexiste con CMT o HPT, la cirugía del PHEO debe hacerse siempre antes de la tiroidectomía o paratiroidectomía.

## HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (HPT)

La hipersecreción de PTH puede ser causada por adenoma de una de las 4 glándulas paratiroides (85% de los casos), por hiperplasia de más de una de las glándulas (10-15% de los HPT primarios) o por carcinomas de paratiroides (1-3% de HPTs). El HPT primario puede aparecer también en pacientes MEN1 (90% de los casos) y frecuentemente en forma de hiperplasia.

## ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU

Enfermedad rara de herencia AD, penetrancia elevada y expresividad variable, con una edad media en la presentación inicial de aproximadamente 26 años y una prevalencia de 1:36·103. La tabla 4 resume las características clínicas del síndrome<sup>14</sup>.

### Diagnóstico

Es clínico y se basa principalmente en la historia familiar positiva y la presencia de menos 1 hemangioblastoma (HB) en SNC o retina, 1 PPGL o 1 carcinoma de células renales (CCR) en el paciente. En ausencia de historia familiar relevante el paciente debe tener al menos  $\geq 2$  HBs, o un HB en SNC y una lesión visceral (a excepción de quistes renales o del epidídimo). Existe una clasificación de la enfermedad ampliamente reconocida que contiene información práctica para el cribado y el consejo que precisan estos pacientes. Esta clasificación se basa en la probabilidad de desarrollar PPGL y las subdivide en los subtipos los tipos 1 y 2<sup>15</sup> (Tabla 4).

**Tabla 4. Clasificación clínicas de las familias VHL en función de la asociación sindrómica<sup>11</sup>.**

Signo	VHL Tipo 1 <sup>†</sup>	VHL Tipo 1B	VHL Tipo 2A	VHL Tipo 2B	VHL Tipo 2C
Angioma de retina	↓ riesgo			↓ riesgo	
HB SNC			↓ riesgo		
RCC					
PPGL					
pNET					
Quistes pancreáticos					
Variante VHL más frecuente	Proteínas truncadas	Deleciones	Missense (p.Y98H, p.Y112H, p.V116F...)	Missense (p.R167Q, p.R167W...)	Missense (p.V84L, p.L188V...)

<sup>†</sup> Los tumores del saco endolinfático, los cistoadenomas del epidídimo y del ligamento ancho no han sido asignados a tipos específicos de VHL.

\* Recientemente se ha propuesto una subdivisión del tipo 1, para recoger la clínica presentada por familias portadoras de grandes deleciones que afectan a VHL y HSPC300.

### Manifestaciones clínicas y manejo

Las alternativas de tratamiento se centran en evitar complicaciones y los esfuerzos van dirigidos a minimizar la morbilidad relacionada con las cirugías dado que es frecuente que el paciente se enfrente a múltiples intervenciones. Las características clínicas del síndrome VHL vienen resumidas en la tabla 5.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas de los pacientes VHL

Característica clínica		Frecuencia (%)	Edad (rango)
Hemangioblastoma	<i>Cerebeloso</i>	44-72	18-35
	<i>Tronco cerebral</i>	10-25	24-35
	<i>Medula espinal</i>	13-50	24-35
	<i>Retina</i>	25-73	12-25
PPGL		10-20	12-25
Cáncer de riñón (*)		25-60	25-50
pTNE o quistes pancreáticos		35-70	24-35
<i>T. saco endolinfático</i>		11-16	16-28
<i>Cistoadenoma epidídimo</i>		25-60 varones	14-40

† Los tumores del saco endolinfático, los cistoadenomas del epidídimo y del ligamento ancho no han sido asignados a tipos específicos de VHL.

\* Recientemente se ha propuesto una subdivisión del tipo 1, para recoger la clínica presentada por familias portadoras de grandes deleciones que afectan a VHL y HSPC300.

## PPGL

Las mutaciones en VHL justifican ~11% de los PPGL aparentemente esporádicos. Este porcentaje aumenta al ~42% de aquellos que se presentan  $\leq 18$  años (a la edad de 30 años el 18% de los pacientes habrá sido diagnosticado de al menos 1 PPGL). Son a menudo múltiples y extraadrenales y frecuentemente los síntomas son menos abruptos debido al predominio de secreción noradrenérgica. Hasta un tercio de los casos se manifiesta como PPGL no funcionante. Dado que los pacientes VHL están a riesgo de múltiples intervenciones, el diagnóstico precoz de PPGL es de especial importancia en ellos para evitar los riesgos potenciales de la anestesia (hiperactividad simpática e hipertensión severa).

## HEMANGIOBLASTOMA (HB) CRANEOESPINAL

Son lesiones ricas en vascularización bien circunscritas y que de carácter benigno. Sin embargo, la localización en áreas anatómicas que comprometen estructuras nerviosas hace que puedan ser tumores invalidantes cuando se diagnostican tardíamente. El comportamiento de los HBs es incierto y desgraciadamente no existen marcadores predictivos para dar un pronóstico para cada caso 14. Afectan al 60-84% de los pacientes a una edad más precoz respecto a los casos esporádicos. Típicamente ocurren en el cerebelo, médula espinal o retina y tienden a ser múltiples e infratentoriales. La tasa de mutaciones en los casos de HB aislados es del 5%. La cirugía se debe reservar para lesiones sintomáticas o que entrañan riesgo debido a la aceleración de crecimiento 16. En aquellos casos no accesibles a la cirugía la valoración de cirugía estereotáctica o radioterapia externa convencional pueden ser buenas opciones. No existe un tratamiento sistémico efectivo pese a que varios fármacos anti angiogénicos han sido investigados sin éxito. Sin embargo, recientemente se ha reportado un caso aislado de respuesta a pazopanib. El valor terapéutico de esta molécula requiere de más investigación.

## HEMANGIOBLASTOMA DE RETINA

Localizados en la retina periférica o en la región yuxtapapilar, los HBs de la retina conllevan pérdida de visión por exudación. Además, la rotura de pequeños capilares puede causar hemorragia, desprendimiento de retina, glaucoma y la pérdida de visión. Aparecerá en el 70% de los pacientes antes de los 60 años y, a menudo, son multifocales y bilaterales. Manejo: la mejor opción para el manejo de las lesiones más pequeñas es controvertida; mientras algunos grupos recomiendan el tratamiento inmediato para prevenir complicaciones, otros recomiendan observar si hay cambios en el tamaño previamente a iniciar ningún tratamiento. La fotocoagulación por láser y la crioterapia, son efectivas en >70% de los casos y es la opción de tratamiento preferida excepto para los HBs de nervio óptico, en los que no se recomienda debido a los efectos deletéreos sobre la retina normal. Finalmente los fármacos antiangiogénicos han demostrado cierta eficacia en la reducción del edema peritumoral.

## TUMOR DEL SACO ENDOLINFÁTICO

Son cistoadenomas papilares, altamente vascularizados que se forman dentro de la porción posterior del hueso temporal y que conllevan pérdida de audición, zumbidos y vértigo. Se presentan a una edad más temprana en los pacientes VHL y a menudo son bilaterales (15%). Aparecen en un 28% de los pacientes. La sospecha debe confirmarse mediante TC de alta resolución o MR de hueso temporal. La RM craneoespinal como cribado de HB cerebelosos resulta subóptima para su cribado. Manejo: la indicación de cirugía en pacientes asintomáticos es controvertida y requiere sopesar la tasa de crecimiento y las complicaciones potenciales asociadas con la cirugía. Si las lesiones pueden ser resecadas totalmente, la cirugía es curativa. La radiocirugía estereotáctica puede tener un papel de la enfermedad recurrente. En casos de pérdida de audición, los implantes cocleares pueden ser una buena opción.

## TUMORES PANCREÁTICOS

Presentes hasta en un 77% de los pacientes incluyendo quistes cistoadenomas serosos, o tumores neuroendocrinos (pNET) (9-17%). Los pNET pueden metastatizar al hígado y pueden producir una serie de cuadros relacionados con el péptido secretado (p.e. diarrea secundaria al péptido intestinal vasoactivo, episodios de hipoglucemia en los insulinosomas...). La mayor parte son asintomáticos o presentan lento crecimiento durante largos periodos y serán subsidiarios del diagnóstico precoz. Manejo: cirugía de lesiones  $\geq 3$  cm en cuerpo y cola de páncreas o  $\geq 2$  cm en cabeza de páncreas. Las lesiones más pequeñas serán subsidiarias de seguimiento estrecho <sup>17</sup>.

## CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

(ver capítulo "tumores genitourinarios hereditarios")

## **CISTOADENOMAS PAPILARES DE EPIDIDIMO (en varones) Y DEL LIGAMENTO ANCHO (en mujeres).**

Son tumores también comunes en la población general pero la presencia de cistoadenoma de epidídimo bilateral es prácticamente patognomónica de enfermedad VHL<sup>18</sup>. No requieren de diagnóstico precoz ni tratamiento específico<sup>18</sup>.

### **SITUACIONES ESPECIALES**

En pacientes embarazadas se recomienda realizar una determinación de catecolaminas y metanefrinas tanto al inicio como al final de la gestación previamente al parto. El examen oftalmológico debe hacerse regularmente en cada visita y hacia el cuarto mes de gestación se debe realizar RM sin contraste para evaluar lesiones previas en SNC. En la medida de lo posible, el parto debe realizarse vía cesárea para reducir el riesgo de desarrollar aumento de presión intracraneal progresivo.

### **ESTUDIO GENÉTICO**

Debe considerarse en las siguientes situaciones<sup>11</sup>:

- Pacientes <50 años con HB en sistema nervioso central solitario. En → 50 años en casos de multiplicidad. En el resto de los casos valorar individualmente
- Pacientes ←40 años y 1 hemangioblastoma en retina. En → 40 años valorar la posibilidad de realización de estudio genético individualmente
- Recomendación específica para carcinoma de células renales (ver tumores hereditarios de origen genitourinario)
- Paciente con diagnóstico de PPGL
- Paciente con diagnóstico de tumor de saco endolinfático bilateral
- Diagnóstico en la infancia de tumor de saco endolinfático, pNET, páncreas poliquístico, riñón poliquístico, cistoadenoma papilar de epidídimo/ligamento ancho.
- Familiares: se recomienda en niños tras la identificación de una mutación en la familia.

El resultado de portador de padres no afectos suele ser muy alarmante. En general, la información al niño debe ser transmitida a medida que la madurez del niño vaya aumentando y siempre supervisada por un profesional médico al iniciar este tipo de discusiones con el niño.

### **RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO (Tabla 6)<sup>11</sup>**

Se recomienda referir a estos pacientes para su evaluación y diagnóstico<sup>16</sup>. La propuesta de seguimiento de Wasserman y cols. es la que se está adoptando en la mayor parte de centros de referencia<sup>11</sup>.

### **Información para pacientes**

Existe información resumida sobre la enfermedad VHL que puede ser de utilidad para los pacientes y familias afectadas [www.vhl.org](http://www.vhl.org) y en España [www.alianzavhl.org](http://www.alianzavhl.org). De la misma forma existe un manual sobre la enfermedad VHL disponible en 8 idiomas y que se puede solicitar en el correo [info@vhl.org](mailto:info@vhl.org). Dicho manual es una guía de referencia para pacientes y sus cuidadores.

**Tabla 6. Protocolo de seguimiento en pacientes VHL** <sup>11, 16</sup>

Prueba/examen	Tumor/lesión	Edad de inicio	Frecuencia
Examen oftalmológico incluyendo retina*	HB en retina	Al nacimiento	Anual
Metanefrinas libres en plasma o en orina de 24 h**. Determinación TA en cada visita	PPGL	≥2	Anual y por indicación clínica si episodio hipertensivo
RM abdomen con y sin contraste	Riñón, páncreas, adrenal	≥10	Anual
RM craneoespinal	HBs infratentoriales y médula espinal	≥8	Bienal
Audiometría	Tumor de saco endolinfático	≥5	Audiometría cada 2-3 años o anual si pérdida de audición, tinnitus o vértigo. Prueba de imagen por indicación clínica a cualquier edad si pérdida de audición o vértigo.

[\*] Durante la infancia, remitir a oftalmólogo con experiencia en examen de retina en niños

[\*\*] Ver Tabla 2. Calendario de revisiones en pacientes y familias PPGL hereditario

b Se recomienda examinar en la RM del SNC el área del CAI buscando signos de tumor del saco endolinfático. Si los hallazgos son positivos se realizara un estudio específico del CAI por RM y TC Adaptado de la Alianza VHL <https://www.vhl.org/> <sup>11</sup>

## NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1

Enfermedad de herencia AD y penetrancia prácticamente del 100% a los 50 años cuya denominación internacional es MEN1 (Multiple Endocrine Neoplasia type 1). La esperanza de vida es baja por presencia de múltiples tumores, frecuentemente metastásicos, más agresivos y resistentes a los tratamientos que sus equivalentes esporádicos. Sin vigilancia ni tratamiento, el 50% de los pacientes fallece antes de los 50 años. Actualmente la primera causa de muerte son los tumores neuroendocrinos pancreáticos<sup>4-5</sup>. Representa entre el 1-18% de los pacientes con hiperparatiroidismo, entre el 16-38% de los pacientes con gastrinomas y < 3% de los pacientes con tumores de hipófisis<sup>3</sup>.

Manifestaciones clínicas y manejo. Dependen del tipo de tumor que se desarrolle (Tabla 7) y de sus productos de secreción. Los pacientes con síndrome MEN1 y manifestaciones clínicas deben ser valorados cada 3-6 meses y los asintomáticos al menos de forma anual con un protocolo adecuado por equipos multidisciplinares especializados (Tabla 8).

**Tabla 7. Manifestaciones clínicas de los pacientes MEN1<sup>3</sup>.**

Paratiroides	Enteropancreáticos	Hipófisis anterior	Suprarrenal	otros carcinoides	Partes Blandas	Otros
Adenoma 90%	Gastrinoma 40%	Prolactinoma 20%	<i>Adrenocortical</i> 40%	Pulmonar 2%	Lipomas 30%	Meningiomas 8%
	Insulinoma 10%	Somatotrofinoma 10%	PCC <1%	Tímico 2%	Angiofibromas 85%	
	<i>PPomas y No funcionantes</i> 20-55%	Corticotrofinoma <5%		Gástrico 10%	Colagenomas 70%	
	Glucagonoma <1%	<i>No funcionantes</i> <5%				
	VIPoma <1%					

**Tabla 8. Protocolo de seguimiento en pacientes MEN1<sup>19</sup>**

Prueba/examen	Tumor/lesión	Edad de inicio	Frecuencia
Niveles de PTH y Ca <sup>++</sup>	Adenoma paratiroides	Al nacimiento	Anual
Niveles de IGF-1 y prolactina -> RM hipófisis y estudio hormonal eje hipotálamo-hipofisario	Adenoma hipófisis Si RM anormal	≥ 5	Anual o bienal Cada 3-5 años
Niveles de glucagón, péptido intestinal vasoactivo, polipéptido pancreático, CgA, insulina con niveles de glucosa asociados	pTNE	≥ 5	Anual
Niveles de gastrina	Gastrinoma		Cada 3 años
RM torácica	Carcinoma tímico o bronquial	≥5	Anual o bienal
RM abdominal o ecografía endoscópica	pTNE	≥10	Anual
Niveles aldosterona y cortisol	Corteza adrenal	Incidentaloma >10 mm	
Determinación TA -> Metanefrinas plasma/orina 24h (*)	PPGL	≥5 Si episodio hipertensivo	Anual

## TUMORES DE PARATIROIDES (Y TIMO).

No existe un consenso sobre el momento más adecuado a realizar la paratiroidectomía, pero debe ser subtotal o total con valoración de posibilidad de autotransplante. Se recomienda realizar timectomía transcervical en el momento de la paratiroidectomía<sup>19</sup>.

## TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

El tratamiento de elección es quirúrgico siempre que sea posible. En caso de gastrinoma, dado que la mayoría de las pacientes presentan múltiples gastrinomas duodenales submucosos se recomienda tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones y valoración de los análogos de la somatostatina. Aunque la pancreaticoduodenectomía ofrece la posibilidad más alta de curación en pacientes MEN1 no se recomienda su realización por su elevada morbilidad. En cuanto a los tumores pancreáticos no funcionantes se recomienda considerar cirugía si >1 cm o si ha crecido de forma significativa en 6-12 meses<sup>19</sup>.



## TUMORES DE HIPÓFISIS <sup>19</sup>

Se tratan de la misma forma que los tumores esporádicos

## TUMORES NEUROENDOCRINOS TÍMICOS, BRONCOPULMONARES Y GÁSTRICOS

El tratamiento de elección es quirúrgico siempre que sea posible aunque para el carcinóide gástrico la vigilancia endoscópica para lesiones <10 mm es válida<sup>19</sup>.

## TUMORES ADRENALES <sup>19</sup>

Tratamiento es similar al de los casos esporádicos siendo la cirugía de elección en tumores funcionantes y en los no funcionantes de características atípicas, mayores de 4 cm, o con crecimiento significativo en un intervalo de 6 meses.

## ESTUDIO GENÉTICO

Debe realizarse en las siguientes situaciones <sup>1,3,7</sup>.

- Paciente con diagnóstico clínico de síndrome MEN1 típico con al menos dos de los tres tumores más frecuentes.
- Paciente con un tumor de los tres tumores más frecuente y un familiar de primer grado con un tumor de los tres tumores más frecuentes.
- Paciente con dos o más lesiones o tumores relacionada con el síndrome MEN1.
- Paciente con diagnóstico clínico de síndrome MEN 1 atípico si: hiperparatiroidismo primario < 30 años, adenomas paratiroides múltiples, gastrinoma
- Tumores neuroendocrinos pancreáticos múltiples.
- Estudio directo en familiares.

La edad de realización del estudio genético incluye a la infancia pues existen casos con tumores malignos asociados a mutaciones en MEN1 a los 5 años <sup>7</sup> y se debe realizar previamente al inicio del seguimiento para reducir los costes económicos<sup>7</sup>.

### Casos especiales.

En el síndrome MEN1 atípico el hiperparatiroidismo es la principal y más precoz manifestación. Debe hacerse diagnóstico diferencial con otras formas familiares hereditarias: síndrome hiperparatiroidismo-tumor mandibular (CDC73), MEN2 (RET) o MEN4 (CDKN1B)<sup>3</sup>. Se recomienda además, realizar estudio genético en niños y adultos menores de 35 años con hiperparatiroidismo, entre los que se incluye el gen MEN1. <sup>6</sup>

Para acabar, finalmente, otros síndromes PPGL hereditario de incidencia también mínima incluyen: síndrome de Pacak-Zhuang, síndromes asociados a mutación en MAX, TMEM127, PDH1/2, MDH1/2. Sus características quedan resumidas en la tabla, pero hacen falta estudios de familias más extensas para poder asesorar sobre aspectos clínicos.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Alrezk R, Suarez A, Tena I, Pacak K. Update of Pheochromocytoma Syndromes: Genetics, Biochemical Evaluation, and Imaging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:515.
2. Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancer Cell*. 2017;31(2):181-193.
3. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-1942.
4. Burnichon N, Mazzella JM, Drui D, et al. Risk assessment of maternally inherited SDHD paraganglioma and phaeochromocytoma. *J Med Genet*. 2017;54(2):125-133.
5. Denes J, Swords F, Rattenberry E, et al. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: results from a large patient cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E531-541.
6. Grossman A, Pacak K, Sawka A, et al. Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1073:332-347.
7. Settas N, Faucz FR, Stratakis CA. Succinate dehydrogenase (SDH) deficiency, Carney triad and the epigenome. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;469:107-111.
8. Carney JA. Carney triad: a syndrome featuring paraganglionic, adrenocortical, and possibly other endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3656-3662.
9. Darr R, Kuhn M, Bode C, et al. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Endocrine*. 2017;56(3):495-503.
10. Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther MM, Eisenhofer G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1955-1960.
11. Rednam SP, Erez A, Druker H, et al. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res*. 2017;23(12):e68-e75.
12. Weisbrod AB, Kitano M, Gesuwan K, et al. Clinical utility of functional imaging with <sup>111</sup>In-F-DOPA in Von Hippel-Lindau syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):E613-617.
13. Al-Salameh A, Baudry C, Cohen R. Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. *Presse Med*. 2018.
14. Maddock IR, Moran A, Maher ER, et al. A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet*. 1996;33(2):120-127.
15. Poulsen ML, Budtz-Jorgensen E, Bisgaard ML. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clin Genet*. 2010;77(1):49-59.

16. Prasad R, Johnston LB, Savage MO, Martin L, Perry LA, Storr HL. Pediatric endocrine screening for von Hippel-Lindau disease: benefits and the challenge of compliance. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(4):296-299.
17. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery.* 2007;142(6):814-818; discussion 818 e811-812.
18. Choyke PL, Glenn GM, Wagner JP, et al. Epididymal cystadenomas in von Hippel-Lindau disease. *Urology.* 1997;49(6):926-931.
19. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011.
20. Griffin A, O'Shea P, FitzGerald R, O'Connor G, Tormey W. Establishment of a paediatric age-related reference interval for the measurement of urinary total fractionated metanephrines. *Annals of clinical biochemistry.* 2011;48(Pt 1):41-44.

An abstract graphic of a circuit board pattern in orange and white lines on a dark grey background. The lines form a complex, branching structure that resembles a tree or a network of connections, starting from the right side and moving towards the left.

## MÓDULO III

---

# SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER.

# MELANOMA FAMILIAR Y GENODERMATOSIS

## Dra. Raquel Andrés Conejero

Servicio de Oncología Médica, Consulta de Asesoramiento genético en cáncer hereditario y familiar, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.  
E-mail\_andresraquelc@gmail.com

## Dr. Iván Márquez Rodas

Servicio de Oncología Médica, Unidad de Cáncer Heredofamiliar, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.  
E-mail:ivanpantic@hotmail.com

## MELANOMA FAMILIAR

### Definición y epidemiología

De forma clásica, el melanoma familiar se define como la presencia en la misma familia de dos o más casos emparentados en primer grado<sup>1</sup>, o tres en casos de alta incidencia de melanoma (por ejemplo Australia o Nueva Zelanda). Atendiendo a esta clasificación, el estudio FAM-GEM-1 determinó que la frecuencia de melanoma familiar en España se situaría en un 6,6% de los casos diagnosticados de melanoma<sup>2</sup>. No obstante, criterios como la aparición de múltiples melanomas, asociación con otros tumores (especialmente cáncer de páncreas), son otros factores a tener en cuenta a la hora de definir el riesgo familiar, llegando en España a la cifra de 15.8% si se aplican estos criterios más laxos<sup>2</sup>.

### Genes de alta susceptibilidad: **CDKN2A** y **CDK4**; **TERT**; **BAP1**

Existen otros síndromes en los que hay riesgo de melanoma, pero debido a que van a ser tratados en otros capítulos, simplemente los enumeramos y nos centraremos en síndromes más específicos. Estos otros síndromes son: xeroderma pigmentoso, Li-Fraumeni, retinoblastoma y *síndrome de Werner*. Se ha descrito, en algunos estudios, un posible aumento en portadores de mutación en *BRCA2*, si bien los resultados de otros estudios no son concluyentes<sup>3</sup>.

Los genes más frecuentemente afectados en melanoma familiar, correspondiendo a en torno a un 15-20% de los casos de melanoma familiar, y los primeros en describirse, son *CDKN2A* y *CDK4*.

*CDKN2A* (figura 1), localizado en el locus 9p21 codifica para dos proteínas distintas, p16 y p14, siendo la región codificante para p16 la más frecuentemente alterada. p16 interviene en el control

del ciclo celular mediante su interacción con el complejo ciclina 1/CDK4 inhibiendo por tanto la fosforilación que este complejo hace de la proteína del retinoblastoma (Rb). Dicha fosforilación libera de su unión a E2F. Por tanto, la falta de acción en p16 favorecería la fosforilación de Rb por el complejo ciclina 1/CDK4 y por tanto la activación de la transcripción de genes vía E2F.

Por otra parte, p14 induce la activación de p53, impidiendo su ubiquitinización por MDM2, de tal forma que ante daño celular pueda producirse la apoptosis. Este mecanismo se perdería ante falta de acción de p14<sup>4</sup>.

El riesgo de melanoma en portadores de mutaciones en *CDKN2A* es variable, situándose del 13 al 50%, siendo esta variabilidad aparentemente dependiente de la zona geográfica (más baja en Europa, más alta en Estados Unidos y Australia)<sup>5</sup>. Se comporta de forma autosómica dominante.

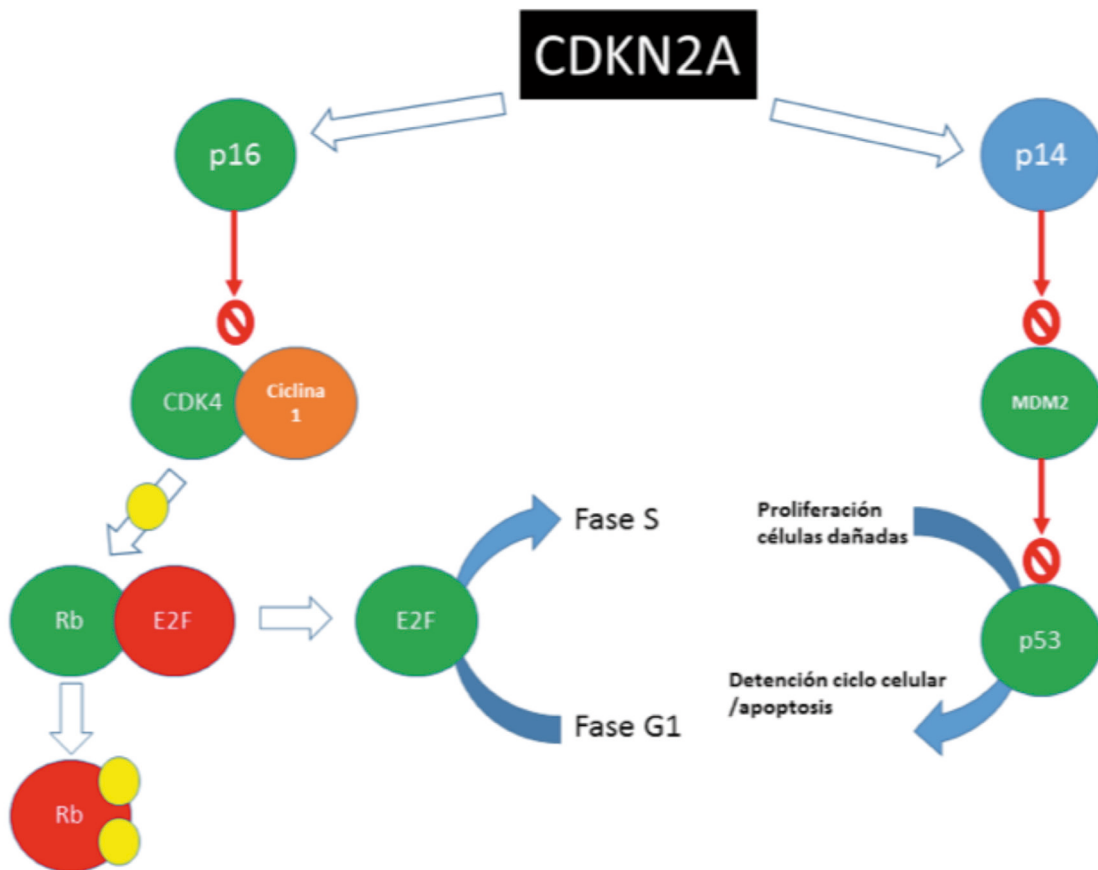


Figura 1: relación de p16 y p14 con el ciclo celular. En condiciones normales, p16 inhibe la activación del complejo ciclina 1/CDK4, el cual fosforila a Rb. Rb en su forma fosforilada libera a E2F, el cual fomenta entre otras acciones el paso de G1 a S en el ciclo celular. Por tanto, si p16 está alterado, no puede inhibir este proceso, permaneciendo Rb fosforilado. En el caso de CDK4, si está mutado, p16 no puede unirse a él y por tanto no puede ejercer su inhibición. En el caso de p14, esta proteína inhibe la ubiquitinización que MDM2 hace a p53, promoviendo su degradación al proteasoma, por lo que si p14 está alterado, p53 tenderá a la ubiquitinización y consecuente degradación, y por tanto no podrá ejercer correctamente sus funciones de parada del ciclo celular o promoción de apoptosis.

Habitualmente, los pacientes con melanoma familiar asociado a mutaciones en *CDKN2A* presentan melanomas a edades más tempranas y mayor frecuencia de múltiples melanomas. Un reciente estudio en población sueca indica que pudiera haber peor pronóstico en pacientes con melanoma y portadores de mutaciones en *CDKN2A*<sup>6</sup>, si bien esto no está claro que sea extrapolable a todas las poblaciones. En algunas familias existe una asociación a riesgo de cáncer de páncreas, siendo este el tumor más frecuentemente encontrado fuera del contexto del melanoma, especialmente en la mutación fundadora de p16-Leiden<sup>7</sup>. En otras familias, especialmente en población Sueca, se ha determinado un mayor riesgo de cánceres relacionados con el tabaco<sup>8</sup>.

Las mutaciones en *CDK4* son más infrecuentes, y conllevan que *CDK4* dañada impida la inhibición del complejo ciclina 1/*CDK4* por parte de p16<sup>4</sup>. Al igual que *CDKN2A*, también es autosómico dominante.

*BAP1* es un gen asociado a la actividad de *BRCA1* (de sus siglas *BRCA1 associated protein*). Está asociado no sólo a melanoma cutáneo, sino a múltiples tumores, siendo el más destacable el melanoma uveal, mesotelioma y carcinoma renal<sup>9</sup>. *BAP1* es una proteína que funciona como un supresor de tumores mediante su interacción con múltiples proteínas encargadas de la reparación de DNA, entre ellas *BRCA1*. El por qué mutaciones en *BAP1* pueden generar tumores tan dispares con el melanoma, el melanoma uveal o los mesoteliomas es desconocido. Se comporta de forma autosómica dominante y tiene una alta penetrancia, siendo en algunas referencias cifrada en hasta un 80% para alguno de los tumores con más riesgo<sup>9</sup>.

*TERT* (*telomerase reverse transcriptase*) es un gen con una importancia muy relevante en el mantenimiento de la longitud de los telómeros, ya que codifica para la subunidad catalítica de la telomerasa. Se han encontrado mutaciones en el promotor de *TERT* en alta frecuencia en tejido somático de melanoma, lo que llevó a la hipótesis de si estas mutaciones se podían dar en la línea germinal y explicar familias con alta frecuencia de melanoma, encontrándose inicialmente una familia con mutación germinal en este promotor de *TERT*<sup>10</sup>.

## Genes de susceptibilidad intermedia

El gen más importante es el gen del receptor de la melanocortina tipo 1 (*MC1R*). Este gen codifica para el receptor de la hormona estimulante de la melanogénesis, por lo que juega un papel fundamental en las características y proporción de eumelanina y feomelanina. Dependiendo de las variantes que presenten, estas pueden estar más o menos asociadas a fenotipo de pelo rojo y piel clara (las variantes R serían las más asociadas a esto último). Una de las peculiaridades de este gen, es que sus variantes confieren un mayor riesgo de melanoma independiente del fenotipo final, siendo especialmente mayor el riesgo en mujeres<sup>11</sup> y, además, son capaces de modificar al alza el riesgo conferido por la mutación en *CDKN2A*<sup>12</sup>

## Asesoramiento genético: ¿qué hacer ante una familia con sospecha y qué hacer ante mutaciones en genes de susceptibilidad a melanoma?

Una vez que tenemos una familia que cumple criterios de melanoma familiar, tras el adecuado asesoramiento pre-test, es razonable solicitar *CDKN2A* como gen básico, siendo la inclusión de *CDK4* y *BAP1*, si están disponibles recomendable.

Dado el aumento de riesgo de melanoma, y de la transformación de melanoma de lesiones melánicas previas, se recomienda la derivación a dermatólogos con amplia experiencia en diagnóstico y seguimiento de lesiones pigmentadas. No está clara la edad a la que debe realizarse este screening, ni la periodicidad, pudiendo recomendarse seguimiento desde la pre-adolescencia (10-12 años), cada 6-12 meses, educando al paciente en los signos de alarma de lesiones pigmentadas (regla ABCDE), la importancia del uso de factores de protección solar, y la recomendación de no fumar, dada la asociación con tumores relacionados con el tabaco. No se recomienda, por carecer de valor preventivo, extirpar lesiones névicas previas que no sufran cambios. Hay que tener en cuenta que, el no ser portador dentro de una familia con mutaciones, no excluye del riesgo de melanoma o de otros tumores, por lo que se deberá educar también a los no portadores de medidas básicas de prevención y de diagnóstico precoz.

Sobre la asociación de cáncer de páncreas, se recomienda en familias en las que hayan aparecido estos casos, derivación a unidades de digestivo de referencia para valoración de técnicas de screening avanzado (ecoendoscopia, resonancia), si bien no está aún claro su papel. Para más detalle, remitimos al lector al capítulo de cáncer de páncreas hereditario.

Como conclusiones finales:

- El melanoma familiar se define como 2 o más familiares de primer grado (3 si se da en zonas endémicas de melanoma) con melanoma, y constituye cerca de un 7% de los casos de melanoma en España.
- 15-25% de estas familias tienen alteraciones genéticas en la línea germinal, siendo las encontradas en CDKN2A las más frecuentes
- CDK4, BAP1 y TERT son otros genes alterados pero menos frecuentes
- Si se detecta una familia de alto riesgo y se encuentra una mutación patogénica, el diagnóstico precoz y educación preventiva por parte de dermatólogos expertos es fundamental en estas familias.

## GENODERMATOSIS

Con el término de genodermatosis se hace referencia a un conjunto de enfermedades de origen genético que producen manifestaciones en la piel y con frecuencia también en otros órganos. Son enfermedades hereditarias aunque los antecedentes en la familia pueden no estar presentes cuando se deben a mutaciones de novo. En muchas de las genodermatosis, las lesiones visibles de la piel son el rasgo clínico principal de la enfermedad, aunque no el único. En el momento del nacimiento las manifestaciones cutáneas no siempre están presentes y aparecen de forma progresiva a lo largo de la vida.

En este capítulo se desarrollan los síndromes hereditarios que tienen como principal manifestación la afectación cutánea y además asocian un mayor riesgo de cáncer. Los principales son la Neurofibromatosis tipo1, el Síndrome de Gorlin, el Xeroderma Pigmentoso y el Síndrome de Werner. La Neurofibromatosis tipo 1 se trata como un capítulo aparte de esta obra. Por otro lado, existen varios síndromes hereditarios que comportan un riesgo más elevado de cáncer y poseen entre sus diversas manifestaciones determinados rasgos fenotípicos cutáneos, que aunque no son la manifestación principal del síndrome pueden ayudar a su identificación.



## Síndrome de Gorlin

En 1960 Gorlin et al describió un síndrome familiar que comprende múltiples carcinomas de células basales, quistes mandibulares y costillas bífidas. La herencia es autosómica dominante. La incidencia del síndrome es de 1 por cada 50.000-150.000 nacidos.

### Características clínicas

El síndrome de Gorlin también conocido como carcinoma de células basales nevoide (NBCCS) se caracteriza por el desarrollo de queratoquistes mandibulares múltiples, que a menudo comienzan en la segunda década de la vida, y/o carcinomas de células basales (CCB) generalmente desde la tercera década en adelante. Kimonis et al.<sup>1</sup> revisaron los hallazgos en 105 individuos con *Síndrome de Gorlin* examinados en el NIH desde 1985. Los datos derivaron de 48 hombres y 57 mujeres con edades comprendidas entre los 4 meses y los 87 años. Descubrieron que el 80% de los blancos (71 de 90) y el 38% de los afroamericanos (5 de 13) tenían al menos un carcinoma de células basales, y el primer tumor se producía a una edad promedio de 23 y 21 años, respectivamente. Excluyendo a las personas expuestas a la radioterapia, el número de CCB varió de 1 a más de 1.000, y de 1 a 3, respectivamente, en los 2 grupos étnicos. Los CCB se localizan de forma habitual en la cara, espalda y pecho. Otra manifestación cutánea característica son los *pits* palmoplantares, los cuales son atribuibles a la ausencia parcial o total de la capa córnea y se han reportado en el 87 % de los pacientes<sup>13</sup>.

Aproximadamente el 60% de las personas tienen una apariencia reconocible con macrocefalia, protuberancia frontal, rasgos faciales toscos y milia facial. La mayoría de las personas tienen anomalías esqueléticas (p. Ej., Costillas bífidas, vértebras en forma de cuña). La calcificación ectópica, particularmente en la hoz del cerebro, está presente en más del 90% de los individuos afectados a la edad de 20 años. Los fibromas cardíacos y ováricos ocurren en aproximadamente 2% y 20% de los individuos, respectivamente. Aproximadamente el 5% de todos los niños con NBCCS desarrollan meduloblastoma (tumor neuroectodérmico primitivo), generalmente el subtipo desmoplásico. El riesgo de desarrollar meduloblastoma es sustancialmente mayor en individuos con una variante patógena *SUFU* (33%) que en aquellos con una variante patógena *PTCH1* (<2%). La incidencia máxima es a la edad de uno a dos años. La esperanza de vida en NBCCS no es significativamente diferente de la media.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, para lo que hay que tener en cuenta los criterios de Kimonis<sup>13</sup> que consideran necesaria la presencia de dos criterios mayores o de uno mayor y dos menores (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de Kimonis.

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma basocelular antes de los 20 años</li> <li>• Tres o más pits palmares o plantares</li> <li>• Queratoquistes odontogénicos antes de los 15 años</li> <li>• Mutación del PATCH en tejido normal</li> <li>• Calcificación bilamelar de la hoz cerebral (si el paciente es menor de 20 años)</li> <li>• Costillas bífidas, fusionadas o marcadamente expandidas</li> <li>• Pariente de primer grado con síndrome de Gorlin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrocefalia (determinada después de ajustarla a la talla)</li> <li>• Malformaciones congénitas: fisura labial o palatina, facies anchas, hipertelorismo, anomalías del ojo</li> <li>• Otras malformaciones esqueléticas: deformación de Sprengel, deformación pectoral, sindactilia</li> <li>• Anomalías radiográficas: puente en silla turca, hemivertebrae, fusión o elongación de cuerpos vertebrales, imágenes radiolúcidas en forma de llama en manos y pies.</li> <li>• Fibroma ovárico</li> <li>• Meduloblastoma</li> </ul>

## Genética

La vía de señalización Hedgehog (Hh) toma su nombre de la observación en 1970 de que las mutaciones en los genes Patched y Hedhehog que codifican esta vía señalizadora producían alteraciones en el desarrollo embrionario de la larva de la *Drosophilla melanogaster*. Su descubrimiento fue reconocido con el premio Nobel en 1995. En los mamíferos la vía Hh interviene en el desarrollo embrionario a nivel de tubo neural, esqueleto axial, pelo y curación de heridas. En adultos está inactivada excepto en las *stem cells*, células cutáneas y del folículo piloso.

Aparte de participar en la embriogénesis, estudios recientes han revelado la importancia de esta vía de señalización en la tumorigénesis, de forma que la hiperactivación de la vía Hg está considerada la anomalía precursora de todos los tipos de CCB, tanto los esporádicos como los que forman parte del NBCCS y además está activa en otros tumores como el meduloblastoma<sup>14</sup>.

El gen *PTCH1*, está localizado en la región 9q22.3 y codifica el receptor *sonic Hedgehog* (SHH) que media la vía Hedgehog y sus mutaciones inactivadoras están presentes en el síndrome de Gorlin y en el CCB esporádico. El receptor PTCH1 en ausencia de ligando actúa inhibiendo a *Smoothened* (SMO), un receptor transmembrana activado constitutivamente cuando no está unido a PTCH1. También se han descrito mutaciones en el gen *SUFU* (10q24.32) y *PTCH2* (1p34.1).

## Tratamiento

Actualmente, se llevan a cabo estudios de tratamientos para la inhibición de la vía de señal Hh. Vismodegib es un derivado de la ciclopamina de segunda generación que se une directamente a SMO. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en enero de 2012 para el tratamiento de pacientes con CCB metastásicos sintomáticos y los pacientes con CCB localmente avanzados que no son candidatos a cirugía o radioterapia<sup>15</sup>.

## Xeroderma pigmentoso

El xeroderma pigmentoso (XP) es un trastorno autosómico recesivo genéticamente heterogéneo caracterizado por una mayor sensibilidad a la luz solar con el desarrollo de carcinomas a una edad temprana. Algunos pacientes desarrollan síntomas neurológicos o

un fenotipo clínico más severo conocido como síndrome de Sanctis-Cacchione. Su incidencia es variable entre las distintas zonas geográficas y oscila entre 1/1.000.000 nacidos en EEUU a 1/40.000 nacidos en Japón.

### Manifestaciones clínicas

En aproximadamente el 60% de los casos, los primeros signos son sensibilidad elevada a la luz solar, que precisa de muchos días o semanas para resolverse. Puede suceder en las primeras semanas de vida y se etiqueta a menudo erróneamente como celulitis o impétigo. En el 40% restante no se observan quemaduras solares siendo la primera manifestación, hacia los dos años de edad, un aumento inusual en el número de lentigos (pigmentación similar a la peca) en áreas fotoexpuestas. La fotofobia está a menudo presente. En ausencia de protección solar, la piel envejece, volviéndose seca, áspera y atrófica. Los lentigos aumentan en número y pigmentación y son difíciles de distinguir clínicamente de las verrugas seborreicas planas y pigmentadas que también proliferan. Otras manifestaciones cutáneas son: máculas hipopigmentadas que se ven comúnmente entre los lentigos, telangiectasia que suelen ser una característica tardía, las queratosis de estuco y las queratosis actínicas. Se ha estimado que los pacientes con XP tienen un riesgo 10.000 veces mayor de cáncer de piel no melanoma y un riesgo 2.000 veces mayor de melanoma antes de los 20 años. Además hay un riesgo de aproximadamente 50 veces mayor de otras neoplasias, especialmente de sistema nervioso central.

La expresión fenotípica a nivel cutáneo es muy variable y depende de la exposición a la luz del sol, el grupo de complementación (ver más adelante) y el fototipo de piel. El diagnóstico precoz y una adecuada protección solar pueden dar como resultado un fenotipo más leve. Sin embargo, incluso teniendo en cuenta estos factores, hay mucha variabilidad, especialmente en aquellos casos que no muestran una reacción aguda tras la exposición solar. Los lentigos pueden hacerse evidentes a la edad de dos, pero pueden ocurrir mucho más tarde.

La afectación ocular es casi tan frecuente como la cutánea, y se limitan a las estructuras anteriores del ojo expuestas a los rayos UV (párpados, córnea y conjuntiva). Consiste en fotofobia, queratitis, atrofia de la piel de los párpados y de nuevo, mayor riesgo de neoplasias cutáneas inducidas por la luz solar (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma). En pacientes con XP también hay una frecuencia muy aumentada de cáncer de la cavidad oral, particularmente carcinoma de células escamosas de la punta de la lengua, un área supuestamente expuesta al sol. Aproximadamente el 25% de los individuos afectados tienen manifestaciones neurológicas como consecuencia de una degeneración neuronal progresiva (microcefalia adquirida, ataxia, arreflexia, pérdida auditiva neurosensorial y deterioro cognitivo). Las causas más comunes de muerte son cáncer de piel, degeneración neurológica y otros cánceres. El grupo de complementación A (XP-A) es uno de los más frecuentes (25%) y habitualmente constituye la forma más grave de la enfermedad siendo frecuentes las alteraciones neurológicas. El subtipo de XP variante (XP-V) puede mostrar características relativamente leves, pero algunos tienen problemas severos en la piel. Individuos con XP-V no tiene problemas neurológicos y, como aquellos con XP-C, su patrón de quemaduras solares se ajusta a su tipo de piel. El síndrome de Sanctis-Cacchione se reserva a los casos de xeroderma pigmentoso acompañados de: baja talla, discapacidad intelectual, deterioro neurológico progresivo e hipoplasia gonadal<sup>16</sup>.

## Genética

El XP es un trastorno autosómico recesivo con 100% de penetrancia y puede ser el resultado de mutaciones en cualquiera de ocho genes. Los productos de siete de estos ocho genes (XP-A a G) están involucrados en el proceso de reparación de ADN por escisión de nucleótidos (NER). El ADN absorbe la radiación UVB (280-320 nm). Ésta induce una reacción que origina dos tipos de fotoproductos, los dímeros de pirimidina (dímeros de ciclobutano timina) y los dímeros entre citosina y timina (fotoproducto 6-4). En la reparación del daño del ADN producido por la luz UVB interviene NER. La gravedad de las manifestaciones clínicas se relaciona con la naturaleza del defecto de los genes que codifican para enzimas de reparación del ADN. Se trata por tanto de una enfermedad genéticamente heterogénea para la que se han descrito diferentes grupos de complementación. Un grupo de complementación implica que tras la fusión *in vitro* de las células de 2 pacientes pertenecientes a ese mismo grupo la lesión en el ADN se mantiene. Si pertenecen a grupos diferentes, se observa una complementación o corrección mutua del defecto de reparación del ADN dañado por la luz UV. De esta forma se han definido diferentes grupos de complementación: A, B, C, D, E, F, G y variante (tabla 2).

**Tabla 2. Genes de XP.**

Gen	Localización	Vía de reparación	Función de la proteína	Características
XPA	9q22.33	NER	Reconocimiento del daño	25%
XPB/ERCC3	2q14.3	NER	Helicasa	Infrecuente
XPC	3p25.1	NER (GGR)	Reconocimiento del daño	25% No alteraciones neurológicas
XPD/ERCC2	19q13.32	NER	Helicasa	15%
XPE/DDB2	11p11.2	NER (GGR)	Reconocimiento del daño	Infrecuente No alteraciones neurológicas
XPF/ERCC4	16p13.12	NER	Nucleasa	6% No alteraciones neurológicas
XPG/ERCC5	13q33.1	NER	Nucleasa	6%
XPV/POLH	6p21.1	TLS	Polimerasa	21% No alteraciones neurológicas

NER: Nucleotide excision repair; GGR: global genome repair sub-pathway; TLS: translesion synthesis.

## Tratamiento

Los pacientes deben evitar la exposición al sol. El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinar siendo esencial la revisión periódica de piel y ojos y el tratamiento adecuado de las lesiones cancerosas. Puede asociarse a un déficit de vitamina D por lo que deberían prescribirse suplementos. No existe un tratamiento curativo para el XP pero puede incrementarse la esperanza de vida evitando la exposición al sol y realizando un seguimiento periódico para diagnosticar y tratar los cánceres de piel.

Estudios recientes encontraron que la aplicación de enzimas reparadoras tópicas de ADN recombinante (p. Ej., Endonucleasa T4 encapsulada en liposomas [Yarosh et al., 2001]

y fotoliasa liposómica con filtros ultravioletas de alta protección [Giustini et al., 2014]] disminuye la tasa del desarrollo de queratosis actínica, SCC y carcinoma de células basales en pacientes con XP.

## Síndrome de Werner

El síndrome de Werner (SW) o progeria del adulto se caracteriza por un envejecimiento precoz de los adultos (entre los 20 y los 30 años). Se transmite por un patrón de herencia AR. Se estima que la prevalencia entre poblaciones japonesas y de Cerdeña es de 1/50.000 debido a la presencia de mutaciones fundadoras. Su prevalencia en otras poblaciones es desconocida, pero se estima en 1/200.000.

### Características clínicas

Los pacientes con SW son normales al nacer y durante la infancia, a excepción de la ausencia de un brote de crecimiento puberal. El SW se presenta entre los 20 y 30 años, siendo los principales síntomas de aparición temprana: cataratas bilaterales, adelgazamiento y encanecimiento del cabello, estatura baja y cambios en la piel (ulceraciones en los tobillos, hiperqueratosis, piel firme, manchas de edad, facies "con aspecto de pájaro" y atrofia subcutánea). En la mayoría de los casos, se dan otros trastornos adicionales relacionados con la edad como osteoporosis, diabetes mellitus, neoplasias mesenquimales y aterosclerosis. Los cambios de voz son frecuentes y, a veces, presentan pies planos. Los pacientes con SW tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer, en particular sarcomas (sarcomas de partes blandas y osteosarcomas) y melanoma<sup>17</sup>.

La muerte se produce normalmente por cánceres o infartos de miocardio causados por una aterosclerosis extensa.

### Genética

El SW está causado por una mutación en el gen *WRN*, localizado en el cromosoma 8p11-12. *WRN* codifica para una de las cinco RecQ helicasas en humanos. Las mutaciones sin sentido, inserciones y/o deleciones o sustituciones en el gen *WRN*, todas ellas dan lugar a una inestabilidad genómica. Las mutaciones en el gen *WRN* se encuentran en aproximadamente el 90% de los casos de SW clínicamente diagnosticados. El otro 10% se clasifican funcionalmente como síndrome de Werner atípico y son debidos a otras causas.

### Manejo y tratamiento

No hay cura para el SW y su tratamiento involucra a un equipo multidisciplinar. Las cataratas pueden tratarse con cirugía. Son necesarios exámenes físicos regulares para comprobar si hay úlceras en la piel, diabetes, neoplasias malignas o una enfermedad cardíaca. Debe evitarse fumar y debe llevarse un estilo de vida saludable, incluyendo el ejercicio regular y una dieta baja en grasas. El consejo psicológico puede ser también beneficioso en apoyo de los pacientes y los miembros de la familia afectados por el SW.

## Otros síndromes hereditarios de cáncer con manifestaciones cutáneas

La leiomiomatosis hereditaria y el carcinoma de células renales (HLRCC) es una genodermatosis autosómica dominante que predispone a leiomiomas cutáneos, fibromas uterinos (leiomiomas) en mujeres, y carcinoma renal. La incidencia de HLRCC es rara con menos de 200 familias notificadas en todo el mundo. La penetrancia de leiomiomas cutáneos es de alrededor del 85% y son tumores benignos que se cree surgen de los músculos pilo-erectores del folículo piloso.

El Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) es un trastorno hereditario autosómico dominante que se caracteriza por una tríada de lesiones cutáneas que son fibrofolliculomas, tricodiscomas y acrocordones. Los quistes pulmonares, el neumotórax espontáneo y los tumores renales también forman parte del síndrome de BHD. La incidencia se estima en 1 por cada 100.000 individuos.

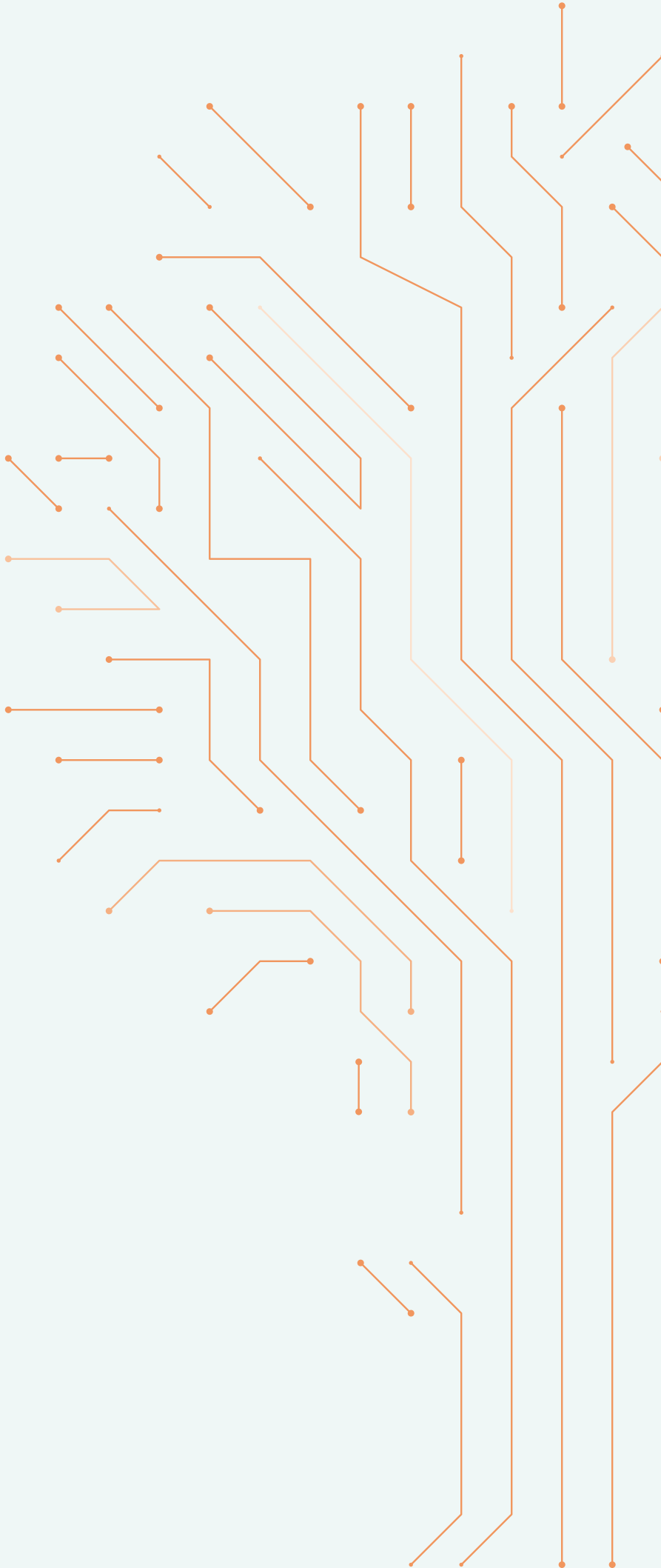
El complejo de esclerosis tuberosa (CET), es un trastorno multisistémico autosómico dominante con importante afectación cutánea y nerviosa caracterizado por el desarrollo de hamartomas en múltiples órganos. Entre los criterios mayores de diagnóstico se incluyen diversas manifestaciones cutáneas como la presencia de angiofibromas faciales son patognomónicos y están presentes en el 83% al 90% de los casos. Otras manifestaciones son los fibromas periungueales o tumores de Koenen y las máculas hipomelánicas<sup>18</sup>.

En algunos síndromes de predisposición hereditaria a cáncer colorrectal se han descrito manifestaciones cutáneas. En el Síndrome de Turcot tipo 1 los pacientes pueden tener, manchas color café con leche, efélides axilares y mayor riesgo de carcinomas basocelulares. El Síndrome de Muir-Torre se caracteriza por la presencia de adenomas sebáceos, carcinomas sebáceos y más riesgo de carcinomas de células basales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10):3245–51.
2. Márquez-Rodas I, Martín González M, Nagore E, Gómez-Fernández C, Avilés-Izquierdo JA, Maldonado-Seral C, et al. Frequency and characteristics of familial melanoma in Spain: the FAM-GEM-1 Study. *PloS One*. 2015;10(4):e0124239.
3. Gumaste PV, Penn LA, Cymerman RM, Kirchhoff T, Polsky D, McLellan B. Skin cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Dermatol*. 2015 Jun;172(6):1498–506.
4. Potrony M, Badenas C, Aguilera P, Puig-Butille JA, Carrera C, Malveyh J, et al. Update in genetic susceptibility in melanoma. *Ann Transl Med*. 2015 Sep;3(15):210.
5. Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, Bergman W, Bishop JN, Bressac-de Paillerets B, et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Jun 19;94(12):894–903.
6. Helgadottir H, Höiom V, Tuominen R, Nielsen K, Jönsson G, Olsson H, et al. Germline CDKN2A Mutation Status and Survival in Familial Melanoma Cases. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Nov;108(11).

7. Potjer TP, van der Stoep N, Houwing-Duistermaat JJ, Konings ICAW, Aalfs CM, van den Akker PC, et al. Pancreatic cancer-associated gene polymorphisms in a nation-wide cohort of p16-Leiden germline mutation carriers; a case-control study. *BMC Res Notes*. 2015 Jun 26;8:264.
8. Helgadottir H, Höiom V, Jönsson G, Tuominen R, Ingvar C, Borg A, et al. High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Med Genet*. 2014 Aug;51(8):545–52.
9. Masoomian B, Shields JA, Shields CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol*. 2018 Mar 22;30(2):102–9.
10. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science*. 2013 Feb 22;339(6122):959–61.
11. Wendt J, Mueller C, Rauscher S, Fae I, Fischer G, Okamoto I. Contributions by MC1R Variants to Melanoma Risk in Males and Females. *JAMA Dermatol*. 2018 Jul 1;154(7):789–95.
12. Demenais F, Mohamdi H, Chaudru V, Goldstein AM, Newton Bishop JA, Bishop DT, et al. Association of MC1R variants and host phenotypes with melanoma risk in CDKN2A mutation carriers: a GenoMEL study. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Oct 20;102(20):1568–83.
13. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, Bale AE, Bale SJ. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet*. 1997 Mar 31;69(3):299–308.
14. Athar M, Li C, Kim AL, Spiegelman VS, Bickers DR. Sonic hedgehog signaling in basal cell nevus syndrome. *Cancer Res*. 2014; 74: 4967–4975.
15. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012; 366:2171–2179.
16. Alan R Lehmann, David McGibbon and Miria Stefanini. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011, 6:70.
17. Goto M, Miller RW, Ishikawa Y, Sugano H. Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 239–246.
18. Ricardo Ruiz Villaverdea, José Blasco Melguizoa, M Cruz Martín Sáncheza, Ramón Naranjo Sintesa. Esclerosis tuberosa. Enfermedad de Pringle Bourneville Tuberous sclerosis. Pringle-bourneville's disease. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93:1-7 - Vol. 93 Núm.1





# LAS NEUROFIBROMATOSIS: NF1 Y NF2 Y SCHWANNOMATOSIS

## **Dra. Concepción Hernández Chico**

Facultativo Especialista. Servicio de Genética.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal.  
IRISCIS. Madrid. Centro de Investigaciones  
en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).  
E-mail: [chchico@salud.madrid.org](mailto:chchico@salud.madrid.org)

## **BREVE HISTORIA DE LAS NEUROFIBROMATOSIS**

Las neurofibromatosis son un grupo de enfermedades neurocutáneas que afectan principalmente a los tejidos derivados de la cresta neural, incrementando el riesgo de padecimiento de tumores benignos, y en ocasiones, tumores malignos. La heterogeneidad clínica del grupo ha conducido a la distinción de tres entidades clínicas y genéticas diferentes:

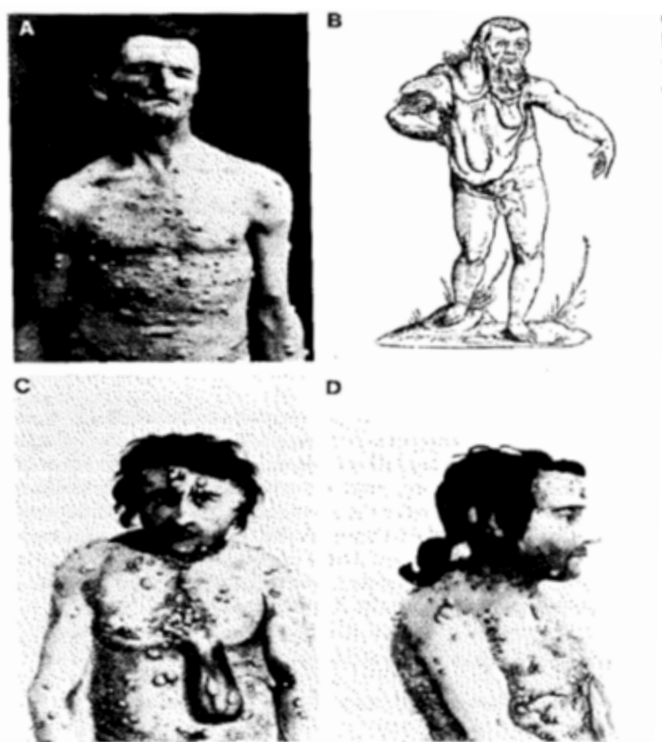
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1, OMIM#162200), también denominada enfermedad de von Recklinghausen o neurofibromatosis periférica por el gran predominio de su patología en el sistema nervioso periférico, es la más frecuente de las neurofibromatosis. Esta enfermedad está causada por mutaciones en heterocigosis en el gen *NF1* (*Gene Locus/MIM Number*613113).

Neurofibromatosis tipo 2 (NF2, OMIM#10100), también denominada neurofibromatosis central porque los tumores característicos de esta enfermedad ocurren en los nervios estatoacústicos (schwannoma del VIII nervio craneal), y también pueden presentarse meningiomas y astrocitomas en los espacios intracraneales y espinales. La enfermedad está causada por mutaciones en heterocigosis en el gen *NF2* (*Gene Locus/MIM Number*607379).

El conocimiento de las dos neurofibromatosis se fue conformando gracias a las contribuciones de diferentes autores. En 1882, Friedrich von Recklinghausen publicó una monografía en la que describía de forma detallada las lesiones cutáneas y los tumores que cubrían los nervios periféricos, relacionando ambas manifestaciones con la enfermedad, indicando también que el síndrome era familiar (genético) y no adquirido<sup>1</sup>. Naturalmente el trastorno había sido mencionado en ocasiones anteriores. Posiblemente, el primer caso descrito en la literatura se debe a von Tilesius (1793) quien dibujó en color, un joven con múltiples neurofibromas cutáneos repartidos por el tronco, cara y cabeza, a quien su profesor le llamaba "hombre verruga". Otra aportación importante fue la del Virchow que 30-40 años antes de la publicación de von Recklinghausen, describe varios miembros una familia, publicada posteriormente por von Recklinghausen, comentando la patología de los nervios periféricos y haciendo una clara distinción entre los tumores de la envoltura del nervio y aquellos que afectan al nervio mismo.

Por otra parte, el autor de la primera comunicación de un caso de NF2 probablemente fue JH Wishart, un cirujano escocés, quien en 1822 describió el caso de una joven de 21 años que padecía sordera bilateral. A los cuatro meses de edad, la niña perdió la visión del ojo derecho y al final de su vida, padecía ceguera y sordera total. La autopsia mostró varios tumores en la dura madre, en el cerebro y “un tumor del tamaño de una pequeña nuez, muy duro, en cada uno de los nervios acústicos...”<sup>2</sup>. En 1933, Gardner y Frazier identificaron una gran familia de cinco generaciones con 38 miembros que padecían sordera causada por neuromas acústicos bilaterales, y concluyeron que los pacientes estaban afectados de una variante de la enfermedad de von Recklinghausen<sup>3</sup>.

Durante el siguiente lustro no se consiguieron avances clínicos ni genéticos notables, relativos a las neurofibromatosis. Sin embargo, al final de la década de los años 80 se publicaron varios estudios de ligamiento genético que demostraban, sin lugar a dudas, que las dos neurofibromatosis estaban asociadas a dos *loci* genéticos diferentes. El gen de la neurofibromatosis<sup>1</sup> se localizó en la región centromérica del cromosoma 17, y no se encontraron evidencias de heterogeneidad genética, indicando que la enfermedad se asocia a un único gen<sup>4-5</sup>. De forma similar, los estudios de ligamiento demostraron que el gen asociado a la “Bilateral



**Figure 1.** Early patients with neurofibromatosis 1. **Panel A.** Michael Bur, Recklinghausen's second patient with the disorder (9,10); **Panel B.** Aldrovandi's patient, captioned in 1642 as "A dwarf with fleshy substance around the chest" (11); **Panels C and D.** J.G. Rheinhard, a patient of Professor F. Ludwig, illustrated in color in the original (13).

Fig. 1

acoustic neurofibromatosis" (BANF) se localiza en el cromosoma 22, y es distinto del gen NF1<sup>6</sup>. Además, los análisis genéticos de los tumores asociados a la enfermedad, neuromas acústicos y meningiomas, mostraron la pérdida de ambos alelos del locus del cromosoma 22 indicando

que el gen asociado a la NF2 era un gen supresor de tumores. Los hallazgos genéticos impulsaron la celebración de dos reuniones del NIH sobre las neurofibromatosis. En 1988, en la conferencia “Neurofibromatosis. NIH Consensus Statement”<sup>7</sup> se definen los criterios diagnósticos de la NF1 y la NF2, y se describen las manifestaciones. En la segunda reunión, 1990, “NIH Conference Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen Disease) and Neurofibromatosis 2 (Bilateral Acoustic Neurofibromatosis). An Update”<sup>8</sup>, se trata sobre los genes *NF1* y *NF2*, se comentan las manifestaciones de las dos enfermedades y las técnicas diagnósticas. Un detalle curioso es la Fig. 1 del documento de la conferencia (reproducida en este texto) que muestra sendos dibujos de cuatro pacientes publicados en la literatura, con sus nombres propios. Los criterios sobre la protección de datos han cambiado mucho.

La Schwannomatosis (SWNTS1, OMIM#162091) es la tercera neurofibromatosis, los hallazgos genéticos relativos a esta enfermedad han sido bastante reciente. En 1996, Mc Collin publica la revisión clínica de catorce pacientes que, según sus conclusiones, padecen otra entidad clínica diferente a las dos neurofibromatosis ya descritas. La nueva neurofibromatosis que denomina Schwannomatosis se caracteriza por la presencia de múltiples schwannomas en las raíces espinales y los nervios craneales, sin tumores vestibulares ni signos de NF1<sup>9</sup>. Los criterios diagnósticos fueron publicados en 2005, esperando que el conocimiento de las bases genéticas asociadas a la enfermedad, confirmaran los postulados clínicos<sup>10</sup>. Además de los tres tipos de neurofibromatosis comentados, se han descrito otras formas “atípicas” que no cumplen los criterios de las tres anteriores: la NF1 segmentaria, el síndrome NF1-Noonan, la neurofibromatosis espinal, entre otras. Comentaremos estas formas atípicas en los apartados siguientes.

Durante los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de las bases moleculares y celulares de estas enfermedades.

## LA NEUROFIBROMATOSIS 1

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de von Recklinghausen es una de los trastornos genéticos más comunes, su prevalencia en adultos se estima en 1/3000-3500 en todas las razas, y la incidencia en el nacimiento en 1/2500. Es una enfermedad multisistémica que afecta principalmente al sistema nervioso y a la piel. La NF1 tiene un patrón de herencia autosómico dominante, de forma que el riesgo de un paciente de transmitir la enfermedad a su descendencia es del 50%. La enfermedad está causada por mutaciones en heterocigosis (en uno de los alelos) en el gen *NF1*. Aunque es una enfermedad hereditaria, más del 50% de los casos de NF1 se deben a la aparición de una mutación *de novo*. El gen *NF1* es uno de los genes con más alta tasa de mutación, estimada en  $1 \times 10^{-4}$  por gameto y generación, un valor 10 veces superior a la media. La NF1 es una enfermedad monogénica, únicamente las mutaciones en el gen *NF1* producen la enfermedad. La penetrancia es total, de forma que los sujetos que portan una mutación patogénica germinal van a desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida. La NF1 tiene una característica notable, su gran variabilidad clínica. No existen dos pacientes iguales, ni tan siquiera en la misma familia. Por otra parte, no hay que olvidar que las manifestaciones de la enfermedad son dependientes de la edad, van apareciendo a lo largo de la vida del paciente. Los criterios diagnósticos se definieron en una Conferencia del NIH, en 1988<sup>7</sup> (TABLA 1). Se ha comprobado que dichos criterios son muy sensibles y específicos para el diagnóstico de pacientes adultos. Sin embargo, en la infancia, hasta los 6-8 años, los afectados pueden no manifestar dos criterios diagnósticos, sin contar el con el criterio de la herencia. El diagnóstico genético realizado mediante un protocolo de detección fiable y sensible, que permite identificar más del 95% de las mutaciones en el gen *NF1*<sup>11</sup>, es una herramienta muy útil para la confirmación diagnóstica de los pacientes infantiles, antes de los 5 años.

TABLA 1: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

El paciente NF1 debe tener al menos dos de los siguientes criterios	
1	Seis o más manchas café con leche (CAL), iguales o mayores de 0,5 cm de diámetro en prepúberes, y de 1,5 cm en pacientes postpúberes.
2	Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno plexiforme.
3	Presencia de pecas en las axilas y/o en las ingles.
4	Glioma de las vías ópticas.
5	Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris).
6	Una lesión ósea distintiva como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical del hueso largo, con o sin pseudoartrosis.
7	Un familiar de primer grado con NF1 según los criterios indicados.

## Historia natural de las manifestaciones:<sup>12-13</sup>

### Manifestaciones cutáneas.

Las lesiones cutáneas son un rasgo crítico para el diagnóstico, las más características son **las manchas de color café con leche (CAL)** y **las efélides**. Las CAL aparecen en los primeros años de vida y aumentan en número y tamaño hasta la adolescencia. Casi todos los niños afectados presentan seis o más manchas a los 5-6 años de edad. La existencia de estas manchas, sin ningún otro signo clínico, no permite el diagnóstico de la NF1, ya que el 10% de individuos de la población general pueden presentar de dos a tres CAL o una mácula. Las efélides o pecas axilares e inguinales son pequeñas manchas café con leche que asientan en los pliegues, generalmente son visibles a los 3 años de edad.

Otras manifestaciones cutáneas que pueden presentarse en la NF1 son: la hiperpigmentación melánica difusa, el nevus anémico, el xantogranuloma juvenil, y el prurito cutáneo.

### Nódulos de Lisch

Son pequeños hamartomas melanocíticos de 1-2 mm de diámetro que se localizan en el iris. Deben identificarse con ayuda de una lámpara de hendidura por oftalmólogos con experiencia. Generalmente aparecen a partir de los 3 años de edad y su número aumenta progresivamente. El 70% de los pacientes infantiles, con 10 años, presentan nódulos de Lisch, y la frecuencia aumenta hasta el 90% en los pacientes adultos. Los nódulos de Lisch son excepcionales en individuos de la población general.

### Neurofibromas

Son tumores benignos de la vaina de los nervios y están formados principalmente por células de Schwann, aunque también contienen fibroblastos, células perineurales, mastocitos, elementos vasculares y axones dispersos en el tumor.

**Los neurofibromas cutáneos y subcutáneos** aparecen en nervios periféricos, justo antes o durante la adolescencia y tienden a aumentar en tamaño y número con la edad, especialmente durante el embarazo. Son objetivables en prácticamente todos los pacientes con NF1. Son tumores benignos y no malignizan, aunque estéticamente pueden ser un problema importante y pueden producir prurito.

**Neurofibromas plexiformes** se desarrolla en los tejidos profundos y son indetectables en el examen físico inicial. Afectan aproximadamente a la mitad de los pacientes con NF1. Hay dos subtipos: los nodulares profundos y los difusos. Ambos tipos pueden transformarse en tumores malignos de la envoltura del nervio periférico (MPNST). Aproximadamente 5-10% de los pacientes NF1 con neurofibromas plexiformes desarrollan un MPNST.

## TUMORES INTRACRANEALES

### Glioma de vías ópticas.

Estos tumores son más prevalentes en los pacientes infantiles (14-15%). La localización más frecuente es en nervio óptico, aunque pueden desarrollarse en cualquier lugar a lo largo de la vía óptica y/o el hipotálamo. La mayoría son astrocitomas de muy bajo grado (astrocitomas pilocíticos) que se diagnostican antes de los 6 años, existen casos descritos de regresión espontánea a partir de la adolescencia. Más del 60% de estos tumores permanecen asintomáticos, los que tienen una localización retroquiasmática tienen peor pronóstico. La sintomatología más habitual es la disminución de la agudeza visual y de la visión periférica. Otros síntomas frecuentes son la disminución de la visión en colores, la proptosis o las alteraciones endocrinológicas (la más habitual la pubertad precoz). El tratamiento de elección de un glioma de vía óptica sintomático y progresivo es la quimioterapia, aunque dicho tratamiento tiene un porcentaje de efectos secundarios no desdeñables.

### Lesiones hiperintensas cerebrales por RM.

Son áreas focales de señal hiperintensa en T2 visibles por RM Craneal, denominadas UBOs (Unidentified Bright Objects). Se trata de áreas con aumento de volumen, por fluido dentro de la mielina asociada a proliferación glial displásica. Los UBOs se observan en un 60-70% de pacientes con NF1, y suelen desaparecer con la edad.

## TUMORES MALIGNOS DE LA VAINA DEL NERVI PERIFÉRICO (MPNST)

Los pacientes NF1 tienen un riesgo acumulado de 8-13% de desarrollar un MPNST durante su vida, generalmente a partir de un neurofibroma plexiforme preexistente. La mayoría son tumores de alto grado, aneuploides y pobremente diferenciados, compuestos por células fusiformes que recuerdan a las células de Schwann. Los MPNSTs aparecen generalmente como tumores de crecimiento rápido y doloroso. Se manifiestan entre la tercera-cuarta década de vida, aunque pueden presentarse también en pacientes pediátricos. El tratamiento es similar a la mayoría de los sarcomas, cirugía con radioterapia, con o sin quimioterapia, en función de la extensión de la enfermedad.

La supervivencia es pequeña, únicamente un tercio de pacientes están vivos transcurridos cinco años desde el diagnóstico.

## OTROS TIPOS TUMORALES

Los tumores neuroendocrinos (NETs) intestinales, también denominados tumores carcinoides, ocurren en un 1% de pacientes NF1 e involucran la región periampular casi exclusivamente. El somatostinoma es el subtipo más frecuentemente en pacientes NF1. El feocromocitoma es un tumor secretor de catecolaminas, en su mayoría son solitarios, suprarrenales, unilaterales y benignos (85%). Otros tipos asociados a la NF1 son el GIST (Gastro Intestinal Stromal Tumor) y los tumores glómicos.

Tumores hematopoyéticos. La leucemia mielomonocítica juvenil, el linfoma no Hodking, y la leucemia linfoblástica, aun siendo poco frecuentes en los niños con NF1, son mucho más prevalentes que en la población general. El pronóstico de estos tumores no difiere de los esporádicos.

Por otra parte, se está observando una mayor frecuencia de otros tipos de cánceres del adulto (mama, ovario, pulmón, colon, esófago...) en los pacientes NF1. El riesgo estimado es 2-3 veces superior que el de la población general, en particular el cáncer de mama y otros tumores digestivos.

## MANIFESTACIONES ESQUELÉTICAS

Las lesiones óseas características de la NF1 son: displasias de huesos largos, displasia del esfenoides, displasias vertebrales y pseudoartrosis. Dichas manifestaciones óseas aparecen sólo en una minoría de pacientes afectados de NF1 (3,5%) y suelen presentarse en la infancia. Las escoliosis también son características en la NF1, su prevalencia es variable en diferentes series, 7 % en niños hasta 24% en todas las edades.

## ALTERACIONES COGNITIVAS

Las alteraciones del aprendizaje y el fracaso escolar suponen el mayor problema evolutivo de los niños con NF1 afectando a más del 50% de los casos. Son de intensidad y tipo muy variables e interfieren en la calidad de vida de los niños. El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una de las patologías más frecuentes (38- 54% de los niños con NF1). Se ha observado una mejoría en las pruebas de inteligencia de los pacientes que han recibido tratamiento continuado con metilfenidato.

## ALTERACIONES VASCULARES

**Las alteraciones cardiovasculares** en NF1 incluyen defectos cardíacos congénitos, vasculopatía e hipertensión arterial. Las vasculopatías son la segunda causa de muerte en pacientes NF1, tras la patología tumoral. La incidencia de hipertensión arterial es aproximadamente de un 16%.

**El síndrome de moya-moya** es una condición caracterizada por estenosis progresiva de las arterias carótidas internas, afecta aproximadamente al 2,3% de los pacientes.

**Los defectos cardíacos congénitos** incluyen defectos de pared ventricular, defectos valvulares y en la salida de los grandes vasos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El 10% de la población presenta de una a tres manchas café con leche. Las principales causas de confusión y potencial denominación errónea de la NF1 (ver tabla 2) son dolencias asociadas a anomalías pigmentarias y múltiples bultos cutáneos/subcutáneos. Seguramente, la enfermedad que tiene más riesgo de diagnóstico erróneo es el síndrome de Legius (producido por mutaciones en el gen *SPRED1*) que se manifiesta con manchas café con leche y efélides como en NF1, así como trastornos de aprendizaje, macrocefalia y lipomas, pero sin otros estigmas o tumores típicos de NF1. El riesgo de confusión del S del Legius con NF1 se minimiza por la baja prevalencia de dicho síndrome, se ha estimado que tan sólo el 1-4% de los individuos que presentan múltiples manchas café con leche portan una mutación en *SPRED1*.

Por otra parte, es también interesante comentar las formas de neurofibromatosis atípicas. Se han identificado varios grupos familiares en los cuales los individuos afectados portan una mutación patogénica en *NF1* y múltiples neurofibromas espinales con pocas, o ninguna, manifestación cutánea (Neurofibromatosis espinal). También se ha descrito el caso de un varón adulto que portando una mutación en *NF1* únicamente presentaba un glioma óptico sin otra manifestación característica de la NF1. La neurofibromatosis segmentaria se presenta con alteraciones cutáneas que no sobrepasan la línea media y se extienden por sectores bien delimitados. Generalmente son formas con pocas manifestaciones clínicas, y la mayoría de los casos están asociados a la existencia de mosaicismo en la línea germinal.

## GENÉTICA MOLECULAR

### Patogénesis.

La NF1 está causada por mutaciones en el gen *NF1* que fue identificado por clonación posicional en 1990. Inicialmente, se acotó el *locus* responsable de la enfermedad gracias a estudios de ligamiento en familias con NF1 y posteriormente, el análisis de dos pacientes que portaban translocaciones balanceadas permitió estrechar el intervalo a la citobanda q11.2 del cromosoma 17, para finalmente, identificar el gen causante de la enfermedad<sup>14, 15</sup>.

**Tabla 2: Enfermedades que presentan semejanzas con la NF1**

Condición	Manifestaciones clínicas
Otras formas de neurofibromatosis	
Síndrome de Legius	Múltiples CAL, pecas en pliegues, y macrocefalia
Neurofibromatosis tipo 2	Schwannoma bilateral acústico, y en otros nervios craneales y periféricos, meningiomas y cataratas juveniles
Schwannomatosis	Múltiples Schwannomas en nervios craneales, espinales y periféricos. Ausencia de schwannoma vestibular bilateral
NF1 en mosaico o segmentaria	Manifestaciones típicas de la NF1, principalmente cutáneas, en una región del cuerpo. Mosaicismo germinal NF1
Síndrome de Watson	CAL, estenosis pulmonar, talla baja, cuello corto, retraso mental. Forma alélica de NF1
Otras enfermedades con manchas café con leche	
Síndrome McCuneAlbright	Displasia fibrosa de los huesos, grandes CAL de bordes irregulares y pubertad precoz
Síndrome constitucional de alteración de los genes reparadores	Múltiples CAL, efélides, neurofibromas cutáneos y tumores del espectro del HNPCC (Cancer de colón hereditario no polipósico) que aparecen a edades muy tempranas
Enfermedades con alteración de la pigmentación	
Síndrome de Leopard	Efélides múltiples, hipertelorismo, sordera, malformaciones cardiovasculares congénitas
Síndrome de Noonan	Talla corta, cuello palmeado, facies característica, malformaciones cardiovasculares congénitas, y retraso de la pubertad
Melanosis Neurocutanea	Numerosos nevus cutáneos gigantes e infiltración melanocítica en sistema nervioso central y/o en sus cubiertas leptomeníngicas
Síndrome de Peutz-Jeghers	Lesiones cutáneas pigmentadas y pólipos gastrointestinales. Elevada incidencia de cáncer gastrointestinal y extradigestivo a temprana edad, así como tumores ováricos y testiculares
Piedalbismo	Áreas de pigmentación y despigmentación
Síndromes de hipercrecimiento localizado	
Síndrome Klippel-Trenaunay-Webwer	Hemangiomas planos, malformaciones venosas, crecimiento excesivo de huesos y de tejido blando de inicio infantil, y anomalías del sistema linfático
Síndrome de Proteus	Sobrecrecimiento hamartomatoso progresivo a nivel de esqueleto, piel, grasa y sistema nervioso central
Enfermedades con tumores similares a los neurofibromas	
Lipomatosis	Lipomas cutáneos múltiples
Síndrome de Banayan-Riley-Ruvalcaba	Presentación neonatal con pólipos intestinales hamartomatosos, lipomas, macrocefalia y lentiginosis genital.
La fibromatosis hialina juvenil	Múltiples tumores subcutáneos e, hipertrofia gingival
Neoplasia endocrina múltiple (MEN2B)	Carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, ganglioneuromas mucosos y hábito marfanoide. Neuromas con una distribución centofacial: lengua, labios, conjuntiva tarsal y bulbar de los ojos; también pueden aparecer en el tracto intestinal



El gen tiene un tamaño de aproximadamente 335 Kb de ADN y comprende 57 exones constitutivos y tres exones con *splicing* alternativo dependiente de tejido, se transcribe produciendo un mensajero mayoritario de unas 12,4 Kb. El intrón 27b del gen, que se expande más de 60 Kb, contiene 3 genes que se transcriben en sentido contrario a *NF1*: *OMG*, *EVI2B* y *EVI2A*. Ninguno de estos genes se han relacionado con en la NF1, hasta el momento.

El gen *NF1* codifica la neurofibromina, un polipéptido de 2818 aminoácidos con un peso molecular de 320 kDa. En adultos se expresa de forma ubicua, aunque su expresión es mayor en algunos tipos celulares del sistema nervioso como neuronas, oligodendrocitos y células de Schwann no mielinizantes. Uno de los dominios funcionales de la neurofibromina es el GRD (*GAP-related domain*) de 360 aminoácidos, presenta similitudes estructurales y funcionales con la familia de proteínas activadoras de GTPs (GAPs). A través del dominio GRD, la neurofibromina regula positivamente la actividad GTPasa de Ras, favoreciendo la forma inactiva -Ras unido a GDP-en detrimento de la forma activa -Ras unido a GTP-<sup>16</sup> (Figura 2). Por lo tanto, la existencia de una mutación en *NF1* comporta una disminución de neurofibromina que a su vez produce un aumento de la forma activa de Ras, alterando diversas cascadas de señalización que regulan diferentes procesos celulares como la supervivencia, la proliferación y la diferenciación.

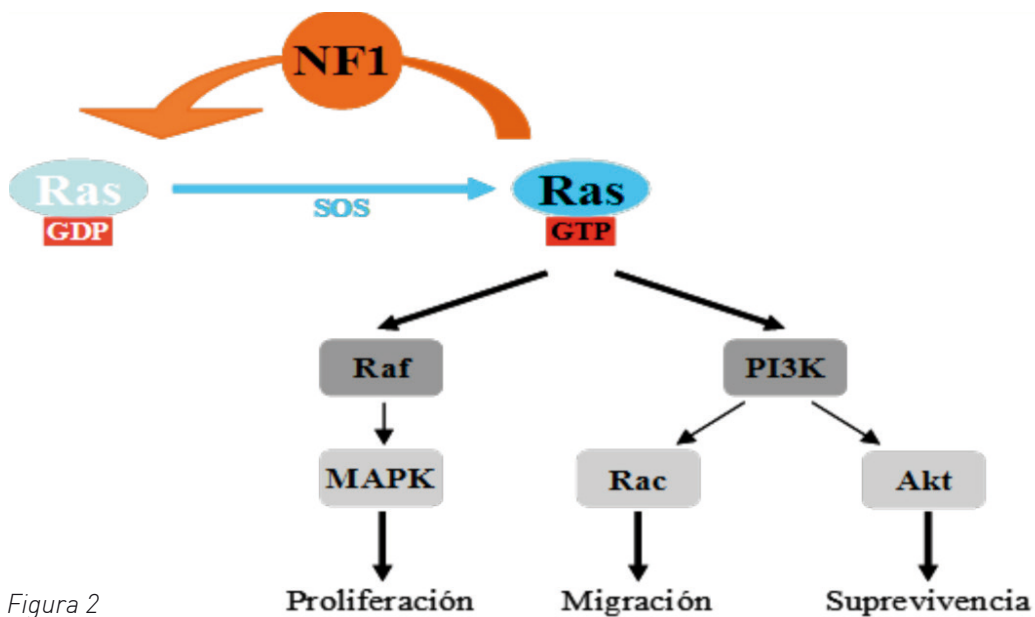


Figura 2

### Desarrollo tumoral en la Neurofibromatosis tipo 1

El desarrollo tumoral en la NF1 se ajusta al modelo del doble golpe postulado por Knudson, para explicar las bases de la tumorigenesis asociada a los genes supresores de tumores. Según este modelo -doble golpe- la aparición del tumor se produce por la ausencia total del producto génico en las células debido a la existencia de una mutación en ambas copias (alelos) del gen *NF1*. Los pacientes portan un alelo mutado en todas las células de su organismo (mutación germinal o constitutiva) y la aparición de una mutación somática que inactiva el segundo alelo (LOH, pérdida de heterocigosidad) comporta la transformación tumoral en las células o tejidos susceptibles a la enfermedad<sup>17</sup>. La pérdida de ambos alelos de *NF1* ha sido probada en diferentes tumores asociados a la enfermedad y también en otros tumores no NF1. La malignización de los neurofibromas plexiformes a MPNST está asociada a la aparición de alteraciones genéticas adicionales, como la sobreexpresión de EGFR, la inactivación de los alelos del gen *TP53* y la pérdida del gen *RB1*, entre otras.

## Mutaciones en el gen NF1 causantes de la enfermedad

### Espectro mutacional.

Las mutaciones causantes de NF1 se localizan en cualquier zona del gen, no existen puntos calientes de mutación. El espectro de mutaciones es muy amplio e incluye todo tipo de alteraciones genéticas: microdeleciones del *locus NF1* (pérdida del gen *NF1* y secuencias adyacentes, 5-10%), deleciones o duplicaciones de uno o varios exones, (CNVs, 2-5%), mutaciones *frameshift* (26%), *nonsense* (21%), *missense* (16%), pequeñas deleciones/ inserciones en fase (2.5%) y mutaciones de *splicing* (procesamiento del pre-mRNA, 27%).

### Caracterización de mutaciones en el gen NF1:

El análisis mutacional del gen *NF1* es complejo por varias razones: i) el gran tamaño del gen que comprende 60 exones con una secuencia codificante de 8,6 Kbp. ii) la existencia de 12 pseudogenes localizados en diferentes regiones cromosómicas iii) La ausencia de puntos calientes de mutación y iv) el amplio espectro mutacional. La identificación de mutaciones en el gen *NF1* requiere la utilización de técnicas de análisis complementarias para la identificación de los diferentes tipos de mutaciones. Además, hay que tener en cuenta que alrededor del 27% de las mutaciones son de *splicing* y, únicamente mediante el análisis del mRNA podremos determinar con veracidad el efecto de un determinado cambio en la transcripción del mRNA y/o la traducción de la proteína. En cualquier caso, si vamos a utilizar el análisis genético como herramienta diagnóstica debemos conocer la eficiencia del protocolo (tasa de detección de mutaciones) y saber si el método está validado en el laboratorio que practica el análisis.

### Correlación genotipo-fenotipo.

Se han descrito más de 2.000 mutaciones en el gen *NF1* y no existe correlación entre una determinada mutación y el fenotipo asociado. Los individuos con una misma mutación pueden presentar fenotipos muy distintos, incluso los miembros afectados de una misma familia. Sin embargo, se conocen tres excepciones de dicha regla general. Por un lado, la deleción (c.2970\_2972delAAT) de tres pb, en el exón 17, se asocia a un fenotipo leve; los pacientes con dicha mutación presentan las alteraciones pigmentarias características de la enfermedad, pero no desarrollan neurofibromas de ningún tipo, ni gliomas ópticos, ni tumores espinales. Por otra parte, las denominadas micro deleciones tipo 1 (1,4 Mb) se asocian a un fenotipo más grave, con un riesgo mayor de diferentes manifestaciones: dismorfismo facial, dificultad de aprendizaje, retraso mental, defectos cardíacos, mayor número de neurofibromas y de MPNSTs. Por último, las cinco mutaciones *missense* que alteran el residuo p. Arg1809 se asocian a un fenotipo leve con manifestaciones pigmentarias, sin neurofibromas cutáneos o plexiformes, y un mayor riesgo (25%) de manifestaciones asociadas al S. de Noonan: estenosis pulmonar y talla baja.

### Las formas segmentarias de la enfermedad y el mosaicismo.

La enfermedad de los pacientes esporádicos (sin progenitores afectados) puede estar causada: i) por una mutación *de novo*, postcigótica que afecta a una fracción de células somáticas del embrión, y ii) por una mutación *de novo* precigótica que afecta a un grupo de células germinales del progenitor. Diferentes resultados de pacientes y familias demuestran la viabilidad de los dos supuestos, aunque no se dispone de datos numéricos sobre la frecuencia de cada uno de ellos. Los casos de neurofibromatosis cutánea segmentaria seguramente están causados por el primer supuesto. La mutación *de novo* ocurre después de la formación del cigoto, durante el desarrollo embrionario, y no todas las células del embrión portan la mutación. Este hecho

comporta una menor proporción de alelos mutados en los tejidos del paciente “segmentario” (< 50%) o ausencia de alelos mutados en algunos tejidos. El mosaicismo generalmente se asocia a un fenotipo más leve, con menos manifestaciones de la enfermedad.

El estudio genético de los pacientes con NF1 segmentaria es difícil y laborioso. El análisis mutacional del material genético de sangre periférica, en la mayoría de los casos, resulta negativo. Es necesario recurrir al estudio de varias manchas café con leche, específicamente de los melanocitos cultivados *in vitro* de dichas manchas, para identificar la mutación heredada de la línea germinal del progenitor (la misma en diferentes manchas) y la somática que será diferente en cada una de las líneas en cultivo. La mayoría de los laboratorios no realizan dicho análisis con fines diagnósticos.

### La necesidad del consejo genético.

Es evidente la utilidad del estudio genético para el diagnóstico de los niños menores de cinco años que presentan un número elevado de CAL. En nuestra experiencia, este estudio tiene gran demanda para confirmar o descartar la sospecha clínica en los niños y así, plantear un adecuado plan de revisiones clínicas. Por otra parte, el análisis genético permite asegurar el diagnóstico de algunos pacientes adultos que cumpliendo los criterios diagnósticos muestran escasas manifestaciones. Por supuesto, muchos pacientes adultos solicitan el estudio genético con fines reproductivos. Es importante que el paciente reciba un adecuado consejo genético personalizado para que comprenda las ventajas y limitaciones del estudio, y para que pueda resolver las dudas relativas a la enfermedad y a su modo de transmisión.

## LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2

La neurofibromatosis 2 (NF2) es una enfermedad genética, autosómica dominante causada por mutaciones en el gen *NF2*, y caracterizada por el desarrollo de tumores intracraneales e intraespinales, alteraciones oculares, y tumores cutáneos. La prevalencia de la enfermedad se estimó en una de cada 210.000 personas. Estudios más recientes indican que NF2 afecta a uno de cada 25.000 nacidos vivos y, su prevalencia en 2005 se ha estimado en 1:100.000. Igual que ocurre en la NF1, más del 50% de los pacientes son casos esporádicos, sin progenitores afectados, que padecen la enfermedad por la aparición de una mutación *de novo*.

Los criterios diagnósticos se definieron por primera vez en la reunión del NIH de 1987<sup>7</sup>, posteriormente se han ido modificando para aumentar su sensibilidad. Actualmente, los criterios de Manchester son los más extendidos.

Criterios de Manchester:	
El paciente NF2 debe cumplir al menos una de las siguientes condiciones	
1	Schwannoma bilateral del VIII par craneal
2	Tener un familiar de primer grado con NF2 y UNO de los siguientes: a) Schwannoma unilateral del VIII par craneal ó b) Dos de los siguientes: meningioma, neurofibroma, glioma, schwannoma no vestibular, Y catarata cortical juvenil
3	Schwannoma del VIII par craneal y DOS de los siguientes: a) meningioma b) neurofibroma c) glioma, d) schwannoma no vestibular Y catarata cortical juvenil
4	Meningiomas múltiples, al menos dos, y UNO de los siguientes: a) meningioma b) neurofibroma c) glioma, d) schwannoma e) catarata cortical juvenil

Los criterios son complicados porque la enfermedad tiene una expresión clínica muy variable. Se postula que existen dos subtipos clínicos: la forma leve (enfermedad de Gardner) y la forma grave (enfermedad de Wishart). Se ha propuesto una base genética para explicar la diferente gravedad de los pacientes NF2 que se comentará en el apartado correlación genotipo-fenotipo.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS<sup>12, 18</sup>

**Schwannoma vestibular** es el tumor más frecuente de las fosas craneales posteriores. Tiene una incidencia de uno por cada 100.000 habitantes. Afecta especialmente a personas de edad media, los síntomas aparecen alrededor de los 50 años. Sin embargo, cuando el tumor ocurre antes de los 30 años, es muy posible que su causa sea NF2. El schwannoma bilateral es el tumor característico de la NF2. Se origina en la rama superior, provocando sordera que se acompaña, en ocasiones, de mareos y trastornos del equilibrio. Es un tumor encapsulado formado por células de Schwann que crece alrededor de la rama superior del brazo vestibular del octavo nervio craneal, su crecimiento es lento.

Se han descrito algunos casos de schwannomas del nervio facial que también afectan a la zona del ángulo pontocerebeloso, provocando hipoacusia. Además del octavo nervio craneal y del séptimo, el quinto nervio (trigémino), el nervio óptico, y cualquier otro nervio intracraneal con fibras sensitivas son potenciales candidatos para el desarrollo de schwannomas.

### **Meningioma.**

Es el segundo tipo más frecuente de tumor asociado a la NF2, alrededor del 50% de los pacientes NF2 desarrollan meningiomas. Ocurren en cualquier zona intracraneal e intrarraquídea. El tratamiento de estos tumores es quirúrgico, sin embargo, la recurrencia es muy alta pese a los avances de la microcirugía.

### **Otros tumores.**

Además de los schwannomas y meningiomas, los pacientes NF2 pueden presentar otros tipos de tumores. Los ependimomas de bajo grado, los gliomas y más raramente los astrocitomas se pueden encontrar hasta en el 30% de los pacientes.

Los tumores espinales son muy frecuentes, en series de paciente seguidos con RM se encuentran en el 90% de los casos, aunque no más del 25% muestran sintomatología. Los más frecuentes son schwannomas que usualmente se originan en el canal intervertebral, en las raíces dorsales. Su localización es intradural extramedular, aunque también hay casos intramedulares.

### **Alteraciones oftalmológicas.**

Entre el 60-80% de los pacientes NF2 padece disminución de la agudeza visual. La opacidad subcapsular posterior es el hallazgo ocular más común, que raramente evoluciona hasta una catarata significativa. Generalmente aparecen antes del inicio de los síntomas de los schwannomas, incluso en niños.

## Mono o polineuropatía.

Suele presentarse en la infancia, siendo una de las primeras manifestaciones de la NF2. Puede tratarse de una parálisis facial que se recupera parcialmente, estrabismo por parálisis del músculo oculomotor, o como pie o mano caída. En el adulto puede aparecer una polineuropatía progresiva que no se relaciona con las masas tumorales. Se trata de una neuropatía asociada a la probable compresión de las fibras nerviosas por micro-tumoraciones resultado de la proliferación perineural de las células de Schwann en forma de bulbos de cebolla, o causada por la disfunción de las células de Schwann.

## Lesiones cutáneas.

Las lesiones cutáneas en la NF2 son menos evidentes que en la NF1. Las CAL suelen ser escasas y más claras. Hasta el 30% de los pacientes presentan tumoraciones cutáneas en forma de placas levemente hiperpigmentadas, de pocos centímetros, de tacto blando o tumoraciones intradérmicas, blandas, bien delimitadas de color violáceo. Ambos casos son schwannomas plexiformes cutáneos que afectan a la epidermis y dermis.

## GENÉTICA MOLECULAR

### Patogénesis.

El gen asociado a la NF2, denominado *NF2*, gen schwannomin (*SCH*) o gen merlina, fue localizado en el cromosoma 22, en la región central del brazo largo, mediante estudios de ligamiento genético, en el año 1987. Estudios genéticos posteriores posibilitaron la clonación de dicha región cromosómica y la identificación del gen schwannomin (*SCH*) en 2007<sup>19</sup>. Se identificaron las mutaciones causantes de la enfermedad en una primera serie de 70 pacientes, y se demostró la pérdida de los dos alelos del gen *SCH* en schwannomas y meningiomas de pacientes NF2, demostrando que el gen de la NF2 también es un supresor de tumores. En el mismo año, el grupo de Trofatter publicó resultados similares, indicando que la proteína presentaba alta homología de secuencias con las proteínas erzina, moesina, y radixina, la familia EMR; y acuñó el nombre de Merlin para el gen de la NF2. El gen comprende 110 Kb, consta de 17 exones y produce dos transcritos mayoritarios que codifican para dos isoformas de la proteína: la isoforma tipo I es una proteína de 595 aminoácidos que carece de los residuos del exón 16, y la isoforma II de 590 aminoácidos que contiene los residuos del exón 16, pero carece de los respectivos del exón 17. La proteína NF2, según el análisis de homología de secuencia, pertenece a la super-familia de proteínas 4.1 que interaccionan con la actina del citoesqueleto. La proteína se localiza en la membrana plasmática, en regiones ricas de filamentos de actina, en las microvellosidades y en los filopodios; es decir, en zonas celulares relacionadas con la adhesión y la motilidad celular. Diferentes estudios celulares demuestran que la proteína NF2, específicamente la isoforma tipo I, regula negativamente la adhesión celular y la proliferación celular. La fosforilación de la isoforma tipo I por PKA (proteína quinasa A) produce su cambio conformacional pasando de la forma activa (no fosforilada) a la forma inactiva (fosforilada). La proteína anclada en la membrana plasmática, recibe señales del medio celular a través de su interacción con otras muchas proteínas como CD44 y  $\beta$ 1-integrina, entre otras, y transmite las señales al interior de la célula mediante su interacción con la actina del citoesqueleto y regulando varias vías de señalización celular.

Su actividad está modulada por la fosforilación mediada por la proteína PAK. La ausencia de la proteína por la inactivación de los dos alelos *NF2* induce la proliferación y la motilidad celular.

### Espectro mutacional.

El estudio genético está dirigido a identificar la mutación causante de la enfermedad. El espectro de mutaciones germinales es amplio, incluye mutaciones “truncantes” (*nonsense* o de cambio de fase de lectura, 70-75%), mutaciones que alteran el procesamiento del mRNA (10-15%), mutaciones *missense* (5-10%) y deleciones de diferente tamaño (uno o varios exones hasta la totalidad del gen, 3,5-5%). No existen puntos calientes de mutación en el gen *NF2*.

Combinando diversas técnicas de análisis genético se consigue una elevada tasa de detección de mutaciones en los casos familiares (>90%). Sin embargo, en los casos esporádicos la tasa de detección disminuye notablemente, posiblemente por la existencia de mosaicismo, que sucede según los modelos ya comentados para la NF1. Se estima que el mosaicismo puede afectar hasta el 30% de los casos NF2 esporádicos, aunque es posible que la frecuencia sea superior.

### Correlación genotipo- fenotipo.

Al menos dos trabajos indican que los pacientes con mutaciones *missense* manifiestan formas menos graves de la enfermedad que los pacientes con mutaciones truncantes o con mutaciones que alteran el procesamiento del mRNA. En el grupo con mutaciones truncantes, el 60% de pacientes manifiesta los primeros síntomas antes de los 20 años, en el grupo con mutaciones que alteran el procesamiento del mRNA, el valor desciende al 36%, y en el grupo con mutaciones *missense*, es aún menor, 27%. Estos datos apoyan la existencia de una correlación genotipo-fenotipo. Sin embargo, en otro estudio donde se analiza el fenotipo de 23 pacientes de una gran familia NF2 que portan la mutación *missense* c.658T>A; Asn220Tyr, se muestra que la mayoría de los pacientes presentaba una clínica leve (tipo Gardner), aunque el fenotipo era bastante diferente. Además tres casos de los 23 pacientes, mostraron síntomas antes de los 23 años y desarrollaron numerosos tumores, mientras que otros 13 pacientes estaban asintomáticos en la cuarta década.

## LA SCHWANNOMATOSIS

La Schwannomatosis, también conocida como neurilemomatosis, o NF3, fue descrita como una entidad clínica diferente a la NF1 y NF2 por MacCollin en 1996<sup>9</sup>. Al igual que las otras dos neurofibromatosis, es un trastorno de origen genético. La mayoría de los casos son esporádicos, *únicamente* entre 15-25% de los pacientes heredan la enfermedad de uno sus progenitores. No se conocen datos precisos de su prevalencia y algunos estudios poblacionales sugieren que la incidencia de la NF2 y NF3 pueden ser similares.

## Manifestaciones clínicas.

La schwannomatosis se caracteriza por la predisposición al desarrollo de schwannomas y, menos frecuentemente, de meningiomas. El dolor es un signo característico de la enfermedad, y no siempre se asocia a la localización de los tumores. Los tumores generalmente aparecen entre la segunda y la cuarta década de la vida.

**TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS** <sup>10</sup>

El paciente con Schwannomatosis debe cumplir al menos una de las dos condiciones	
1	Dos o más schwannomas (al menos uno con biopsia) Y ausencia de schwannoma vestibular con RM.
2	Uno de los siguientes tumores confirmado por anatomía patológica: schwannoma, schwannoma vestibular unilateral, o un meningioma intracraneal Y un familiar de primer grado afectado por Schwannomatosis.

Los schwannomas aparecen generalmente en los nervios periféricos (90%) y en los espinales (75%). La afectación de los nervios craneales es muy poco frecuente. El schwannoma vestibular unilateral puede presentarse en la schwannomatosis, pero el bilateral es un criterio de exclusión y, a su vez, un criterio diagnóstico de NF2.

Los meningiomas aparecen en 5% de los pacientes, únicamente en las formas de la enfermedad asociadas al gen *SMARCB1*.

El aumento de tamaño de los tumores se asocia a la aparición de dolor agudo. Los pacientes con schwannomatosis frecuentemente padecen de dolor crónico que produce ansiedad y depresión.

La aparición de tumores malignos es muy poco frecuente, no se dispone de datos concretos del riesgo de malignización.

## GENÉTICA MOLECULAR

### Patogénesis:

En 2007, mediante análisis de ligamiento genético de un grupo de familias con schwannomatosis se demostró que el gen responsable de la enfermedad no era *NF2*, aunque los análisis indicaron que dicho gen podría localizarse no muy distante. Fue Hulsebos TJ quien caracterizó la primera mutación en *SMARCB1* en una paciente y en su padre<sup>19</sup>. Estudios sucesivos han demostrado que *SMARCB1* se encuentra mutado en el 40-50% de los casos familiares, y en 8-10% de los casos esporádicos. En el año 2014, se caracterizaron mutaciones en heterocigosis en el gen *LZTR1* en pacientes con NF3<sup>20</sup>. Este último gen se localiza también en 22q, en posición centromérica respecto a *SMARCB1*. Mutaciones en *LZTR1* ocurren en 30-35% de los casos familiares, y en aproximadamente 30% de los casos esporádicos. Actualmente, un número importante de casos esporádicos, alrededor del 60%, son de causa genética desconocida.

El gen *SMARCB1* es un gen supresor de tumores, que codifica para una subunidad del complejo remodelador de cromatina SWI/SNF implicado en la regulación de la expresión génica. Este gen se asocia también a otras dos patologías no relacionadas con las neurofibromatosis. El síndrome de predisposición al tumor rabdoide (TR) y el síndrome Coffin-Siris caracterizado

por discapacidad intelectual, rasgos de facies tosca, y malformaciones de la falange distal o de la uña. No se ha encontrado ninguna correlación entre el genotipo *SMARCB1* y las tres enfermedades mencionadas. Estudios con modelos de ratón indican que el momento de aparición de la mutación *SMARCB1*, durante en desarrollo embrionario, determina el tipo de tumor asociado: tumor rabdoide si la pérdida alélica ocurre en la cresta neural, en un momento temprano del desarrollo, y schwannoma cuando la pérdida alélica se induce en los precursores de las células de Schwann, en un estadio posterior del desarrollo embrionario.

El gen *LZTR1* (Leuzine zipper-like transcriptional regulator 1) codifica una proteína de la super-familia BTB/POZ. Todas las proteínas de dicha familia tienen un dominio común (BTB), y regulan diferentes procesos celulares. La proteína LZTR1 se localiza exclusivamente en la red del aparato de Golgi y, posiblemente, colabora en el mantenimiento de la estructura del complejo de Golgi.

Por último, comentar la patogénesis de los schwannomas asociados a mutaciones en los genes *SMARCB1* y *LZTR1*. El análisis genético de estos tumores indica que la transformación tumoral está mediada por tres sucesos mutacionales (modelo de cuatro golpes): mutación germinal en *SMARCB1* o *LZTR1* (M1), una deleción de 22q que comprende los genes *NF2* y *SMARCB1*, o *NF2*, *SMARCB1* y *LZTR1*(M2) y una mutación somática en el alelo remanente *NF2* (M3).

El estudio genético de la schwannomatosis es complejo, y en muchos de los casos esporádicos no se consigue el resultado esperado, identificar la mutación causante de la enfermedad. La identificación de una mutación patogénica en *SMARCB1*, *LZTR1*, o *NF2* confirmará la naturaleza de la enfermedad: Schwannomatosis o NF2, pero si se trata de una mutación en los genes de Schwannomatosis nunca se podrá predecir el padecimiento de la enfermedad, por la penetrancia incompleta de la enfermedad.

Por último, comentar una ponencia del “2018 Joint Global Neurofibromatosis Conference” celebrado en Paris, 2-6 Noviembre. Un grupo de trabajo, con especialistas de diferentes áreas, está trabajando en la revisión de los criterios diagnósticos de los tres tipos de neurofibromatosis, y es muy posible que a finales del próximo año se someta a publicación un artículo con los nuevos criterios. No cambiará mucho el escenario general, se incluirán pequeñas modificaciones o aclaraciones. Únicamente en el caso de NF1 se añadirá un nuevo criterio diagnóstico, no relativo a las manifestaciones clínicas. La identificación de una mutación patogénica en el gen *NF1* del paciente será un nuevo criterio diagnóstico.



## RESUMEN

1. Las neurofibromatosis son un grupo de enfermedades genéticas, neurocutáneas que afectan principalmente a los tejidos derivados de la cresta neural, incrementando el riesgo de padecimiento de tumores benignos, y en ocasiones, tumores malignos. Se han caracterizado clínica y genéticamente tres tipos: NF1, NF2 y Schwannomatosis (NF3).
3. Los tumores característicos de NF1 son los neurofibromas cutáneos, subcutáneos y plexiformes, y el glioma de las vías ópticas, aunque las manifestaciones clínicas son muy variables y dependientes de la edad. La enfermedad está causada por mutaciones en heterocigosis en el gen *NF1*, un gen supresor de tumores que regula la actividad del oncogen RAS.
4. La NF2 se caracteriza por el padecimiento de schwannomas vestibulares y meningiomas. El gen *NF2* codifica una proteína que regula la adhesión y la proliferación celular. El patrón de herencia es autosómico dominante, pero más del 50% de los pacientes son casos esporádicos y alrededor del 30% presenta mosaicismo.
5. Los tumores característicos de la schwannomatosis (NF3) son los schwannomas en los nervios periféricos y en los espinales. La herencia de la enfermedad es elusiva, únicamente el 15-25% de los casos son heredados, con un patrón de herencia autosómico dominante. Se han identificado dos genes asociados a la NF3: *SMARCB1* y *LZTR1*, también son genes supresores de tumores. Alrededor del 60% de los casos esporádicos no se asocian a ninguno de los dos genes anteriores, su base genética es desconocida.

## REFERENCIAS

1. Von Recklinghausen FD. Über die Multiple Fibrome der Haut und ihre Beziehungz Multiplen Neuromen. Festschrift für Rudolf Virchow. Berlin. August Hirschwad 1882: 1-138.
2. Wishart JH. Case of tumors in the skull, dura mater and brain. *Edinburgh Med Surg J.* 1822; 18:393-397
3. Gardner WJ, Frazier CH. Bilateral acoustic neurofibromas: a clinical study and field survey of a family of five generations with bilateral deafness in thirty eight members. *Arch Neurol Psychiatry* 1930; 23: 266-302
4. Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldgar D et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science.* 1987; 236: 1100-1102.
5. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH, Faryniarz AG, Chao MV et al. Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene. *Cell.* 1987; 49: 589-594.
6. Rouleau GA, Wertelecki W, Haines JL, Hobbs WJ, Trofatter JA, Seizinger BR et al. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. *Nature.* 1987; 329: 246-248.
7. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol.* 1988; 45: 575-578.
8. Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, Pikus A, Kaiser-Kupfer MI, Eldridge R. NIH conference. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). An update. *Ann Intern Med.* 1990; 113: 39-52.
9. MacCollin M, Woodfin W, Kronn D, Short MP. Schwannomatosis: a clinical and pathologic study. *Neurology.* 1996; 46: 1072-1079.
10. MacCollin M, Chiocca EA, Evans DG, Friedman JM, Horvitz R, Jaramillo D et al. Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology.* 2005; 64:1838-1845.
11. Valero MC, Martín Y, Hernández-Imaz E, Marina Hernández A, Meleán G, Valero AM et al. A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations. *J MolDiagn.* 2011; 13: 113-122.
12. Dr. Ignacio Pascual-Castroviejo. Neurofibromatosis. Escuela Libre Editorial Fundación Once. 2001
13. Campos JM, Duat A, Gil FL, Hernández-Chico C, Ravella A, Roca-Ribas F et al. Guía clínica para la Neurofibromatosis tipo 1. En 16th European Neurofibromatosis Meeting. Barcelona 2014.
14. Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, Viskochil D, Culver M, Stevens J et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell.* 1990; 62:193-201.
15. Wallace MR1, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science.* 1990; 249: 181-186.

16. Ballester R, Marchuk D, Boguski M, Saulino A, Letcher R, Wigler M et al. The NF1 locus encodes a protein functionally related to mammalian GAP and yeast IRA proteins. *Cell*. 1990; 63: 851-859.
17. Colman SD, Williams CA, Wallace MR. Benign neurofibromas in type 1 neurofibromatosis (NF1) show somatic deletions of the NF1 gene. *Nat Genet*. 1995; 11:90-92.
18. Campos JM, Duat A, Gil FL, Hernández-Chico C, Ravella A, Roca-Ribas F et al. Guía clínica para la Neurofibromatosis tipo 2. En 16th European Neurofibromatosis Meeting. Barcelona 2014.
19. Hulsebos TJ, Plomp AS, Wolterman RA, Robanus-Maandag EC, Baas F, Wesseling P. Germline mutation of INI1/SMARCB1 in familial schwannomatosis. *Am J Hum Genet*. 2007; 80: 805-810.
20. Piotrowski A, Xie J, Liu YF, Poplawski AB, Gomes AR, Madanecki P et al. Germline loss-of-function mutations in LZTR1 predispose to an inherited disorder of multiple schwannomas. *Nat Genet* 2014; 46: 182–187.

An abstract graphic of a circuit board pattern in orange and white lines on a dark grey background. The lines form a complex, branching structure that resembles a tree or a network of connections, starting from the right side and moving towards the left.

## MÓDULO III

---

# SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER.

# PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A TUMORES GENITO·URINARIOS

## **Doctora Aránzazu González del Alba**

Unidad de Tumores Genitourinarios y Cáncer Familiar  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid  
E-mail: [aranzazu.gonzalezalba@salud.madrid.org](mailto:aranzazu.gonzalezalba@salud.madrid.org)

## **Doctor Rafael Morales Chamorro**

Sección de Oncología Médica  
Hospital La Mancha Centro  
E-mail: [rmchamorro@sescam.jccm.es](mailto:rmchamorro@sescam.jccm.es)

## **SÍNDROMES DE CARCINOMA RENAL HEREDITARIO**

El carcinoma de células renales hereditario supone un 2 – 5% de los tumores renales. Se han descrito hasta 10 síndromes que se asocian al diagnóstico de carcinoma de células renales (tabla 1). Suelen ser tumores bilaterales, múltiples, que se diagnostican a edades tempranas y con manifestaciones sistémicas características del síndrome hereditario específico.

Tabla 1: Síndromes hereditarios asociados a neoplasia renal

Síndrome	Gen	Manifestación renal	Manifestaciones extrarenales
Von Hippel Lindau	VHL	Quistes Carcinoma renal de células claras	Hemangioblastomas SNC, espinales, retinianos Feocromocitomas Quistes pancreáticos Tumores neuroendocrinos pancreáticos Cistoadenomas del saco endolinfático Quistes del epidídimo y ligamento ancho
Complejo Esclerosis Tuberosa	TSC1 / TSC2	Quistes, Angiomiolipomas Carcinoma renal de células claras Angioliomas renales	<b>Cutáneos:</b> máculas hipopigmentadas, lesiones "en confeti", angiofibromas, placas de Shagreen, placas cefálicas, fibromas ungueales Fibromas gingivales <b>SNC:</b> túberes corticales, SEN, SEGA, lesiones desmielinizantes Rabdomiomas cardíacos Linfangioliomiomatosis pulmonar <b>Ocular:</b> Hamartomas retinianos, parches retinianos acrómicos, angiofibromas del párpado, colobomas, despigmentación del iris, estrabismo, alteraciones de la refractariedad Angiomiolipomas extrarenales Tumores neuroendocrinos
Paraganglioma hereditario	SDHx	Carcinoma renal de células claras	Paraganglioma cabeza y cuello Feocromocitoma
Bigg – Hogg – Dubé	FLCN	Tumores oncocíticos híbridos	<b>Cutáneos:</b> angiofibromas, fibromas perifoliculares, fibrofoliculomas, pápulas orales, colagenomas cutáneos, quistes epidérmicos múltiples Quistes pulmonares Oncocitomas de parótida Alteraciones tiroideas <b>Otros tumores:</b> colon, cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin, endometrio, mama, cérvix, ...
Leiomiomatosis hereditaria	FH	Carcinoma renal papilar tipo 2 Carcinoma de conductos colectores	Leiomiomatosis cutánea Leiomiomatosis uterina <b>Otros tumores:</b> mama, urotelial de vejiga, tumores de las células de Leyding, GIST
Carcinoma renal papilar hereditario	MET	Carcinoma renal papilar tipo 1	-
Traslocación constitucional cr. 3	VHL	Carcinoma renal de células claras	-
Síndrome de Cowden	PTEN	Carcinoma de células renales	<b>Cutáneo:</b> lipomas, tricolemomas, queratosis acral, papilomas orales Lesiones mucosas Vasculares: malformaciones arterio-venosas, hemangiomas Pólipos gastro-intestinales <b>Otros tumores:</b> mama, tiroides, endometrio Macrocefalia
BAP1-TPDS	BAP1	Carcinoma renal de células claras	Tumor de Spitz atípico Melanoma uveal, melanoma cutáneo Carcinoma basocelular Mesotelioma maligno <b>Otros tumores:</b> mama, colangiocarcinoma, meningioma, TNE, NSCLC, tiroides

SNC = Sistema nervioso central

SEN = Nódulos subependimarios

SEGA = Astrocitoma subependimario de células gigantes

## Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)

VHL es un síndrome con herencia autosómica dominante. Aproximadamente un 20% de las familias representan mutaciones “*de novo*”, con una incidencia de mosaicismos desconocida. La incidencia de VHL es de 1:36.000 – 1:40.000 recién nacidos vivos. VHL presenta una penetrancia elevada, la mayoría de los individuos son sintomáticos a los 65 años.

### 1.- Genética molecular

El gen *VHL* se encuentra localizado en el cromosoma 3p25. Se han identificado variantes patogénicas distribuidas en los 3 exones. El codón 167 es considerado un “punto caliente”. El espectro de mutaciones encontradas es: 52% *missense*, 13% *frameshift*, 11% *nonsense*, 6% *deleciones / inserciones*, 11% *deleciones de gran tamaño o completas*, 7% *splice-site*<sup>1</sup>. Un 83,5% de las familias cuyo fenotipo incluye feocromocitomas presentan variantes *missense*.

VHL es un gen supresor tumoral que está implicado en una gran variedad de funciones, incluyendo la regulación de la transcripción, expresión post-transcripcional, apoptosis, formación de la matriz extracelular y ubiquitinización. La función mejor caracterizada es su papel regulador de la degradación proteolítica de los factores inducidos por hipoxia: HIF-1 y HIF-2. En circunstancias normales, la proteína VHL se une a la subunidad HIF-hidroxilada, favoreciendo su degradación. En condiciones de hipoxia, HIF no se hidroxila y la proteína VHL no puede unirse, favoreciendo la acumulación de la subunidad HIF, que forma heterodímeros con HIF-1 $\beta$  y activa la transcripción de una gran variedad de genes inducibles por hipoxia (VEGF, EPO, TGF $\alpha$ , PDGF- $\beta$ ). Cuando la proteína VHL no es funcionante se acumula la subunidad HIF, resultando un aumento de la proliferación celular y neovascularización tumoral (Marston Lenhan W and cols, 2012).

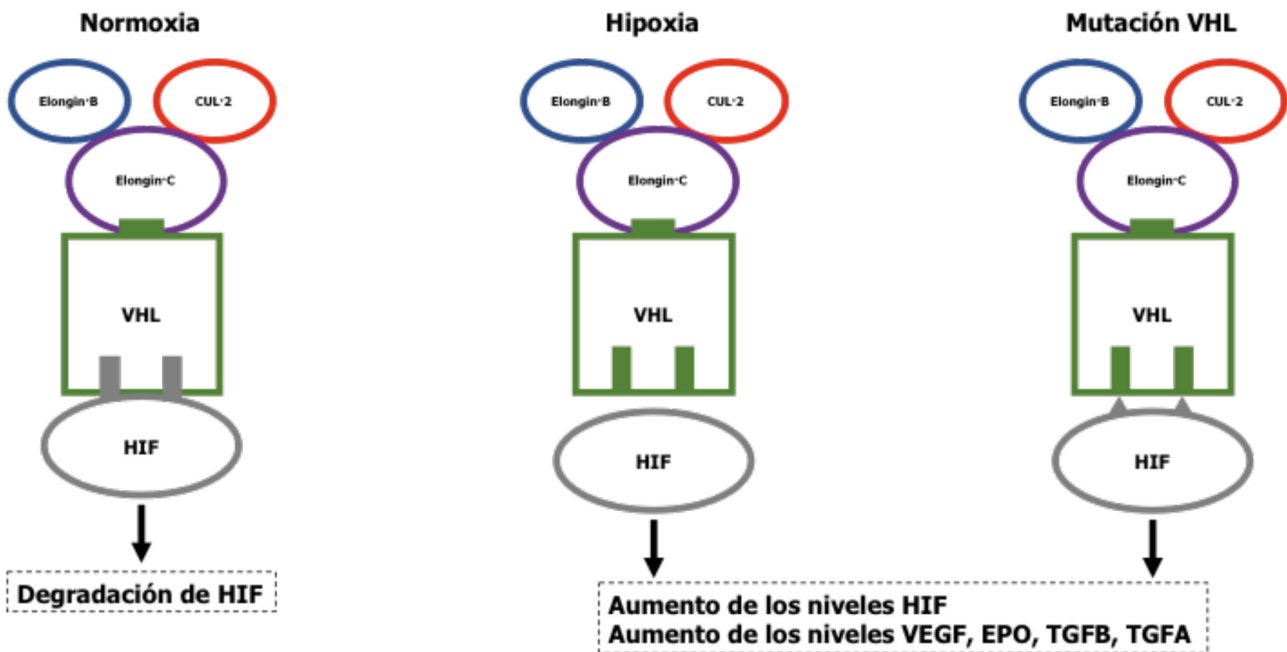


Figura 1: Complejo VHL - HIF

Tabla 2: Expresión fenotípica de VHL

**Tipo 1**

Angiomas de la retina  
 Hemangioblastomas cerebrales  
 Carcinoma células renales  
 Quistes pancreáticos  
 TNE pancreáticos

**Tipo 2A**

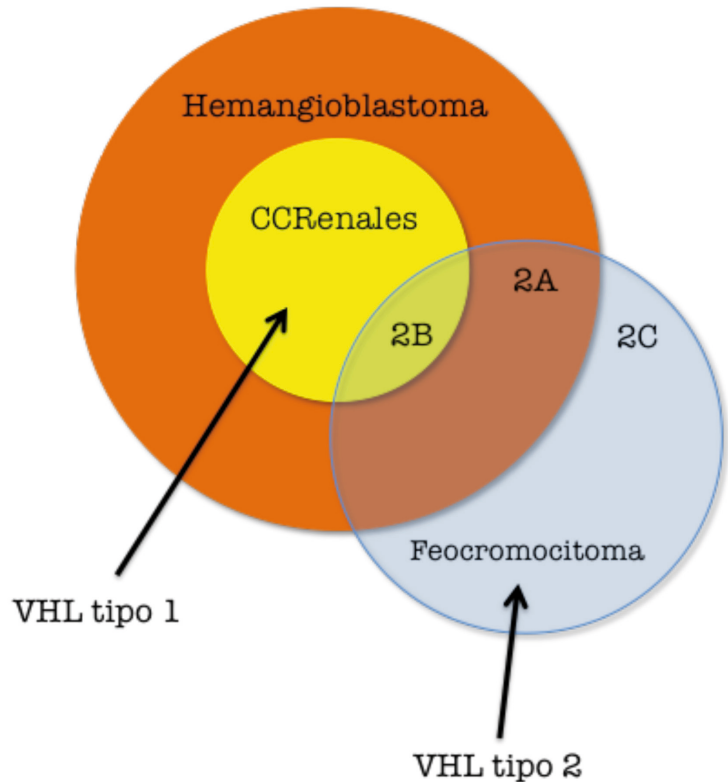
Feocromocitoma  
 Angiomas de la retina  
 Hemangioblastomas cerebrales

**Tipo 2B**

Feocromocitoma  
 Angiomas de la retina  
 Hemangioblastomas cerebrales  
 Quistes pancreáticos  
 TNE pancreáticos  
 Carcinoma de células renales

**Tipo 2C**

Feocromocitoma



**2.- Características clínicas**

VHL se caracteriza por la aparición de hemangiomas y hemangioblastomas en el cerebro, cordones espinales y retina; carcinoma de células renales y quistes renales; feocromocitomas; quistes pancreáticos y tumores neuroendocrinos pancreáticos; tumores del saco endolinfático; quistes del epidídimo y del ligamento ancho (tabla 2).

**2.1.- Lesiones renales**

Los quistes renales múltiples son frecuentes en los pacientes diagnosticados de VHL.

El carcinoma de células renales, especialmente el subtipo de células claras ocurre en un 70% de los individuos, siendo la principal causa de muerte en VHL. La edad media al diagnóstico es de 37 años (16 – 67 años). Característicamente son tumores bilaterales y múltiples. Así, en un 85% de los pacientes se diagnosticará un 2º tumor renal a los 5 años y en un 30% un 3º tumor a los 10 años. La supervivencia global del carcinoma de células renales en individuos con VHL está asociada al tamaño tumoral (<3 cm vs >3 cm) y a la edad del paciente<sup>2</sup>.

**3.- Diagnóstico**

El diagnóstico de VHL se establece en el probando con criterios clínicos<sup>3</sup> y/o identificación de mutación patogénica en heterocigosis en el gen VHL.

Será diagnóstico:

- Sin historia familiar de VHL: Cuando presente ≥2 lesiones características:



≥2 hemangioblastomas de la retina / espinal / cerebro o 1 hemangioblastoma en asociación con manifestaciones viscerales (quistes renales o quistes pancreáticos); carcinoma de células renales; feocromocitoma adrenal o extraadrenal; tumores del saco endolinfático; cistoadenoma papilar del epidídimo o cistoadenoma del ligamento ancho o tumores neuroendocrinos pancreáticos

- Con historia familiar de VHL: Cuando presente ≥1 manifestaciones clínicas:

Angioma de la retina; hemangioblastoma cerebeloso o espinal; feocromocitoma adrenal o paraganglioma; carcinoma de células renales; múltiples quistes renales o quistes pancreáticos.

## 4.- Manejo

### 4.1.- Tratamiento del carcinoma de células renales

Los pacientes diagnosticados de VHL con carcinomas de células renales deberán realizar seguimiento estrecho de las lesiones sospechosas hasta alcanzar como máximo los 3 cm. Siempre que sea posible deberá primar el abordaje quirúrgico preservador de órgano dependiendo del tamaño y la localización del tumor mediante nefrectomía parcia, sin modificar la supervivencia global del paciente (Grubb RL and cols, 2005). Por otra parte, la crioablación o la radiofrecuencia son útiles en tumores de pequeño tamaño, especialmente en individuos que precisen múltiples intervenciones quirúrgicas.

El trasplante renal se indica en aquellos individuos donde se precisa una nefrectomía bilateral.

## 5.- Terapias en investigación

La administración intravítrea de inhibidores del receptor de VEGF, como ranibizumab, o inhibidores de VEGF, como bevacizumab, ha sido testada en pacientes diagnosticados de VHL con hemangioblastomas de la retina.

Sunitinib, un inhibidor de tirosín-quinasa, ha demostrado su eficacia en pacientes diagnosticados de carcinoma de células renales de células claras asociado a VHL y se ha testado en algunos casos de feocromocitomas malignos irreseccables (Jonasch E and cols, 2018). Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio piloto con dovitinib, un inhibidor Multi-quinasa que incluía una serie de 6 pacientes con hemangioblastomas, se objetivó estabilización de las lesiones a costa de una toxicidad no desdeñable. (Pillé P and cols, 2018).

Se están llevando a cabo estudios preclínicos con la administración de inhibidores de PDL-1.

### 4.2.- Cribado de los tumores renales

A partir de los 16 años se indicará realizar una resonancia magnética abdominal anual.

## Leiomiomatosis Hereditaria y Carcinoma de Células Renales Hereditario

Leiomiomatosis Hereditaria y Carcinoma de Células Renales Hereditario (HLRCC) es una genodermatosis que predispone a leiomiomas cutáneos, leiomiomas uterinos y cáncer renal altamente agresivo. Presenta una herencia autosómica dominante, con una proporción de mutaciones “*de novo*” desconocida. Manifiesta una penetrancia muy alta, con una gran variabilidad inter e intrafamiliar.

## 1.- Genética molecular

HLRCC es una entidad causada por mutaciones en línea germinal en el gen supresor tumoral fumarato hidratasa (FH), localizado en el cromosoma 1q42-42. La tasa de detección de mutaciones se sitúa entre el 82 y 100%. Las mutaciones se distribuyen a lo largo de todo el gen, agrupándose en el extremo amino de FH. La mayoría de las mutaciones son *missense*, aunque también se han identificado mutaciones *nonsense*, *frameshift*, *splice-site* y grandes deleciones.

Variantes patogénicas en FH provocan una disminución en la actividad de la enzima fumarato hidratasa, provocando un aumento de la concentración intracelular de fumarato, que disminuirá la degradación de HIF y provocará una activación transcripcional de genes regulados por HIF que promueven el crecimiento tumoral y la angiogénesis.

## 2.- Manifestaciones renales

Aproximadamente un 10 – 16% de las personas diagnosticadas de HLRCC desarrollarán un tumor renal. La mediana de edad al diagnóstico es de 44 años. La mayoría de los casos son tumores renales únicos. A diferencia de otros síndromes de cáncer renal hereditario son tumores agresivos, con una gran capacidad para diseminarse<sup>4</sup>. Un 82% de los pacientes debutarán con enfermedad diseminada al diagnóstico.

La estirpe histológica característica es el carcinoma de células renales papilar tipo 2. También se han descrito carcinomas de células renales de los conductos colectores, carcinomas de células renales túbulo-papilar, carcinoma renal de células claras y tumores renales con diferenciación sarcomatoide<sup>5</sup>(Wei MH and cols, 2006).

## 3.- Diagnóstico

El diagnóstico de HLRCC es probable cuando cumple el criterio mayor y se puede sospechar en individuos que cumplen 2 criterios menores<sup>6</sup>:

- **Criterios mayores:** leiomiomas cutáneos múltiples confirmados histológicamente
- **Criterios menores:** leiomiomas uterinos múltiples en una mujer <40 años y/o leiomiomas uterinos sintomáticos o que precisen cirugía en una mujer <40 años; carcinoma de células renales papilar tipo 2 diagnosticado en un paciente <40 años; familiar de 1<sup>er</sup> grado con criterios clínicos.

## 4.- Manejo

### 4.1.- Tratamiento de las manifestaciones renales

El tratamiento quirúrgico mediante nefrectomía total no debe diferirse independientemente del tamaño y se realizará al diagnóstico del tumor renal.

### 4.2.- Cribado de los tumores renales

Basándose en opiniones de expertos, para el despistaje de tumores renales se recomienda realizar una resonancia magnética renal anual.

## Paraganglioma hereditario – Síndrome feocromocitoma (PGL / PCC)

PGL / PCC se caracteriza por la aparición de paragangliomas y feocromocitomas.

PGL / PCC es un síndrome hereditario con herencia autosómica dominante. La tasa de mutaciones “*de novo*” no es conocida. Se caracteriza por una alta penetrancia y por no presentar fenómeno de anticipación.

### 1.- Genética molecular

Los 4 genes nucleares responsables de PGL / PCC colectivamente son conocidos como SDHx: *SDHA* (PGL5), *SDHB* (PGL4), *SDHC* (PGL3) y *SDHD* (PGL1). Codifican 4 subunidades de la enzima mitocondrial succinato dehidrogenasa (SDH). Un 5º gen, *SDHF2A* o *SDH5* (PGL2), codifica una proteína necesaria para la flavinización de la subunidad SDHA, que estabilizará el complejo. Se han descrito mutaciones *missense*, *frameshift* y *nonsense*.

SDHx son genes supresores de tumores. La inactivación de SDH tiene como consecuencia un acumulo de succinato intracelular, que inhibe competitivamente el 2-oxoglutarato y bloquea la actividad de HIF· prolihidroxilasa, provocando una activación transcripcional de los genes diana de HIF· que promueven la neovascularización, el crecimiento y la invasión tumoral.

### 2.- Manifestaciones renales

El carcinoma de células renales asociado a *SDHB*, y en menor medida a *SDHD* y *SDHC*, suele presentarse a una edad joven, con un rango de edad al diagnóstico de entre 24 – 73 años. La variedad histológica del carcinoma de células renales es diversa y se han descrito carcinoma de células claras y carcinoma de células renales tipo cromóforo.

### 3.- Diagnóstico

Debemos descartar un PGL / PCC en todos aquellos individuos diagnosticados de paraganglioma y/o feocromocitoma, particularmente cuando cumple los siguientes criterios: tumores bilaterales o múltiples; tumores multifocales; tumores recurrentes; tumores diagnosticados <45 años o ante una historia familiar de feocromocitoma o paraganglioma y cáncer de células renales.

### 4.- Seguimiento<sup>7</sup>

En individuos portadores de mutación en *SDHB* se valorará realizar cribado del carcinoma de células renales mediante resonancia magnética renal anual.

## COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA (TSC)

TSC es un trastorno neurocutáneo con afectación multisistémica, principalmente de riñones y pulmón. Los tumores del sistema nervioso central son la principal causa de morbimortalidad. La enfermedad renal supone la 2ª causa de muerte precoz en los individuos diagnosticados de TSC.

TSC presenta una herencia autosómica dominante. 2/3 de los afectados corresponden a mutaciones “*de novo*”. La incidencia de TSC es de 1:6.000 recién nacidos vivos o 1:8.000 adultos. La penetrancia es cercana al 100%. TSC presenta una gran variabilidad intra- e interfamiliar.

## 1.- Genética molecular

TSC es una entidad hereditaria causada por mutaciones en línea germinal en uno de los 2 genes supresores tumorales: *TSC1* o *TSC2*, localizados en el cromosoma 9q34 y 16p13, respectivamente. La mayoría de las mutaciones en *TSC1* son pequeñas deleciones de truncamiento y la localización no guarda relación con la expresión fenotípica. Aproximadamente un 33% de las mutaciones de *TSC2* se localizan entre el exón 32 - 41. Variantes *missense* suponen un 26% de todas las mutaciones en *TSC2* y aproximadamente un 50% se localizan en el extremo carboxi.

Hamartina y tuberina forman parte del control de mTOR / AKT, el regulador maestro del crecimiento celular.

## 2.- Características clínicas

Menos de un 30% de los individuos diagnosticados de TSC presentarán la característica tríada de Vogt: epilepsia, retraso mental y adenomas sebáceos.

### 2.1.- Lesiones renales

Aproximadamente un 80% de los niños presentan lesiones renales a los 10,5 años de vida.

Las 3 lesiones renales características del TSC son:

**2.3.1.- Angiomiolipoma (AML) benigno (49%):** neoplasia con diferenciación epitelioides perivascular. Son lesiones renales bilaterales y multifocales que tienden a crecer en número y tamaño durante la infancia. Pueden ser causa de un deterioro de la función renal por sustitución del parénquima renal y provocar una insuficiencia renal crónica. El riesgo de malignización aumenta cuando presentan un diámetro >3 centímetros.

### 2.3.2.- Quistes renales (26%)

**2.3.3.- Carcinoma de células renales:** se estima que entre un 2 y un 5% de las personas diagnosticadas de TSC desarrollarán carcinoma de células renales, que suelen ser múltiples y bilaterales. La edad media del diagnóstico es de 28 - 30 años. Las técnicas de imagen no pueden diferenciar entre carcinoma de células renales y AML. Por ello, se recomienda realizar un diagnóstico diferencial histológico.

## 3.- Diagnóstico

TSC ha de ser sospechado en todos aquellos individuos que presenten 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 32 criterios menores<sup>8</sup> (tabla 3).

## 4.- Manejo<sup>9</sup>

### 4.1.- Tratamiento de los AML renales

El tratamiento de elección de los AML renales es la administración de inhibidores de mTOR. Everolimus ha demostrado una disminución del tamaño tumoral y de la tasa de progresión tumoral (4% vs 21%). La embolización selectiva y terapias ablativas son aceptables como tratamiento de 2ª línea (Bissler JJ and cols, 2013).

El tratamiento quirúrgico mediante nefrectomía parcial se realizará ante la sospecha de malignización, tumores sintomáticos o como prevención de hemorragia tumoral ante AML →4 cm, tumores muy vascularizados y/o con aneurismas intratumorales >5 mm.

### 4.3.- Cribado de los tumores renales

Se recomienda realizar anualmente un control de la tensión arterial y de la función renal (filtrado glomerular), así como una resonancia magnética renal cada 1 – 3 años.

**Tabla 3: Criterios diagnósticos de TSC**

Criterios mayores	Criterios menores
Máculas hipomelanocíticas ( $\geq 3$ ) ( $\geq 5$ mm)	Lesiones cutáneas "en confeti"
Angiofibromas ( $\geq 3$ ) /Placa fibrosa cefálica	Lesiones del esmalte dentario ( $\geq 3$ )
Fibromas periungueales o ungueales ( $\geq 2$ )	Fibromas gingivales ( $\geq 2$ )
Placas Shagreen	Parches retinianos acróxicos
Hamartomas nodulares múltiples retinianos	Quistes renales múltiples
Displasia cortical	Hamartomas no renales
Nódulos subependimarios	
Astrocitoma subependimario de células gigantes	
Rabdomioma cardíaco	
Linfangioliomiomatosis pulmonar	
Angiomiolipoma renal	

## SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ (BHDS)

Las características clínicas del BHDS incluyen: manifestaciones cutáneas (fibrofolículos, tricodiscomas, acrocordones, angiofibromas, fibromas perifoliculares), manifestaciones pulmonares (quistes pulmonares, neumotórax) y diferentes tipos de tumores renales.

BHDS tiene un modelo de herencia autosómica dominante. La proporción de mutaciones "de novo" es desconocida. Se estima que la incidencia es de 1:100.000 habitantes. La penetrancia del BHDS es superior al 30%, con una variabilidad clínica inter- e intrafamiliar. No se ha descrito un fenómeno de anticipación.

### 1.- Genética molecular

BHDS está causado por una mutación en el gen de la foliculina (*FLCN*), que está localizado en el del cromosoma 17p11.2. Se han identificado mutaciones en *FLCN* en el 90% de las familias afectas de BHDS, siendo la mayoría variantes truncantes. Las más frecuentes son: c.1285dupC y c.1285delC; localizadas en el exón 11. En un 3 - 5% de las familias se identifica una delección parcial o completa de *FLCN*.

La proteína foliculina juega un papel importante en la regulación de AMPK, regulando negativamente la vía de señalización mTOR.

### 2.- Manifestaciones renales

Aproximadamente un 45% de los individuos desarrollan tumores renales a lo largo de su vida (Kluger N and cols, 2010). La mediana de edad al diagnóstico es de 48 años (31 – 75 años)<sup>10</sup>. La mayoría de los tumores renales son múltiples, bilaterales y de lento crecimiento.

Histológicamente incluyen: carcinoma de células renales oncocítico híbrido (67%), carcinoma de células renales cromóforo (23%), oncocitoma (3%), y menos frecuentemente: carcinoma de células renales de células claras y carcinoma renal papilar.

### 3.- Diagnóstico

Se indicará la realización del estudio genético ante:  $\leq 5$  lesiones papulares en cara o tronco con confirmación histológica de fibrofolliculoma con o sin historia familiar de BHDS; pápulas faciales histológicamente confirmadas como angiofibromas en individuos que no cumplen criterios de TSC o MEN1; tumores renales múltiples y bilaterales con histología cromófora, oncocitoma o híbrido; tumor renal único de histología cromófora, oncocitoma o híbrido en una familia con historia de cáncer renal de cualquier estirpe; neumotórax espontáneo familiar sin antecedentes de hábito tabáquico.

### 4.- Manejo

#### 4.-1.- Tratamiento de las manifestaciones renales

En tumores renales  $< 3$  cm se recomienda vigilancia. Ante tumores renales  $\geq 3$  cm o de rápido crecimiento se indicará una cirugía conservadora de la nefrona o nefrectomía parcial, en función del tamaño y localización del tumor<sup>11</sup>.

#### 4.2.- Cribado de los tumores renales

La resonancia magnética renal anualmente es la técnica de elección para cribar las lesiones renales. Aquellos individuos sin antecedentes familiares de tumor renal y con 2 - 3 resonancias magnéticas renales consecutivas sin objetivar lesiones renales se puede espaciar y realizar una resonancia magnética renal cada 2 años.

## CARCINOMA RENAL PAPILAR HEREDITARIO (HPRC)

El HPRC es un trastorno autosómico dominante caracterizado por la predisposición a desarrollar tumores renales múltiples y bilaterales. Muestra una alta penetrancia.

### 1.- Genética molecular

HPRC ha sido asociado a mutaciones en el gen *MET*, localizado en el brazo largo del cromosoma 7. La señalización de MET controla los programas genéticos que conducen al crecimiento celular, la diferenciación y la regulación de la migración celular.

La mayoría de las mutaciones notificadas se localizan en los exones 16 - 19 del gen *MET* y son alteraciones de secuencia de sentido erróneo.

### 2.- Características clínicas

Los pacientes con HPRC característicamente desarrollan tumores renales múltiples (1 - 40) y bilaterales, de histología papilar tipo 1. Los varones presentan una frecuencia 2,4 veces superior a las mujeres. La edad media del diagnóstico es de 45 años. Presenta potencial metastásico.

No se han identificado manifestaciones extrarrenales en HPRC.

### 3.- Diagnóstico

Se debe considerar el diagnóstico de HPRC en individuos que presentan **múltiples tumores renales bilaterales** con histología papilar tipo 1 y antecedentes familiares de cáncer renal.

### 4.- Manejo

#### 4.1.- Tratamiento de los carcinomas de células renales

Aquellos tumores renales <3 cm serán candidatos a seguimiento. Cuando el diámetro tumoral sea ≥3 cm se indicará una cirugía conservadora de la nefrona o nefrectomía; con intención de mantener la función renal mientras minimizamos el riesgo de diseminación a distancia.

#### 4.2.- Cribado de los tumores renales

Basándose en opiniones de expertos, para la detección de tumores renales se recomienda realizar una tomografía computerizada o resonancia magnética renal con contraste cada 12 meses.

### Resumen

Se ha identificado una predisposición al cáncer renal en varios síndromes de cáncer hereditario con patrón de herencia autosómica dominante.

La enfermedad de Von-Hippel-Lindau se asocia a carcinoma renal de células claras y neoplasias multiorgánicas.

TSC es un trastorno neurocutáneo con afectación multisistémica que predispone al desarrollo de AML renales benignos. Tan sólo un 5% de los pacientes desarrollarán carcinoma renal de células claras.

PGL / PCC se caracteriza por la aparición de paragangliomas y/o feocromocitomas y carcinoma renal de células claras a una edad temprana.

Las características clínicas del BHDS incluyen: manifestaciones cutáneas manifestaciones pulmonares y un mayor riesgo de cáncer renal de diversas estirpes, histológicas, más frecuentemente tumores renales oncocíticos híbridos y cromóforos.

HLRCC es una genodermatosis que predispone a leiomiomas cutáneos, leiomiomas uterinos y cáncer renal con histología papilar tipo 2 altamente agresivo.

El HPRC se caracteriza por la predisposición a desarrollar tumores renales múltiples y bilaterales, con histología papilar tipo 1.

# CÁNCER DE PRÓSTATA HEREDITARIO

## 1.- Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es el más común en varones y constituye la segunda causa de mortalidad. Uno de cada 6 varones será diagnosticado de cáncer de próstata a lo largo de su vida. La estimación mundial de casos en el año 2015 fue de 1.600.000 nuevos casos y 366.000 muertes<sup>12</sup>. En España según datos de SEOM la estimación de nuevos casos en 2015 fue de 33370 nuevos casos con una mortalidad estimada en 2014 de 5855 casos.

## 2.- Factores de riesgo

**Edad:** Se sabe que el riesgo de CaP aumenta con la edad y más del 80% de los casos se diagnostican en pacientes de 65 años (edad media de presentación) o por encima.

**Raza u origen étnico:** los varones de origen afroamericano tienen un mayor riesgo (2 - 3 veces superior frente a caucásicos, hispanos o asiáticos) de desarrollar CaP que además suele presentarse a edades más tempranas y con un mayor perfil de agresividad. Parte de este aumento de riesgo se debe a factores ambientales (dieta, sobrepeso) y parte a que comparten ciertos polimorfismos implicados en una mayor predisposición a la enfermedad.

**Hábitos alimentarios:** parece que la obesidad aumenta el riesgo de padecer la enfermedad. En cuanto a diferentes agentes de la dieta los datos son controvertidos

**Historia familiar:** se estima que hasta un 8% de los cánceres de próstata están causados por factores heredables que confieren mayor riesgo<sup>13</sup>. Estudios familiares revelan que aquellos varones con un familiar de primer grado afecto de CaP multiplican por dos el riesgo de padecer la enfermedad (RR 3.1 si es hermano y 2.4 si es el padre). Además, el riesgo se incrementa a medida que aumenta el número de parientes afectados en la familia y si el diagnóstico ha tenido lugar a edades tempranas. Por otra parte, en familias con alta predisposición al cáncer de mama y ovario el RR de cáncer de próstata se duplica, y si existen afectos de cáncer de próstata y mama/ovario el RR es 5.8.

## 3.- Bases genéticas del cáncer de próstata hereditario

El cáncer de próstata tiene un fuerte componente genético. Sin embargo, hoy en día se conocen pocos genes específicos que impacten de manera notoria en el desarrollo de la enfermedad. La alta incidencia del cáncer de próstata, unido a la baja frecuencia de los síndromes hereditarios conocidos y los complejos patrones de herencia convierten en un reto establecer la relación causal genética en las familias con predisposición al cáncer de próstata.

Entre los factores heredables que contribuyen al riesgo genético debemos destacar:

Polimorfismos o variantes más comunes (SNPs): Presentes en 1 - 5% en la población, se hallan en la región codificante o reguladora de un gen pudiendo alterar la función del mismo directa o indirectamente. A diferencia de las mutaciones, estas variantes confieren un modesto aumento del riesgo de padecer cáncer.

Mutaciones o variantes deletéreas poco frecuentes que conllevan la interrupción del funcionamiento de un gen conocido como es el caso de BRCA2, cuya mutación es poco común en la población general, pero se asocia a un alto riesgo de padecer cáncer de próstata a lo largo de la vida debido a su alta penetrancia.



### 3.1.- Estudios familiares. Polimorfismos asociados

Estudios GWAS identifican hasta 100 SNPs asociados con CaP en población europea y no europea. Aunque esos SNPs han sido validados externamente confirmándose el incremento de riesgo que confieren, ningún locus ha sido universalmente identificado para justificar un test genético que modifique las recomendaciones de screening. Mayor riesgo en pacientes que tienen múltiples alelos de riesgo en conjunción con la historia familiar (RR 4.5-10)<sup>14</sup>.

### 3.2.- Impacto de genes específicos asociados con CaP

Diferentes estudios asocian un incremento del riesgo de CaP en varones portadores de mutación en genes de susceptibilidad bien identificados. La mayoría de estos genes están implicados en la vía reparadora de DNA.

Un estudio publicado recientemente analiza en una cohorte de 692 pacientes con cáncer de próstata metastásico el estatus mutacional de 20 genes implicados en la vía reparadora del DNA e identifica una alta incidencia de mutaciones en línea germinal en varios de los genes testados que incluyen BRCA1, BRCA2, CHEK2, RAD51, RAD51D y PALB2. La tasa global de mutación detectada es 11.8%<sup>15</sup>, comparado con la tasa observada en cáncer de próstata localizado (4.6%) y en pacientes sin cáncer (2.7%).

En la tabla 4 se resumen los principales genes de susceptibilidad que confieren un mayor riesgo de CaP:

**BRCA:** En cuanto a las mutaciones en BRCA, *BRCA2* se asocia con un mayor riesgo de padecer CaP frente a *BRCA1* y una mayor probabilidad de desarrollo de CaP a edades tempranas ( $\leq 55$  años). Por otra parte, se ha observado una mayor frecuencia de Gleason elevado ( $\geq 8$ ) así como estadios más avanzados en pacientes portadores de mutación en *BRCA1/2* comparado con los CaP esporádicos<sup>16</sup>. La mutación en *BRCA2* en línea germinal se ha identificado como un factor predictor independiente de metástasis y peor supervivencia cáncer específica<sup>17</sup>.

**MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PSM2*):** las mutaciones en estos genes son responsables del síndrome de Lynch que se conlleva mayor riesgo de cáncer colorrectal no polipósico y se asocia a otros tumores (endometrio, ovario, vías urinarias...). En un metanálisis de 23 estudios el RR estimado de CaP en portadores de mutación en estos genes es superior a 3.67 (IC95% 2.32-6.67)<sup>18</sup>. A pesar de todo, hoy por hoy, no se conoce bien el rol que tienen estos genes en la tumorigénesis del CaP, se postula un evento somático adicional que contribuye al desarrollo del cáncer.

**CHEK2:** gen que codifica para una proteína quinasa que juega un papel en la regulación de la proteína p53 en el tumor y en la reparación del DNA. Alteraciones en este gen se han asociado con el síndrome de Li-Fraumeni *TP53* wild-type. Mutaciones germinales de *CHEK2* se asocian a un mayor riesgo sobre todo de cáncer de mama, pero recientemente se ha observado también un incremento del riesgo de cáncer de colon, tiroides, riñón y próstata<sup>19</sup>. Una revisión sistemática y metanálisis de 8 estudios de mutaciones frecuentes en *CHEK2* reveló que la *mutación 1100delC* confiere un RR de 3.3 para CaP, mientras que la *mutación 1157T* aumenta el RR a 1.8<sup>20</sup>.

**ATM:** mutaciones que ocasionan pérdida de este gen en homocigosis causan el síndrome de ataxia-telangiectasia. Estos individuos, además de sufrir un proceso sistémico neurodegenerativo, tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, colorrectal, gástrico y páncreas. Varios estudios recientemente revelan una mayor asociación de mutaciones en

este gen con cáncer de próstata, con un RR de 6.3 (IC95% 3.2-11.3,  $p < 0.001$ ).

**BRIP1 (BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1)** tiene un papel en la reparación del daño del DNA de doble cadena. Un estudio de caso-control identificó una mutación truncadora en familias con CaP de inicio precoz<sup>21</sup>. La implicación de este gen en el aumento de riesgo de desarrollar la enfermedad necesita aun validación.

**NBN (NBS1):** gen que codifica para la proteína Nibrina que forma parte del complejo reparador del daño de doble cadena de DNA. Recientemente se ha descrito como gen de susceptibilidad al CaP, especialmente la variante c657del5 que es más prevalente en pacientes con historia familiar frente a tumores esporádicos. Confiere un riesgo de CaP 2.5 veces superior en varones no seleccionados y 4.3 veces superior en varones con historia familiar<sup>22</sup>.

**PALB2:** se ha descrito en una serie de familias finlandesas la mutación recurrente c1592delT que aumenta la susceptibilidad al cáncer de mama y segrega en familias con cáncer de próstata<sup>23</sup>.

**HOXB13 (Homeobox B13)** es un gen supresor tumoral implicado en el desarrollo embrionario y en la regulación de los genes implicados en la respuesta androgénica. Se ha descrito como gen de susceptibilidad al cáncer de próstata, pero no se conoce el mecanismo por el que conduce a la enfermedad. Mutaciones en este gen son más frecuentes en CaP de inicio precoz. Por otra parte, se ha observado una alta penetrancia del gen con un 60% de individuos que desarrollan la enfermedad a los 80 años. Una mutación específica, G84E en línea germinal aumenta el riesgo de CaP con OR 3.2-7.9. La frecuencia de portadores de esta mutación en varones sanos con historia familiar varía entre 0.6 y 6.25<sup>24</sup>.

#### 4.- Criterios de sospecha de CaP hereditario

Desgraciadamente, hoy en día no hay consenso ni uniformidad en las guías que definen el CaP hereditario.

El grupo de Johns Hopkins propone los siguientes criterios:

- Tres o más familiares de primer grado con CaP
- Tres generaciones sucesivas con CaP
- Dos familiares con CaP diagnosticados antes de los 55 años<sup>25</sup>.

Tabla 4: Genes de susceptibilidad al CaP

Gen	Locus	OR o RR CaP	Otros tumores Asociados
BRCA1	17q21	RR 1.82-3.75	Mama, ovario, colon, pancreas
BRCA2	13q12.3	RR 2.5-4.65 Edad precoz RR 7.8-23	Mama, ovario, pancreas, melanoma
CHEK2	22q12.1	OR 1.8-3.29	Mama, ovario, colon, tiroides
ATM	11q22.3	OR 2.1	Mama
NBN	8q21	OR 2.5-4.3	Mama, ovario, melanoma, leucemia
BRIP1	17q22.2	OR 2.4 IC95% (0.25-23.4)	Mama, ovario
HOXB13	17q21.2	OR 3.25-7.9	
MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	3p21.3, 2p21, 2p16, 7p22.2	RR 2.11-3.67	Sd Lynch

Adaptada de Zhen et al<sup>26</sup>

Según el Colegio Americano de Genética Medica deben ser referidas a una Unidad de cáncer hereditario para test genético las familias que cumplan al menos uno de los siguientes criterios<sup>27</sup>:

- Tres o más familiares de primer grado con CaP
- Dos o más familiares de primer grado con CaP diagnosticados antes de los 55 años
- CaP Gleason  $\geq 7$  e historia familiar de al menos dos individuos con Ca mama, ovario o páncreas.

Otros criterios más recientes usados para recomendar test genético para BRCA1 y 2 según las guías NCCN incluyen la evaluación de individuos con al menos uno de estos criterios<sup>28</sup>:

- Historia de CaP Gleason  $\geq 7$  independientemente de la edad y  $\geq 1$  pariente con Ca mama diagnosticado  $\leq 50$  a y/o cáncer de ovario
- CaP Gleason  $\geq 7$  diagnosticado a cualquier edad
- Historia personal de CaP metastásico.

Otros criterios propuestos en las Reuniones de Consenso de San Gallen y Philadelphia en 2017:

- Al menos dos individuos de la familia con CaP en la misma línea parental
- Un familiar con CaP fallecido antes de los 60 años
- Un familiar diagnosticado de CaP por debajo de los 55 años
- Historia personal de CaP diagnosticado por debajo de 55 años y un familiar con CaP diagnosticado a cualquier edad.

## 5.- Implicaciones para screening

Los familiares de individuos afectos deben comenzar el cribado antes de lo recomendado para la población general:

ASCO recomienda que los varones portadores de mutaciones comiencen despistaje antes de los 50 años

Las guías NCCN recomiendan iniciar el screening a los 40 años.

Si es posible, se debe ofrecer la posibilidad de incluir estos pacientes en ensayos clínicos orientados a la detección precoz de la enfermedad.

El Estudio IMPACT evaluó el papel del screening mediante PSA en portadores de mutación en *BRCA*. Se incluyeron 1520 varones portadores de mutación en *BRCA1* o *BRCA2*, se incluyeron también 959 controles testados como negativos para la mutación. La mediana de edad para varones incluidos era de 54 años. Se realizaban PSA periódicos y a partir de  $PSA \geq 3$  se referían para considerar la opción de biopsia prostática. En el screening basal 199 varones (8%) fueron referidos para biopsia y se detectó CaP en 59 casos (2.4 % de la cohorte) de los cuales un 75% eran de riesgo intermedio o alto. El VPP fue mayor para portadores de mutación en *BRCA2*, frente a controles (48 vs 33%) y también para portadores de mutación en *BRCA1* (37 vs 23%)<sup>29</sup>.

En una revisión reciente se propone la siguiente estrategia de screening para varones portadores de mutación germinal en *BRCA1/2*<sup>30</sup>:

PSA basal (ng/ml) y exploración urológica mediante tacto rectal (TR) comenzando a los 40 años o 5 años antes de la edad de diagnóstico del familiar de primero o segundo grado afecto más joven o con cáncer de próstata metastásico, lo que primero acontezca.

Si TR anormal, se sugerirá la realización de biopsia prostática independientemente del nivel de PSA

Si TR normal, seguir recomendaciones según se describe en la siguiente tabla, dependiendo de la edad y el nivel de PSA.

	Edad $\leq 49$	Edad 50-59	Edad 60-69	
Repetir PSA y TR anualmente	<0.75	<1	<1.5	PSA
Considerar biopsia y/o imagen (RNM). Repetir PSA y TR anualmente.	0.75-1.5	1-2	1.5-2.5	
Sugerir biopsia con/sin RNM	>1.5	>2	>2.5	

De cara a las recomendaciones es importante conocer que no todos los genes implicados en la vía reparadora del ADN y no todas las mutaciones detectadas confieren el mismo riesgo de desarrollar CaP. Los datos más maduros que se conocen implican a portadores

de mutación en *BRCA2* en cuanto al riesgo acumulado de desarrollar la enfermedad y sus implicaciones en una peor evolución de esta.

## 6.- Implicaciones terapéuticas

En los pacientes con cáncer de próstata la identificación de alteraciones de la vía reparadora del DNA supone una oportunidad terapéutica con los inhibidores de PARP (iPARP) que han demostrado actividad en esta población de pacientes. En un estudio fase II se evaluó la actividad de Olaparib en 50 pacientes con cáncer de próstata resistente a castración metastásico (CPRCm) muy pretratados (todos habían recibido al menos Docetaxel, prácticamente todos habían recibido Abiraterona o Enzalutamida y más de la mitad habían recibido también cabazitaxel), la tasa de respuestas fue del 33%, la mayoría duraderas. Se analizó mediante NGS la presencia de alteraciones en genes reparadores relacionados con las vías BRCA, ATM, Anemia de Fanconi y CHEK2, encontrándose mutaciones o deleciones también en un 33%, de este último grupo con alteraciones genéticas, un 88% respondió a Olaparib. En base a estos buenos resultados, la FDA ha aprobado recientemente Olaparib para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a castración metastásico (CPRCm) en pacientes con mutación en *BRCA / ATM* después del tratamiento con docetaxel y abiraterona o enzalutamida. Las principales líneas de investigación van dirigidas a la integración de varios agentes iPARP en distintos escenarios clínicos de la enfermedad ya sea en monoterapia o en combinación. En CPRCm se están llevando a cabo dos estudios fase III con Olaparib (PROFOUND) y Rucaparib (TRITON3) frente a tratamientos estándar en población seleccionada que presenta deficiencias en la vía de recombinación homóloga. Los expertos en CaP abogan por la determinación de rutina para descartar mutaciones somáticas o germinales en estos genes de la vía reparadora del DNA y dadas las implicaciones que esto tiene, referir a estos pacientes a una Unidad de Consejo Genético.

## RESUMEN

El CaP tiene un fuerte componente genético.

Una historia familiar de CaP, así como una edad temprana de aparición, deben hacernos sospechar un CaP hereditario.

Varios genes de susceptibilidad específicos conocidos contribuyen al aumento del riesgo de desarrollar CaP. Se han descrito también numerosos polimorfismos que en combinación podrían contribuir a un incremento de riesgo.

Se estima que entre el 8 y el 12% de los pacientes con cáncer de próstata avanzado son portadores de una mutación en línea germinal en un gen supresor tumoral bien caracterizado.

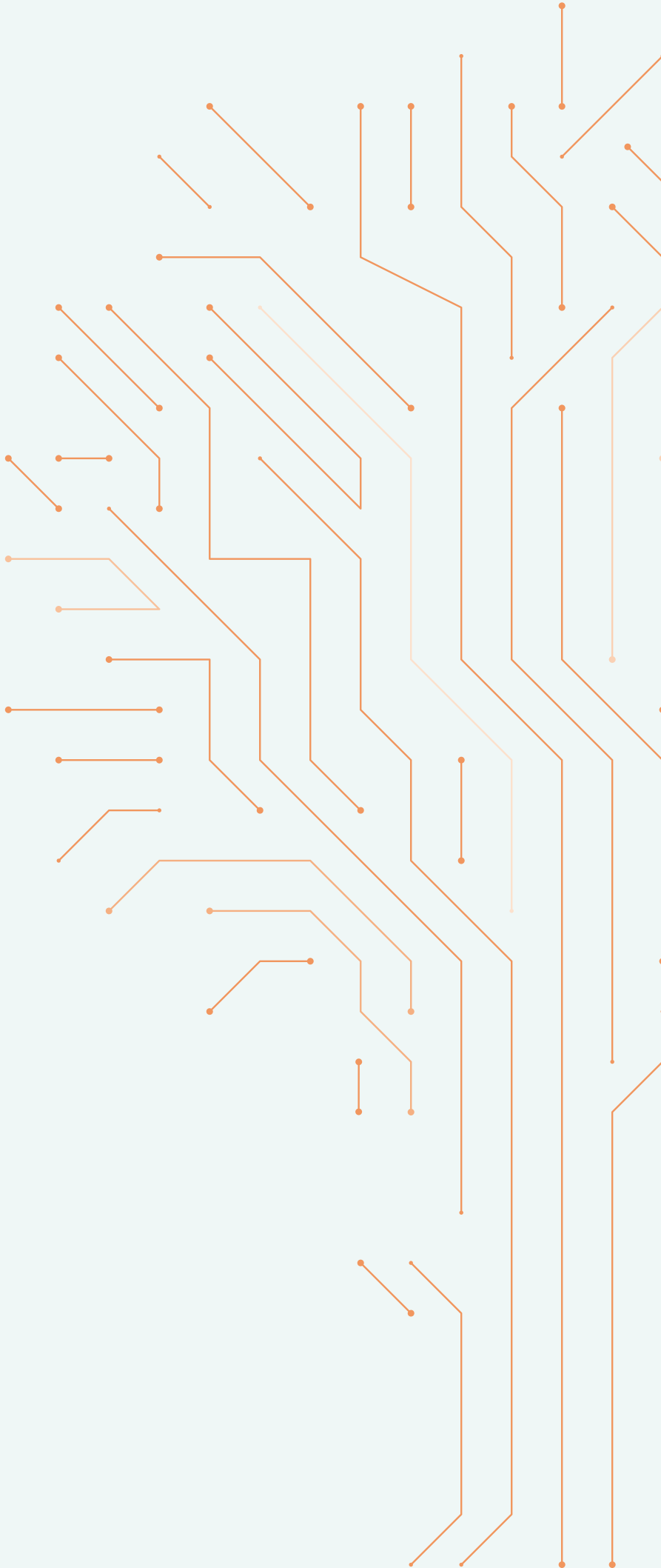
Se deben recomendar estrategias de screening específicas a los varones portadores de mutación germinal en genes implicados en la vía reparadora de DNA para despistaje de CaP.

Nuevos agentes terapéuticos han demostrado eficacia y están siendo investigados en los pacientes con CPRCm que presentan mutación en genes de la vía reparadora de DNA (fundamentalmente *BRCA* y *ATM*).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, van den Ouweland AM, Majoor-Krakauer DF, Lolkema MP et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat.* 2010;31:521-37.
2. Kwon T, Jeong IG, Pak S, You D, Song C, Hong JH et al. Renal tumor size is an independent prognostic factor for overall survival in von Hippel-Lindau disease. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140:1171-7.
3. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:617-23.
4. Toro JR, Nickerson ML, Wei MH, Warren MB, Glenn GM, Turner ML et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet.* 2003;73:95-106.
5. Wei MH, Toure O, Glenn GM et al. Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Med Genet.* 2006 Jan;43(1):18-27. Epub 2005 Jun 3.
6. Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S, Breuning MH, Simon MEH, van Spaendonck KY et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin Genet.* 2011;79:49-59.
7. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915-42.
8. Northrup H, Krueger DA., International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;2013;49:243-54.
9. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. 2013a;49:255-65.
10. Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB, Glenn GM, Toro JR, Merino MJ et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Hum Genet.* 2005;76:1023-33.
11. Pavlovich CP, Grubb RL 3rd, Hurley K, Glenn GM, Toro J, Schmidt LS et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Urol.* 2005;173:1482-6.
12. Global burden of disease cancer collaboration, Iltzmaurice C, Allen C et al. Global, Regional and National Cancer Incidence, Mortality, Years of life lost, 1990 to 2015 *JAMA* 2017; 3:524.
13. Verhage BAJ, Baffoe-Bonnie AB, Baglietto L, et al. Autosomal dominant inheritance of prostate cancer: a confirmatory study. *Urology.* 2001;57:97-101.
14. Zheng SL, Sun J, Wiklund F, et al. Cumulative association of 5 genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:910- 919.

15. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:443-453.
16. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31:1748-1757.
17. Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer*. 2014; 110:1663-1672.
18. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:437-449.
19. Naslund-Koch C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for CHEK2\*1100delC heterozygotes estimated from the Copenhagen General Population Study. *J Clin Oncol*. 2016;34:1208-1216.
20. Wang Y, Dai B, Ye D. CHEK2 mutation and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:15708-15715.
21. Kote-Jarai Z, Jugurnauth S, Mulholland S, et al. A recurrent truncating germline mutation in the BRIP1/FANCD1 gene and susceptibility to prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009;100:426-430.
22. Cybulski C, Wokolorczyk D, Kluzniak W, et al. An inherited NBN mutation is associated with poor prognosis prostate cancer. *Br J Cancer*. 2013;108:461-468.
23. Erkkö H, Xia B, Nikkilä J, et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature* 2007; 446:316.
24. Handorf E, Crumpler N, Gross L, Giri VN. Prevalence of the HOXB13G84E mutation among unaffected men with a family history of prostate cancer. *J Genet Couns*. 2014;23:371-376.
25. Bova GS, Partin AW, Isaacs SD, et al. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *J Urol*. 1998;160:660-663.
26. Zhen JT, Syed J, Nguyen KA et al. Genetic Testing for Hereditary Prostate Cancer: Current Status and Limitations. *Cancer* 2018; Aug 1;124(15):3105-3117.
27. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*. 2015;17:70-87.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian (Version 1.2018). Fort Washington, PA: NCCN; 2018.
29. Bancroft EK, Page EC, Castro E et al. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. *European Urology* 2014; Volume 66, Issue 3, 489-499.
30. Cheng HH, Pritchard CC, Montgomery B, Lin DW, Nelson PS. Prostate Cancer Screening in a new era of genetics. *Clinical Genitourinary Cancer* 2017; Vol 15, issue 6, 625-8





# SÍNDROMES HEREDITARIOS EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

## **Dra. Julia Balaguer Guill**

Médico Adjunto Unidad de Oncología Pediátrica. Grupo de investigación del cáncer. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.  
E-mail: [balaguer\\_jul@gva.es](mailto:balaguer_jul@gva.es)

## **Dr. Feliciano Ramos Fuentes**

Catedrático vinculado de Pediatría. Unidad de Genética Clínica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV2, Zaragoza.  
E-mail: [framos@unizar.es](mailto:framos@unizar.es)

## **INTRODUCCIÓN**

La incidencia de cáncer infantil en España es de 1 nuevo caso por cada 6.500 niños menores de 15 años, es decir, alrededor de 1.100 casos nuevos por año entre 0 - 14 años, y aproximadamente 450 casos de adolescentes entre 15 - 19 años. Todo ello representa un 1 - 2% del total de cáncer en todas las edades, siendo la primera causa de muerte infantil por enfermedad.

Los grupos diagnósticos más frecuentes en España son: leucemias, tumores del sistema nervioso central y linfomas (tabla 1).

**Tabla 1. Incidencia registrada de cáncer infantil (0 - 14 años) en España por grupos diagnósticos entre 2000 - 2016<sup>1</sup>**

Tipo de cáncer	%
Leucemias	29,6
Tumores de SNC	22,8
Linfomas	12,9
Neuroblastoma	8,4
Sarcomas	5,9
Tumores óseos	5,6
Tumores renales	5,0
Tumores de células germinales	3,3
Retinoblastoma	3,1
Hepatoblastoma	1,3
Otros tumores	2

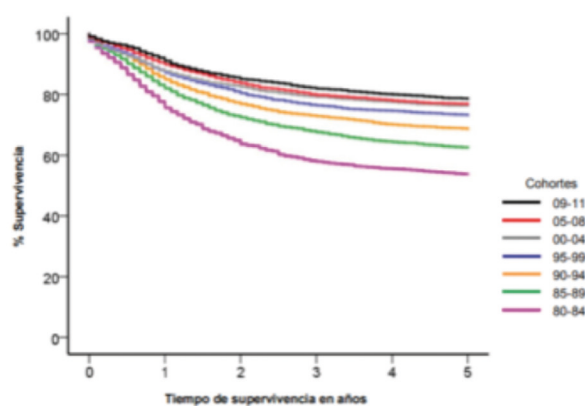


Figura 1: RETI-SEHOP<sup>1</sup>. Supervivencia a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años. 1980-2011.

Algunos tumores infantiles presentan un carácter hereditario, presentándose con otras manifestaciones clínicas en forma de síndromes o a varios tipos tumorales<sup>2</sup>.

En la actualidad hay descritos más de 200 síndromes asociados a susceptibilidad al cáncer, que en su mayor parte se heredan con carácter autosómico dominante.

Así, más del 90% de las leucemias hereditarias se asocian al síndrome de Down. Mientras que la mayoría de los sarcomas óseos y de partes blandas hereditarios se asocian al síndrome de Li-Fraumeni y los tumores del sistema nervioso hereditarios se asocian preferentemente a neurofibromatosis. El retinoblastoma se considera paradigma de tumor hereditario, siendo la penetrancia muy elevada.

La aplicación de las nuevas técnicas de secuenciación genética está permitiendo ampliar el conocimiento sobre la base molecular de los tumores infantiles. Las tecnologías de alto rendimiento, como la secuenciación masiva o la secuenciación de nueva generación (NGS, *next-generation sequencing*), permite secuenciar de forma paralela millones de fragmentos de ADN a un precio cada vez más reducido y en un tiempo mucho menor, por lo que se está replanteando los casos en los que debería realizarse.

En un estudio reciente del Hospital *St. Jude Children's Research*<sup>3</sup> se analizó la frecuencia con la que se presentan las mutaciones de predisposición al cáncer en 1.120 niños o adolescentes con cáncer. Mediante la secuenciación del genoma completo (NGS) se ha encontrado que un 8,5% de los pacientes presentaban mutaciones germinales predisponentes, frente al 1% de mutaciones encontradas en la población control.

En este capítulo nos centraremos en aquellos síndromes tumorales o tumores no sindrómicos que se manifiestan principalmente en edad pediátrica (0 - 14 años) (tabla 2).

**Tabla 2: Principales síndromes de predisposición al cáncer infantil.2**

Síndrome/Tumor/Enfermedad	Gen/es	Tumores asociados
Beckwith-Wiedeman	CDKN1C, NSD1	Wilms, hepatoblastoma, carcinoma adrenal, gonadoblastoma.
Blastoma pleuro-pulmonar	DICER1	BPP, nefroma, rabdomiosarcoma
Poliposis adenomatosa familiar	APC	Cáncer colorectal, osteomas, meduloblastoma
Neuroblastoma familiar	ALK	Neuroblastoma
Paraganglioma-feocromocitoma hereditario	SDHB, SDHD, SDHC, SDHA, VHL, RET, TMEM127	Paraganglioma, feocromocitoma
Retinoblastoma hereditario	RB1	Retinoblastoma, osteosarcomas, sarcomas, tumores SNC, linfomas
Poliposis juvenil	BMPR1A, SMAD4	Cáncer colorectal, tumores gastrointestinales
Li-Fraumeni	P53	Tumores SNC, LLA, LMA
Neoplasia endocrina múltiple I (MEN1)	MEN1	Tumores pancreáticos, adenomas pituitarios, hiperplasia paratiroides
Neoplasia endocrina múltiple II (MEN2)	RET	Carcinoma tiroides, feocromocitoma, hamartoma
Neurofibromatosis 1	NF1	Meningiomas, gliomas, feocromocitoma, LMA
Neurofibromatosis 2	NF2	Gliomas, ependimomas, neurofibromas
Nevus basocelular	PTCH	Carcinoma basocelular, tumores SNC, fibromas ováricos
Noonan	PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS	LMMJ, neuroblastoma, rabdomiosarcoma
Peutz-Jeghers	STK11	Hamartoma, cáncer de páncreas, pulmón, mama, ovario.
Hamartomas	PTEN	Hamartoma, cáncer de mama, ovario...
Predisposición a tumor rabdoide maligno	SMARCB1/INI1	Tumor rabdoide
Von Hippel-Lindau	VHL	Feocromocitoma, hemangioblastoma
Tumor de Wilms	WT1	Tumor de Wilms
Ataxia telangiectasia	ATM	LLA, linfoma
Anemia de Fanconi	FACC	LMA
Bloom	BLM	LLA
Xenoderma pigmentoso	XPA, XPB, XPC	Tumores epiteliales

## TUMORES PEDIÁTRICOS HEREDITARIO

### 1.- Retinoblastoma

El retinoblastoma (OMIM#180200) es la neoplasia ocular más frecuente durante la infancia<sup>4</sup>. Representa del 2,5 al 4% de todos los cánceres pediátricos, siendo el 11% de los tumores durante el primer año de vida. La incidencia global descrita para el mismo oscila entre 1/13.500 - 1/25.000 nacidos vivos.

Se origina en las células fetales de la retina (retinoblastos), que no completan su maduración hasta aproximadamente los 3 años. Es durante este periodo, cuando existe mayor riesgo de eventos oncogénicos. La mayor parte de los casos de retinoblastomas bilaterales se diagnostican en los primeros 12 meses de vida, y la mayoría de los casos unilaterales antes de los 18 meses. Así, en 2/3 de los casos el tumor se diagnostica antes de los 2 años de vida, y en el 95% antes de los 5 años.

Actualmente se recomiendan realizar un estudio genético en todos los casos. Incluso en el retinoblastoma unilateral, puesto que hasta en un 15% de los casos se deben a mutaciones en la línea germinal.

La mayoría de los niños adquieren la primera variante patogénica *de novo* y tan sólo un 15-25% presentan una historia familiar positiva. En general, es posible estimar el riesgo de heredar la predisposición tumoral basándose en el patrón de herencia en la familia.

#### 1.1.- Clínica

El retinoblastoma es un tumor friable, que emerge de los fotorreceptores de la retina extendiéndose hacia la cavidad vítrea como una masa nodular. En ocasiones puede causar un desprendimiento de retina, otras veces puede asociar siembra vítrea.

La edad de presentación se correlaciona con la lateralidad, siendo más precoz los tumores bilaterales (antes del año de edad) mientras que los unilaterales suelen aparecer a los 2 o 3 años de edad. Independientemente de la historia familiar, más del 90% de los casos neonatales son bilaterales al inicio o desarrollarán un retinoblastoma bilateral de forma asincrónica.

El signo de presentación más frecuente es la leucocoria, que en algunos casos es documentada en fotografía. El segundo signo es el estrabismo, que suele correlacionarse con afectación macular. Algunos tumores avanzados localmente pueden asociarse a glaucoma. El enfoque terapéutico va a depender de la extensión de la enfermedad, que se evalúa mediante un sistema de imagen como la RetCam<sup>®</sup> que permite realizar fotografías del fondo de ojo para comparar la evolución. *El éxito del tratamiento depende de un diagnóstico precoz, cuando el tumor es todavía intraocular.* Por ello, es muy importante que el pediatra de atención primaria realice un buen cribado.

En algunos casos los retinoblastomas bilaterales pueden asociarse a un tumor intracraneal, llamado retinoblastoma trilateral, que suele presentarse meses después del diagnóstico del retinoblastoma.

El estadiaje de Reese-Ellsworth (R-E) y la clasificación ABCDe están *aceptadas* como referencia en el tumor intraocular, dividiendo cada uno de los ojos afectados en 5 grupos según el tipo de lesiones, número y localización, así como la presencia o no de siembra vítrea.

## 1.2.- Genética

El retinoblastoma es un tumor de origen genético debido a variantes patogénicas en el gen *RB1*, localizado en el cromosoma 13q14. Se estima que se identifican variantes patogénicas en el gen *RB1* en un 40 - 50% de individuos afectados, generalmente en las formas bilaterales de retinoblastomas, siendo más raras en el unilateral. En el retinoblastoma no hereditario se pueden identificar variantes patogénicas en el gen *RB1* a nivel somático. Es interesante mencionar que el retinoblastoma hereditario puede acompañarse, hasta en un 50% de los casos, de otros tumores<sup>5</sup>, como por ejemplo: tumores intracraneales de tipo neuroblástico, sarcomas, osteosarcomas, cáncer de piel (melanoma), etc.

## 1.3.- Tratamiento

El objetivo del tratamiento del retinoblastoma debe ser curar el tumor y preservar la visión, con los mínimos efectos secundarios a largo plazo. El tratamiento se basa en la enucleación, tratamiento focal, quimioterapia, placas epiesclerales o radioterapia externa.

### 1.3.1.- Eucleación

Indicada en grandes tumores que ocupan toda la cámara vítrea, glaucoma o tumores con afectación de la *cámara anterior*. *Posteriormente, se colocarán implantes oculares para permitir el adecuado crecimiento de la órbita.*

### 1.3.2.- Tratamiento focal

Normalmente combinado con quimioterapia, debido a un efecto sinérgico. Existen varias modalidades: *fotocoagulación con láser argón, crioterapia* y *termoterapia transpupilar*. Cada una es utilizada dependiendo del tipo de tumor y su localización.

### 1.3.3.- Quimioterapia (Sistémica, intra-oftálmica o intravítrea)

La quimioterapia se utiliza como tratamiento citorreductor para consolidar un tratamiento local en los casos que sean susceptibles de tratamiento conservador, especialmente en los tumores bilaterales, asociándose con tratamiento focal concomitante. Y en los casos extraoculares o intraoculares con características histológicas de alto riesgo tras una enucleación inicial.

Entre los agentes más efectivos se encuentran los platinos, etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e ifosfamida.

### 1.3.4.- Radioterapia

El retinoblastoma es un tumor muy radiosensible, pero la radioterapia aumenta el riesgo de segundos tumores; por ello, la tendencia actual es intentar evitarla o retrasarla. Actualmente *sólo se utiliza en casos* de retinoblastoma extraocular o en pacientes en los que la quimioterapia asociada a tratamiento focal fracasa, normalmente por progresión o siembra subretinal o vítrea.

Las placas epiesclerales radioactivas son de interés para consolidación de los tumores localizados, minimizando los efectos secundarios. Existen varios tipos, pero la más usada es la 125-I, consiguiendo un control del tumor en el 85 - 90% de los casos.

## 1.4.- Seguimiento

En los retinoblastomas hereditarios, la susceptibilidad a desarrollar nuevos tumores en la retina no desaparece hasta que ésta no madura totalmente. Por ello es necesario un seguimiento estricto con revisiones oftalmológicas bajo anestesia con RetCam®. También se deben vigilar los probables efectos secundarios derivados de la quimioterapia administrada, como la pérdida de audición relacionada con la administración de carboplatino.

Existe riesgo de presentar nuevos tumores malignos primarios (osteosarcomas, sarcomas de partes blandas, melanoma y tumores cerebrales) a lo largo de la vida. La incidencia acumulada de los segundos tumores en pacientes con mutaciones germinales del *RB1* aumenta con la radioterapia, llegando a un 40 - 60% a los 50 años. El riesgo se correlaciona con la edad a la que fue irradiado, siendo máximo durante el primer año de vida. El 60 - 70% de los tumores aparecen en el área de la cabeza y cuello, siendo el más común el osteosarcoma, seguido de los tumores de partes blandas.

Por último, es muy importante realizar un adecuado asesoramiento genético a estos pacientes y sus familiares con riesgo<sup>6</sup>.

## 2.- Tumor de Wilms

El tumor de Wilms o nefroblastoma es el tumor abdominal más frecuente en la infancia, representando el 95% de los tumores renales<sup>7</sup>.

La edad media al diagnóstico es de 3 años. El signo más frecuente es el hallazgo de una masa abdominal asintomática en una revisión de rutina. En ocasiones puede asociar hipertensión arterial o hematuria.

El tumor de Wilms se asocia con alteraciones congénitas graves, frecuentemente de tipo urogenital, pero también con aniridia, retraso mental o hemihipertrofia. El tumor de Wilms puede presentarse en síndromes más complejos como el síndrome de Beckwith-Wiedemann (hemihipertrofia, macroglosia, onfalocela, visceromegalias, hipoglucemia neonatal), el síndrome de Denys-Drash (malformaciones genitourinarias, disgenesia gonadal, síndrome nefrótico), el síndrome de Perlman (macrosomía, rasgos dismórficos, hiperinsulinismo, hamartomas renales), o el complejo WAGR (acrónimo anglosajón que incluye tumor de Wilms, Aniridia esporádica, Retraso intelectual y malformaciones Genitourinarias).

En general, el tumor de Wilms afecta a 1/10.000 niños, especialmente menores de 5 años. En el complejo WAGR el tumor aparece en el 45% de los casos y pueden ser manifestarse después de los 5 años. Los niños afectados que todavía no han desarrollado un tumor de Wilms deben ser revisados periódicamente (*exploración física y ecografía abdominal*), al menos hasta los 6 años.

La aniridia puede ser de origen esporádico o familiar (1/3 de los pacientes presentan síndrome WAGR). Todos ellos deben ser controlados evolutivamente, debido al elevado riesgo de presentar un tumor de Wilms.

### 2.1.- Genética

El tumor de Wilms es un tumor de origen embrionario que se inicia a partir de restos nefrogénicos que persisten en el feto más allá del séptimo mes de gestación, pero que suelen desaparecer espontáneamente en la primera infancia.

La gran mayoría de los tumores de Wilms son esporádicos y tan solo un 1 - 2% son hereditarios y aparecen generalmente en un contexto de cuadros clínicos más complejos.

Un 20% de los pacientes presentan variantes patogénicas en el gen *WT1* (*Wilms Tumor 1*), un gen supresor tumoral. Se encuentra en la región cromosómica 11p13, también asociada al complejo WARG<sup>8</sup>. El gen *WT1* tiene una penetrancia incompleta y una expresividad clínica variable. Existen otros genes asociados al tumor de Wilms, como el gen *WT2*.

### 3.- Síndrome de predisposición rabdoide

Los tumores rabdoides (MRT - *Malignant Rhabdoid Tumor*) fueron inicialmente descritos como una variante rabiomiosarcomatosa con mal pronóstico del tumor de Wilms. Pronto se pusieron de manifiesto las diferencias morfológicas, inmunohistoquímicas y biológicas de estos dos tumores. Además de su localización renal, los tumores rabdoides han sido descritos en otras localizaciones como fosa posterior cerebral<sup>9</sup>.

Generalmente se desarrollan antes de los 2 años, y tienen un pronóstico extremadamente malo. Afortunadamente, la incidencia de estos tumores es muy baja, estimándose en un 2% de los tumores renales o de los meduloblastomas / PNET infantiles; lo que representa tasas de 0,13 - 0,14 por millón de individuos en edad pediátrica.

### 4.- Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2)

Las mutaciones del oncogen *RET* causan 3 síndromes autosómicos dominantes:

- **MEN 2A** (MIM #171400) incluyen carcinoma medular de tiroides (CMT), hiperparatiroidismo y feocromocitoma.
- **MEN 2B** (MIM #152300) presentan CMT y feocromocitoma, así como alteraciones del desarrollo. El 50% no presentan antecedentes familiares.
- **Carcinoma medular de tiroides familiar** (CMTF): (MIM#155240) presentan CMT únicamente. En el 12% de las familias no se detecta ninguna variante patogénica del gen *RET*.

Se recomienda realizar una tiroidectomía profiláctica en todos los portadores de mutaciones del gen *RET*: antes de los 5 años en el MEN 2A, antes de los 6 meses de vida en el MEN 2B, y más tardíamente para los CMTF. Posteriormente se instaurará una vigilancia bioquímica para detectar la posible aparición de un feocromocitoma o hiperparatiroidismo.

#### 4.1.- Genética

El síndrome MEN2 se debe a la presencia de variantes patogénicas germinales en heterocigosis en el gen *RET*. Se hereda de forma autosómica dominante. El diagnóstico clínico debe confirmarse con la secuenciación del gen *RET*, bien de los exones 10, 11, 13 - 16, donde se acumulan la mayoría de dichas variantes, o del gen completo. También es posible la realización de un panel de genes que permita realizar un diagnóstico diferencial con patologías afines (*MEN1*, *VHL*, *SDH(A-F)*, *THEM127*, *NF1* o *MAX*). A día de hoy, en el gen *RET* no se han identificado grandes deleciones o duplicaciones intragénicas<sup>10</sup>.

### 5.- Otros síndromes hereditarios asociados con tumores infantiles<sup>11,12</sup>

Los niños diagnosticados de síndrome de Down presentan un riesgo 10 - 20 veces superior a la población general de desarrollar leucemia. En el síndrome de Down también es más

frecuente la leucemia megacariocítica (LMA-M7). Durante las primeras semanas de vida también pueden presentar un trastorno mieloproliferativo transitorio (“leucemia transitoria”), con un alto porcentaje de remisión espontánea.

Las disgenesias gonadales, como el síndrome de Turner, se asocian con un mayor riesgo de tumores gonadales.

La neurofibromatosis (tipo 1 y 2), la esclerosis tuberosa y el síndrome de Li-Fraumeni predisponen al desarrollo de tumores cerebrales. Aunque menos de un 10% de los niños con tumores del SNC tienen de una enfermedad genética. Dichas enfermedades son hereditarias y presentan un tipo de herencia autosómica dominante.

El síndrome de cáncer de colon hereditario no polipósico y la poliposis adenomatosa familiar predisponen al cáncer colorrectal.

Los síndromes de inestabilidad cromosómica como la anemia de Fanconi, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom o el xeroderma pigmentoso se asocian a leucemias, linfomas y otros tumores sólidos. La mayoría se heredan de forma autosómica recesiva, con un riesgo de transmisión a los descendientes del 25% en parejas portadoras.

Existen varios síndromes de inmunodeficiencia hereditarios ligados al cromosoma X (Wiskott-Aldrich, agammaglobulinemia de Bruton o la inmunodeficiencia combinada severa) asociados con una elevada frecuencia a neoplasias hematológicas.

Los genes y tumores asociados a este grupo de patologías están incluidos en la tabla 2.

## RESUMEN

La incidencia del cáncer infantil en España es de 155,5 casos nuevos anuales por millón de niños/as de 0 - 14 años. Sigue siendo la primera causa de mortalidad infantil, tras los accidentes.

Los tumores más frecuentes son: leucemias (30%); tumores de sistema nervioso central (22%) y linfomas (13%).

Se estima que aproximadamente un 10% de los cánceres pediátricos son hereditarios. Aunque algunas series han demostrado que este porcentaje podría ser mayor.

La mayoría de estos tumores hereditarios corresponden a retinoblastomas, seguidos de leucemias asociadas al síndrome de Down y otros síndromes de predisposición genética como el síndrome de Li-Fraumeni, tumor de Wilms o neurofibromatosis.

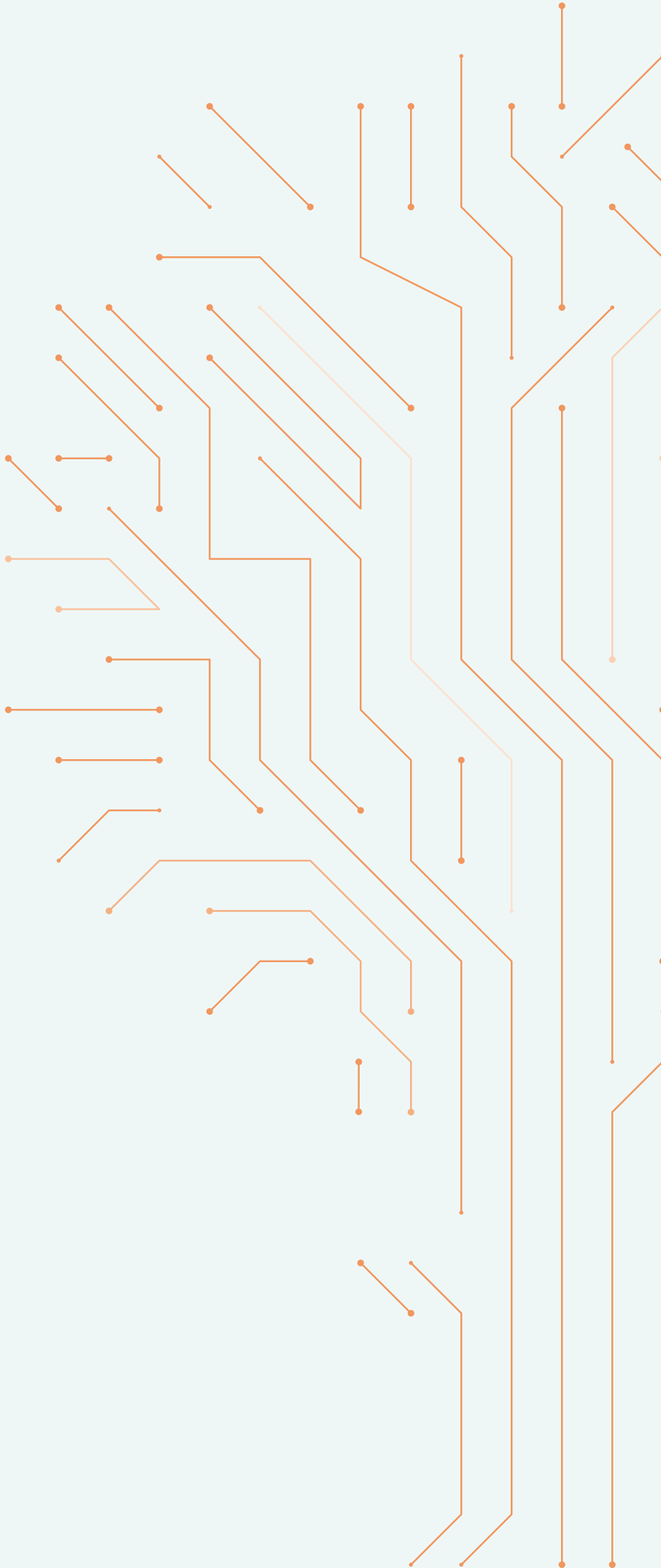
El conocimiento actual de las bases hereditarias de estos tipos de cáncer infantil ha permitido el desarrollo de protocolos clínicos de cribado que incluyen los estudios genómicos, lo que permitirá aplicar tratamientos más personalizados, así como realizar un seguimiento individualizado en aquellos sujetos susceptibles en los que se ha identificado una variante patogénica en alguno de los genes involucrados. En consecuencia, la posibilidad de un diagnóstico presintomático puede suponer la aplicación de un tratamiento más conservador en fases precoces, y un mejor pronóstico a largo plazo.

El estudio genético en el paciente y en su familia nos permite realizar un asesoramiento genético adecuado, considerando la posibilidad de diagnóstico pre-implantacional en los casos que estén indicados.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Fernández-Delgado R, Barreda Reines MS, et al. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2017. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2018 (Edición Preliminar, CD-Rom).
2. Segura Ginard J, Roma Castanyer J. Bases genéticas y herencia en el cáncer infantil. En: Madero L, eds. Hematología y oncología pediátricas. Madrid: Ergon, 2015; 271-276.
3. Zhang J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Nov. Doi: 10.1056/NEJMoa1508054.
4. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier FL, et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Aug 27; 1:1-22.
5. Shinohara, E. T., DeWees, T. & Perkins, S. M. Subsequent malignancies and their effect on survival in patients with retinoblastoma. *Pediatr. Blood Cancer* 2014; 61:116-119.
6. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL; Guideline Development Group, American College of Medical Genetics and Genomics Professional Practice and Guidelines Committee and National Society of Genetic Counselors Practice Guidelines Committee. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*. 2015 Jan;17(1):70-87. doi: 10.1038/gim.2014.147.
7. Illade L, Hernandez-Marques C, Cormenzana M, Lassaletta Á, Andiñón Catalán M, Ruano D, et al. Tumor de Wilms: revisión de nuestra experiencia en los últimos 15 años. *An Pediatr (Barc)*. 2018 Mar; 88(3):140-149.
8. Dumoucel S1, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, Parisot P, Brisse H, Philippe-Chomette P, et al. Malformations, genetic abnormalities, and Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Jan;61(1):140-144.
9. Nemes K, Bens S, Bourdeaut F, Hasselblatt M, Kool M, Johann P, et al. Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2017 Dec 7.
10. Lodish M. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Front Horm Res*. 2013; 41:16-29.
11. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, et al. Childhood cancer predisposition syndromes—A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A*. 2017 Apr;173(4):1017-1037.
12. Jongmans MC, Loeffen JL, Waanders E, Hoogerbrugge PM, Ligtenberg MJ, Kuiper RP, et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet*. 2016 Mar;59(3):116-25.



# SINDROME DE LI-FRAUMENI

## Dra. Elena Aguirre Ortega

Sección SEOM Cáncer Hereditario. Servicio de Oncología médica. Adjunto facultativo de área. Hospital Quirón Salud. Zaragoza.  
E-mail: [elenaaguirreortega@yahoo.es](mailto:elenaaguirreortega@yahoo.es)

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Li-Fraumeni (LFS; OMIM # 151623) es un síndrome raro de predisposición al cáncer de herencia autosómico dominante, que se caracteriza por producir un incremento de riesgo de múltiples neoplasias, de desarrollo a edades tempranas (incluso en la infancia) y que está producido por una mutación germinal en el gen *TP53*<sup>1</sup>.

El gen *TP53* (17p13.1, OMIM 191170) es un gen supresor de tumores con un papel crucial en el ciclo celular motivo por el que se ha llamado “guardián del genoma”. De hecho, la mutación somática de *TP53* es la alteración genética más frecuente en los tumores (42% en la cohorte Pan-Cancer). La proteína p53 es un factor de transcripción expresado constitutivamente en la mayoría de los tipos de células y tejidos encargado de proteger la célula contra diferentes factores de estrés.

Los tumores a los que predispone el síndrome abarcan un amplio espectro de neoplasias e incluyen tumores cerebrales, carcinoma adrenocortical, una amplia gama de sarcomas de partes blandas y tumores óseos, neoplasias malignas hematológicas, cáncer de mama y otros tipos de cáncer como piel, tracto gastrointestinal, riñón, tiroides y neuroblastoma.

## HISTORIA DEL SÍNDROME

El síndrome fue descrito inicialmente en 1969 por los epidemiólogos Frederick Li y Joseph Fraumeni Jr<sup>2</sup> en base a su observación de un espectro único de cánceres en cuatro familias en las que los casos índices presentaban rhabdomyosarcoma.

La definición original del síndrome se estableció en 1988 como resultado de un análisis de 24 familias que presentan un patrón de herencia autosómico dominante de transmisión de neoplasias como sarcomas de partes blandas (SPB), cáncer de mama (CM), tumores del sistema nervioso central (SNC), leucemias y tumores adrenocorticales (ACC) antes de los 45 años. No fue hasta 1990 cuando se identificó la mutación de *TP53* como la única causa de LFS. Hasta entonces se había objetivado por análisis de pedigríes que se trataba de un síndrome de predisposición autosómico dominante de elevada penetrancia. La identificación del gen responsable fue difícil por tres motivos: 1) Se trata de un síndrome raro con alta mortalidad de los afectados; 2) La heterogeneidad fenotípica hizo difícil la selección clínica de probandos; 3) No existía alteración cromosómica específica que permitiera identificar ningún tipo de marcador.

## CRITERIOS CLÍNICOS

La definición clásica<sup>3</sup> del síndrome (Criterios de Li-Fraumeni clásicos) requiere de la presencia de un individuo con sarcoma y al menos dos familiares más diagnosticados de cáncer antes de los 45 años (TABLA 1). Se estima que tanto la especificidad como el valor predictivo positivo de estos criterios es alto (>60%) aunque la sensibilidad es relativamente baja (estimada del 40%) por lo que muchas familias que no cumplían los criterios quedaban excluidas del estudio.

Esto hizo que Birch<sup>4</sup> y Eeles<sup>5</sup> describieran los criterios de Li-Fraumeni-like para tratar de seleccionar para estudio familias que no cumplían los criterios clásicos, pero sobre las que persistía una alta sospecha de LFS. La probabilidad de identificar mutación en individuos que cumplen estos criterios está entre el 20 y el 40% (TABLA 1).

La identificación de mutaciones en línea germinal en pacientes que no cumplían los criterios de la definición original llevó a la propuesta de nuevos criterios, denominados criterios de Chompret<sup>6</sup> (y posteriormente Chompret actualizados para incluir el cribado de pacientes con tumores raros), para describir cuatro situaciones clínicas diferentes con una alta probabilidad de ser causadas por una mutación en *TP53* subyacente y en la que el asesoramiento genético y el estudio posterior del gen también deberían considerarse. La sensibilidad de los criterios de Chompret para la identificación de portadores es alta (entre el 82 y el 92%) pero con especificidad de alrededor del 50%.

**Tabla 1: Criterios clínicos para el estudio de LFS**

<b>Criterios clásicos (Deben cumplirse todos)</b>	Probando con sarcoma < de los 45 años Un familiar de primer grado con cáncer de cualquier tipo < 45 años Un familiar de primer/segundo grado con cualquier cáncer < 45 años, o un sarcoma a cualquier edad
<b>Criterios Li-Fraumeni-like (Deben cumplirse todos)</b>	Probando con cáncer infantil, sarcoma, tumor cerebral o ACC <45 años Un familiar de primer/segundo grado con cáncer del espectro LFS (sarcoma, CM, tumor cerebral, ACC o leucemia) a cualquier edad Un familiar de primer/segundo grado con cualquier cáncer <60 años
<b>Criterios de Chompret (deben cumplirse cualquiera de ellos)</b>	Probando con tumor del espectro LFS < 46 años y al menos un familiar de primer/segundo grado con tumor del espectro (excepto CM si el probando fue CM) < 56 años o con tumores múltiples Probando con múltiples tumores malignos (excepto dos CM), de los cuales al menos dos son del espectro de LFS < 46 años Probando con ACC, carcinoma de plexo coroideo o rhabdomyosarcoma subtipo anaplásico embrionario CM <31 años

ACC: Carcinoma adrenocortical; LFS: síndrome Li-Fraumeni; CM: cáncer de mama;

## GENÉTICA

El gen *TP53* está situado en el brazo corto del cromosoma 17 (región 17q13.1) y contiene 11 exones ubicados en un dominio cromosómico de 20Kb. La región codificante la abarcan los exones 2-11 con un dominio central de unión al ADN (Exones 4 al 8). Dentro de esta región codificante existen 4 dominios altamente conservados en la evolución: Dominios II, III, IV y V. El exón 1 no es codificante y consta de 213 bases con dos sitios de inicio transcripcional.

*TP53* fue designado como el “Guardián del Genoma” por su rol como punto de control celular tras daño al DNA. La proteína TP53 es un factor de transcripción expresado constitutivamente en la mayoría de los tipos de células y tejidos encargado de proteger la célula contra diferentes factores de estrés, interviniendo en el control del ciclo celular, replicación y reparación del DNA, mantenimiento de la estabilidad genómica, activación de la apoptosis, y participando en la respuesta celular a agentes externos lesivos. Se ha demostrado su rol crucial en la supresión tumoral y de hecho es uno de los genes supresores que con más frecuencia están mutados en tumores humanos.

La mayor parte de las variantes patogénicas son tipo missense<sup>7</sup> (>70%). Otro tipo de mutaciones tipo sin sentido (nonsense), de cambio del marco de lectura (frameshift), afectando a lugares de corte y empalme (splicing) o bien pequeñas deleciones se observan en una proporción inferior. Se han descrito puntos calientes (“hotspots”) mutacionales en los codones 133, 175, 213, 220, 245, 248 273, 282 y 337, la mayor parte de ellos (88%) entre los exones 5-8 (dominio central de unión al DNA).

La mayor parte de las mutaciones (95%) pueden detectarse por secuenciación directa, siendo una minoría de las mutaciones, como ya se ha comentado, deleciones o duplicaciones que precisen distintas técnicas. Se han descrito mutaciones de novo<sup>8</sup> en una proporción alta de familias (alrededor del 25%).

Existen varias bases de datos con información fiable del significado de las variantes en *TP53*, como por ejemplo la “p53 Mutation in human Cancer” (<http://p53.free.fr/>), y la “IARC database” (<http://p53.iarc.fr>).

Tanto el tipo de mutación como el efecto que produzcan sobre la función de la proteína influyen en la penetrancia de la enfermedad, el tipo de tumor y el riesgo de sucesivas neoplasias. El mayor riesgo de cáncer se asocia con las mutaciones tipo missense en el dominio de unión al ADN (ver correlación genotipo-fenotipo). Se han propuesto también otros modificadores de riesgo genéticos como el polimorfismo MDM2 rs2279744, duplicaciones dentro del intrón 3 de *TP53*, cambios en la longitud del telómero, variantes alélicas en los miRNA que modifican la regulación celular mediada por p53 etc.

Hasta ahora *TP53* es el único gen involucrado en el síndrome, pero hay en marcha numerosos estudios sobre la posibilidad de que otros genes participen y expliquen aquellas familias en las que, cumpliendo los criterios clínicos, no se identifica mutación germinal en *TP53*.

## CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Muchos experimentos in vitro han demostrado que todas las mutaciones en *TP53* no son equivalentes desde un punto de vista funcional. Se ha observado que las mutaciones de cambio de sentido no solo pueden inactivar la transcripción proteica, sino que también puede tener un efecto oncogénico adicional. Esto sugiere que pueda haber una variación fenotípica y de penetrancia dependiendo del tipo de mutación y del efecto de ésta en la función y estructura de la proteína.

En el estudio de Birch<sup>9</sup>, que estudió 34 familias (20 LFS y 14 LFS-like), mostró que aquellas con mutaciones missense situadas en la región de unión del DNA se asociaban con una mayor tasa de cáncer con especial mayor frecuencia de CM y de tumores del SNC comparada con individuos con mutación en otros lugares del gen o con mutaciones truncantes de proteína. En el estudio de Olivier<sup>7</sup> sobre la base de datos de IARC se mostró que aquellos con mutaciones missense fuera de la región de unión del DNA se asocian de forma más frecuente con ACC comparados con aquellos con mutación en el dominio de unión del DNA.

El tipo de mutación también puede influir en la edad de presentación de la neoplasia. En un estudio del grupo de trabajo francés las mutaciones sin sentido se asociaron con una edad al diagnóstico nuevo años más joven (22.3 versus 31.4;  $p=0.004$ ). Este concepto de que diferentes alteraciones germinales en *TP53* confieren un potencial oncogénico variable se ilustra perfectamente en el fenotipo único de los portadores de mutación R337H, que se muestra como mutación fundadora en una zona del Sur de Brasil<sup>10</sup> (ver en apartado de mutaciones fundadoras).

A pesar de la importancia de estos hallazgos existe una gran variabilidad en el tipo tumoral y edades al diagnóstico de las neoplasias dentro de una familia portadora de una misma mutación, por lo que será necesario explorar otros factores modificadores genéticos y epigenéticos que expliquen dicha variabilidad fenotípica.

## PREVALENCIA DE MUTACIONES

La prevalencia real de mutaciones patogénicas en *TP53* en la población general es desconocida si bien se ha estimado entre 1 de cada 5000 y 1 de cada 20.000. González<sup>11</sup> et al estimaron la frecuencia de portadores en población general usando la frecuencia de determinados tipos de cánceres asociados al síndrome (CM < 30 años y ACC) en la población general y la frecuencia de que dicho tumor fuera explicado por una mutación germinal en *TP53*. Dichos autores reportaron una prevalencia estimada de 1 de cada 17.0000 a 1 de cada 23.000.

La prevalencia de mutaciones en cohortes con CM a edad temprana ha sido ampliamente estudiada. En el estudio de McCuaig<sup>12</sup> se estimó que entre el 5-8% de las mujeres con CM antes de los 30 años (y sin mutaciones en línea germinal de *BRCA*) tenían una mutación en *TP53*. Dicha estimación aumentaba si había historia personal o familiar de cánceres asociados al síndrome. En el estudio de González<sup>11</sup> todas las mujeres (N = 5) diagnosticadas con CM antes de los 30 años que tenían al menos un familiar de primer o segundo grado con alguno de los tumores guía del síndrome fueron portadoras de mutación en *TP53*.

Por otra parte, en series de pacientes portadores de mutación diagnosticados por el desarrollo de cánceres a edad temprana, se estimó que entre el 7 y el 20% de los casos eran mutaciones "de novo" apoyando que aquellas pacientes con tumores del espectro Li-

Fraumeni a edad joven podrían ser candidatas a estudio incluso sin historia familiar. De los diversos criterios clínicos que se han propuesto para el estudio de *TP53*, sólo los de Chompret incluirían la posibilidad de identificar mutaciones de novo (TABLA 1).

En los últimos años, debido al aumento en la frecuencia de uso de paneles de secuenciación masiva, varios autores han reportado que las mutaciones de *TP53* podrían ser más comunes y los fenotipos más diversos de lo que inicialmente se sospechaba.

## MUTACIONES FUNDADORAS

En Brasil la mutación en *TP53* (c.1010G> A; p.R337H) está presente en el 0.3% de los individuos de las regiones Sur/Sureste, y se estima que más de 300,000 individuos brasileños tienen LFS. El espectro de tumores a los que predispone es similar a la de otros portadores, pero con algunas singularidades: Los portadores de la mutación fundadora tienen una mayor incidencia de algunos tipos de cánceres (cáncer papilar de tiroides, cáncer renal, adenocarcinoma de pulmón y ACC), la penetrancia de cáncer en adultos jóvenes es menor (15-20% antes de los 30 años versus 50% en portadores de mutaciones clásicas) y los tumores en adultos ocurren en una edad media mayor a los de la población general.

Por la alta frecuencia de esta mutación en el sur de Brasil, varios autores han recomendado que todas las pacientes de la zona con CM antes de los 45 años sean cribadas para dicha variante independientemente de la historia familiar. De hecho, desde 2005 se ha implementado el cribado neonatal en el estado de Paraná a pesar de que el estudio de dicha mutación no cumple todos los criterios de Wilson y Jungner para justificar el cribado a nivel poblacional.

## RIESGO DE CÁNCER. PENETRANCIA

Dentro del LFS se han descrito los tumores clásicamente asociados al síndrome (Tumores centrales o tumores guía) y otros tumores que también forman parte del espectro Li-Fraumeni. En el estudio de González<sup>11</sup>, al menos 1 de los tumores guía fue identificado en al menos un miembro de la familia en el 100% de las familias. Los tumores clásicamente asociados son los sarcomas de partes blandas (SPB) y osteosarcomas (no se ha demostrado que los tumores de Ewing, GIST, desmoides ni angiosarcomas estén asociados al síndrome), tumores cerebrales, el cáncer de mama y el de la glándula suprarrenal. Estos tumores representan el 80% de todos los tumores en estos individuos.

Casi todo el resto de los tumores (alrededor del 15%) lo constituyen un amplio espectro que engloban: cánceres tubo gastrointestinal, pulmón, páncreas, próstata, riñón, testículo, laringe, cabeza y cuello, ovario, tumores hematopoyéticos y melanomas. No se conoce claramente cómo las mutaciones en *TP53* contribuyen al desarrollo de estos tumores puesto que la alta frecuencia en población general puede hacer que su presencia dentro del contexto de LFS sea casual. No obstante, se ha descrito la presentación de dichos tumores en el contexto de mutaciones germinales a edad más joven<sup>7</sup> que en la población general.

Otros tumores (<5%) son aún menos frecuentes, pero altamente asociados al síndrome: tumor de plexos coroideos o rhabdomiomas embrionarios anaplásicos.

Debido a un sesgo de detección es posible que la penetrancia del síndrome esté sobreestimada por lo que son necesarios estudios futuros para proporcionar estimaciones de riesgo de

cáncer más precisas. En la serie del NCI<sup>13</sup> (incluye 286 portadores pertenecientes a 107 familias) la incidencia acumulada de cáncer fue del 50% a los 31 años entre las mujeres y del 50% a los 46 años entre los hombres, y de casi el 100% a los 70 años para toda la cohorte. Entre las mujeres, las tasas de incidencia acumuladas a la edad de 70 años fueron del 54% para CM, 15% para SPB, 6% para tumores cerebrales y 5% para osteosarcoma. Entre los hombres, las tasas de incidencia fueron del 22% para SPB, 19% para tumores cerebrales y 11% para osteosarcoma.

Con el aumento exponencial de estudios de *TP53* realizadas en pacientes con cáncer dentro de paneles de secuenciación masiva, se identifican cada vez con mayor frecuencia mutaciones germinales en pacientes y familias que han desarrollado cáncer únicamente a edad adulta. Esta observación, aunque en verdad llamativa, no nos debe hacer perder la cautela a la hora de asesorar a las familias puesto que se han descrito en estas familias patrones de anticipación genética cuyo mecanismo genético es desconocido.

El riesgo de neoplasia en **niños**<sup>14</sup> es del 19% para niños y del 12% para niñas, con un riesgo global del 15% [0.15 (0.08-0.27)]. Antes de los 10 años los tumores más prevalentes son ACC, los SPB y los cerebrales. Se estima que (para las neoplasias infantiles) hasta el 80% de los rhabdomyosarcoma anaplásicos, el 50% de los ACC, 40% del carcinoma de plexos coroideos, 40% de determinados tipos de leucemia linfoblástica, más del 10% de meduloblastoma, 10% de osteosarcoma y 1% con leucemias linfáticas agudas son producidas por una mutación en línea germinal de *TP53*, a menudo en ausencia de historial familiar.

En **adolescentes** el tumor más frecuente es el sarcoma óseo y después de los 20 años el CM y los tumores del SNC.

El riesgo acumulado de cáncer a los **45 años** es del 41% en varones y del 84% en mujeres. El riesgo acumulado a lo **largo de la vida** se estima del 73% en varones y alcanza prácticamente el 100% en mujeres. La mayor penetrancia en mujeres es a expensas del riesgo de CM: de hecho, se estima que la incidencia acumulada de CM en portadoras podría llegar al 85% a la edad de 60 años (National Cancer Institute Li-Fraumeni síndrome cohort).

Comparado con la población de general, los pacientes con LFS desarrollan los CM, SPB y ACC a una edad inferior, sin embargo, para los sarcomas óseos, la edad de presentación es similar.

El riesgo de segundos y sucesivos tumores es alto. En un estudio con 200 individuos procedentes de 24 familias<sup>1</sup> con LFS se encontró que el 15% de los individuos sufrieron una segunda neoplasia, 4% una tercera y hasta el 2% una cuarta. La probabilidad acumulada de un segundo tumor 30 años después del primario se estima que puede ser cercana al 60% (incluso mayor si el primer tumor se desarrolló en la infancia).

En términos relativos el tumor que supone un mayor riesgo son los tumores óseos (RR 107, 95% CI 49-203), seguido de los tumores del tejido conectivo (RR 61, CI 33-102) y de los tumores cerebrales (RR 35, CI 19-60) siendo el RR de CM del 6.4 (CI 4.3-9,3).



## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS TUMORES DEL ESPECTRO LFS

El CM asociado a LFS parece confinarse a mujeres. El riesgo comienza aproximadamente a los 20 años y continúa hasta la edad adulta, con una edad media de presentación de 33 años<sup>15</sup>. La mayor parte de los CM asociados a LFS exhiben positividad para los receptores hormonales y amplificación de HER2/neu. Son infrecuentes en el síndrome otro tipo de lesiones fibroepiteliales y tumores filoides malignos (TABLA 2).

En conjunto, SPB y osteosarcomas<sup>16</sup> comprenden 25-38% de las neoplasias malignas relacionadas con LFS y son los cánceres más comunes en niños y adolescentes<sup>17</sup>. La prevalencia de SPB varía del 17-27%, mientras que el osteosarcoma tiene una prevalencia ligeramente inferior<sup>15</sup> de 13-16%. El rhabdomyosarcoma a menudo ocurre antes de los 5 años<sup>17</sup> y los osteosarcomas antes de los 30. En la serie más amplia de niños con rhabdomyosarcoma anaplásico no alveolar (15 niños), encontraron que los cinco diagnosticados antes de los 3 años y el 75% de los diagnosticados entre los 3 y los 7, albergaban una mutación germinal en *TP53*. Por lo tanto, los niños con rhabdomyosarcoma anaplásico no alveolar o individuos con osteosarcoma de inicio temprano deberían ser remitidos para cribado de LFS, particularmente si hay un historial familiar de cáncer. Otros tipos de sarcomas como los liposarcomas o leiomyosarcomas son infrecuentes (TABLA 2)

Las neoplasias del SNC<sup>16</sup> representan entre el 9% y el 14% de los tumores asociados al síndrome, siendo el tipo más común el glioblastoma/astrocitoma. También se han reportado meduloblastoma, ependimoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales y carcinomas del plexo coroideo (CPC). La edad de inicio de los tumores del SNC es bifásica con el primer pico en la infancia y un segundo pico<sup>7</sup> a los 16 años. Existe una fuerte relación entre LFS y CPC (100% de probabilidad<sup>10</sup> de identificar mutación en algunas series incluso en ausencia de historia familiar). Entre los niños con meduloblastoma, aquellos con activación aberrante de la vía Sonic Hedgehog son más propensos a albergar mutaciones en la línea germinal *TP53* como aquellos cuyos tumores contienen mutaciones *TP53* somáticas o evidencia de cromotripsis (reordenamientos catastróficos del ADN).

El carcinoma adrenocortical<sup>11</sup> (ACC) se desarrolla en 6-13% de pacientes con LFS con una distribución de edad bimodal que alcanza su máximo antes de los 5 años y nuevamente en la cuarta a quinta décadas de la vida. Estudios en niños con sospecha de ACC esporádico revelan una prevalencia del 30-80% de mutaciones en línea germinal *TP53*. La mutación fundadora brasileña R337H *TP53*, es bien conocida por estar asociada con el desarrollo de ACC en niños brasileños<sup>10</sup>.

Las leucemias, incluida la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la leucemia mieloide aguda (LMA) y el síndrome mielodisplásico (SMD), presentan una prevalencia<sup>10</sup> del 2-4% en portadores siendo el linfoma poco frecuente (2%). Hay escasos datos publicados sobre las características de estos desordenes hematológicos en portadores de LFS; sin embargo, cuando una ALL ocurre en el contexto de LFS, a menudo exhibe un fenotipo hipoploide de células pre-B en el cual las células leucémicas contienen 32-39 cromosomas (TABLA 2).

**Tabla 2: Características de los tumores guía asociados a LFS**

Tumor	Prevalencia	Edad	Fenotipo
ACC	6-13%	Primeros 5 años de vida < 10% son $\geq$ 15 años	Mut somática de ATRX: > estadio y peor pronóstico
CM	27-31%	Premenopausia (mediana 31 años)	CM invasivo, frecuentemente RH+ y HER2 amplificado
CNS (tumor plexos coroideos, meduloblastoma y gliomas)	9-14%	Bifásicos: Primer pico infancia y segundo entre los 20-40 años	Meduloblastomas tipo SHH (Sonic Hedgehog)
SPB (rabdomyosarcoma)	17-27%	< 5 años	No alveolar, rabdomyosarcoma anaplásico y rabdomyosarcoma embrionario
Osteosarcomas	13-16%	< 18 años (mediana 14) Adultos < 55 años	No diferencias con esporádicos
Leucemias	2-4%	Niños y adultos jóvenes (12 años)	Fenotipo hipoploide

ACC: Carcinoma adrenocortical; CM: Cáncer de mama; CNS: tumores sistema nervioso central; SPB: sarcomas de partes blandas

## IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES EN *TP53* POR PANELES DE SECUENCIACIÓN:

La identificación de mutaciones patogénicas de *TP53* en el contexto de paneles de secuenciación masiva en familias que no cumplen criterios clásicos de estudio puede hacer cambiar el modelo de asesoramiento ya que el riesgo a lo largo de la vida puede no ser el mismo que para los identificados a través del formato clásico (sospecha clínica por criterios y estudio dirigido de *TP53*). Cuando se comparan las características de los individuos identificados a través de estudio dirigido y los identificados a través de panel los resultados son llamativos. En el estudio más amplio reportado<sup>18</sup> en la literatura a este respecto, se compararon de forma retrospectiva las manifestaciones fenotípicas de los individuos identificados a través de mutación dirigida (N = 96) versus identificados por panel (N = 126) en un mismo laboratorio. Los individuos testados con panel tuvieron una mediana de edad mayor al primer cáncer que los identificados con estudio dirigido (36 frente a 28 años, P < .001 para mujeres y 40 frente a 15 años, P = 0.004 en hombres). También se observaron diferencias en la mediana de edad al diagnóstico de CM (40 años versus 33 años, p < 0,001). Los autores concluyen que estas diferencias fenotípicas, puede tener implicaciones en el asesoramiento de aquellas familias identificadas por panel, aunque será necesario un seguimiento prospectivo de esta cohorte para conocer exactamente los diferentes riesgos de cáncer.

## IMPLICACIONES MÉDICAS Y MANEJO:

### Consideraciones iniciales

El amplio espectro de neoplasias asociadas al LFS, la edad tan joven en la que se pueden presentar las neoplasias, el alto riesgo de desarrollar múltiples tumores primarios, y la anormal sensibilidad de estos pacientes a las radiaciones ionizantes complican el manejo clínico de las familias. Todos estos aspectos deben tenerse en cuenta en el asesoramiento previo y en el manejo clínico de estas familias. Varios autores han criticado la inclusión del gen *TP53* dentro de los paneles de secuencia masiva por la baja rentabilidad del cribado de neoplasias a las que predispone el síndrome, sin embargo, la identificación de una mutación germinal en *TP53* puede permitir:

- 1) Confirmar a nivel molecular el diagnóstico clínico
- 2) Garantizar un seguimiento adecuado con objeto de evitar retrasos en el diagnóstico de una segunda neoplasia.
- 3) Ofrecer las medidas disponibles de prevención secundaria ajustadas al riesgo
- 4) Evitar estrategias que impliquen irradiación
- 5) Ofrecer la posibilidad del diagnóstico genético prenatal y preimplantacional.

Por las características del LFS es recomendable ofrecer soporte psicológico antes y después de valorar la posibilidad del estudio en línea germinal. Considerando que la mayoría de los tumores que integran el espectro asociado al Síndrome de Li-Fraumeni probablemente no se beneficien de un protocolo de cribado con exploraciones complementarias específicas, sí que parece esencial proponer un protocolo de seguimiento clínico para evitar diagnósticos en estadios avanzados. No obstante, se debe discutir con los pacientes las limitaciones del cribado con respecto al diagnóstico precoz de muchos de los tumores que pueden aparecer formando parte del espectro Li Fraumeni.

### Seguimiento cáncer de mama

La mayor parte del seguimiento en adultos va dirigida principalmente al CM. Se debe considerar y ofrecer a las portadoras de mutación en *TP53* la opción de mastectomía bilateral reductora de riesgo. Teniendo en cuenta que el riesgo de CM se incrementa significativamente después de la segunda década de la vida, la mastectomía bilateral se debería considerar desde los 20 años. La crítica de algunos autores sobre esta medida se fundamenta en dos pilares: De una parte, y a diferencia de lo que ocurre con las portadoras de mutación en *BRCA*, las portadoras de LFS tienen un riesgo menor de CM (22%) aunque a edades inferiores (donde el diagnóstico es a menudo más complejo); y por otra parte estas pacientes están sometidas a un aumento de riesgo de otros tumores difícilmente prevenibles que puede afectar negativamente a su supervivencia de una forma más dramática que el CM. Por estas razones, entre otras, no tenemos evidencia de que la cirugía de riesgo mamaria se asocie a un incremento de supervivencia global en el LFS.

Los protocolos de seguimiento de alto riesgo varían en función de la región geográfica que se explore (por ejemplo, en Reino Unido se recomienda la RMN mamaria desde los 20 a los 49 años quedando a criterio del clínico entre los 50 y los 69 años y no se recomienda la mamografía mientras que en EEUU se recomienda la RNM anual entre los 20 y los 29 años y la mamografía y la RNM anual hasta los 75 años).

## Protocolos generales de seguimiento

En los últimos años, con el objetivo de fomentar la detección precoz de los otros tumores del espectro Li Fraumeni y por tanto reducir la morbi/mortalidad de los tumores a los que predispone el síndrome y de las toxicidades relativas a los tratamientos, se han propuesto algunas guías clínicas<sup>19</sup> para el seguimiento de portadores en Australia, Estados Unidos [National Comprehensive Cancer Network (NCCN)], y Canadá (TABLA 3). Durante un período de 11 años, los investigadores de Toronto, Salt Lake City y Los Ángeles realizaron seguimiento clínico prospectivo<sup>20</sup> acerca de la viabilidad y resultados del cribado de niños y adultos utilizando un protocolo multimodal que se acuñó como "protocolo de Toronto". En los pacientes que decidieron someterse a seguimiento (que incluía una RNM corporal total y cerebral) se demostró que el cumplimiento era mayor al 90%. Se detectaron 40 tumores en 19 de 59 pacientes bajo vigilancia durante un período medio de seguimiento de 32 meses versus 61 tumores en 43 de 49 pacientes que no fueron sometidos a vigilancia. Además, 25 de 40 tumores en el grupo de vigilancia eran de bajo grado o premalignos en el momento de la detección. Es importante destacar que se observó una mayor supervivencia global en individuos sometidos a vigilancia (88.8% versus 59.6% a 5 años). La RNM corporal total tuvo 2 falsos positivos, por lo tanto, aunque dicha prueba comprende un componente crítico de la vigilancia, es importante tener en mente que debe ser utilizada en conjunción con los otros componentes del protocolo de Toronto. Los resultados del resto de pruebas utilizadas en dicho protocolo fueron: dos ACC detectados con ecografía y análisis de sangre específicos en niños <10 años; Ocho lesiones del SNC detectados por RNM craneal (2 carcinomas de plexos coroideos, dos astrocitomas difusos, un glioma de bajo grado, un meningioma, un tumor neuroepitelial disembrionárico y un subependimoma) y 8 tumores diagnosticados por exploración física. La colonoscopia detectó cinco adenomas en cuatro individuos y un adenocarcinoma rectal. Sin embargo, exceptuando los dos casos de ACC en niños, la ecografía abdomino-pélvica no detectó ningún otro tipo de cáncer. Basados en este estudio el panel de expertos recomendó el uso de RNM corporal total anual con categoría 2B en las recomendaciones de seguimiento en las poblaciones en las que esté disponible.

El uso del PET/TC (F18-FDG PET / CT) como herramienta de cribado se ha empleado por dos grupos, ambos demostrando la capacidad de detección de tumores malignos asintomáticos. Sin embargo, debido a que esta tecnología requiere exposición a radiación, hay menos entusiasmo por su uso como una herramienta de detección de cáncer.

En un estudio brasileño, la detección neonatal de la mutación p.R337H seguida de vigilancia en portadores de mutación (examen clínico, analítica con medida de dehidroepiandrosterona / testosterona total / cortisol, ecografía de abdomen) dio muy buenos resultados de cribado en niños (diagnosticó 7/7 ACC en estadios I) pero no ofreció ningún tipo de ventaja para el cribado de neoplasias en adultos.

Como resumen: No existen consensos internacionales sobre el cribado de otros tumores en portadores de mutación en *TP53*. Ante la falta de consenso los datos más utilizados a la hora de ofrecer seguimiento son los recomendados por el grupo de expertos y que se resumen a continuación:

### Resumen cribado y consenso de expertos

En base a recomendaciones de panel de expertos<sup>19</sup> se recomienda que el seguimiento/cribado se ofrezca tanto a individuos portadores de una variante patogénica en *TP53* como a individuos que cumplan criterios clásicos sin una variante identificada.

## ¿Qué pruebas y con qué frecuencia?

El panel de expertos enfatiza la importancia de la anamnesis dirigida y exploración física periódica en el contexto de posibles manifestaciones del LFS (incluidas alteraciones neurológicas que puedan ser secundarias a tumores SNC y estigmas físicos secundarios a alteraciones hormonales en el contexto de ACC).

Como pruebas de cribado se recomienda el uso del protocolo de Toronto con modificaciones (TABLA 3) para todos los pacientes, reconociendo que el conocimiento futuro más detallado de correlación fenotipo-genotipo pueden conllevar cambios en el futuro.

Dado el alto riesgo de ACC en niños, la recomendación es realizar eco abdomino-pélvica cada 3 a 4 meses hasta los 18 años. La analítica de sangre específica (testosterona total, sulfato de dehidroepiandrosterona y androstenediona) se realizará solo en caso de hallazgos o dudas de la ecografía (cada 3-4 meses). Los autores sugieren la omisión de la vigilancia del ACC en adultos, dada su baja incidencia en este grupo de edad.

El riesgo de tumor cerebral de por vida justifica según el panel, la RNM cerebral anual. Si la RNM inicial con gadolinio es normal, las siguientes RNM se pueden realizar sin gadolinio (para minimizar el acúmulo del contraste en los ganglios de la base) excepto si hay algún hallazgo.

Debido al riesgo de sarcomas, el panel recomienda la realización de una RNM corporal total (incluyendo extremidades) de por vida, alternando con ecografía abdomino-pélvica (anual en adultos y cada 3-4 meses en niños).

Con respecto al CM el panel recomienda la autoexploración mensual (desde los 18 años) y exploración clínica semestral desde los 20 años. Se recomienda asociar una RNM mamaria anual (desde los 20 a los 75 años) idealmente alternando con la RNM corporal total. El panel advierte de la necesidad de adelantar dicho cribado (5-10 años) si en las familias hay algún caso de CM antes de los 20-25 años. No se recomienda asociar ni mamografía ni eco mamaria. El panel enfatiza la necesidad de discutir la opción de mastectomía bilateral en portadoras.

Debido al riesgo de cáncer gastrointestinal, se propone la realización de gastroscopia y colonoscopia cada 2 a 5 años (comenzando a los 25 años o 5 años antes de la edad más temprana de inicio en la familia). Con respecto al riesgo de melanoma el panel recomienda visitas dermatológicas anuales desde los 18 años.

El análisis de sangre para el cribado de neoplasias hematopoyéticas no se recomienda puesto que nunca se ha demostrado que el diagnóstico más temprano de este tipo de neoplasias esté asociado a un mejor pronóstico. La única excepción podría ser aquellos pacientes que han recibido tratamientos potencialmente leucemógenos como terapia de una primera neoplasia.

## ¿Cuándo comenzar?, ¿cuándo parar?

El panel reconoce la escasez de datos y por este motivo recomienda que el cribado se realice a lo largo de la vida e iniciar tan pronto como se conoce el estatus de portador. Siempre que sea posible se recomienda que el cribado continúe también incluso tras el diagnóstico de un tumor maligno primario y que dicho seguimiento se integre en el seguimiento específico clínico del cáncer diagnosticado. El panel recomienda hacer estudio directo lo antes posible,

incluso tras el nacimiento, con tal de ofrecer las pruebas de cribado dentro de los primeros meses de vida.

### ¿Debería ajustarse la vigilancia en función del genotipo/fenotipo?

Las correlaciones fenotipo-genotipo pueden ser cada vez más importantes para la vigilancia adaptada al riesgo en pacientes con LFS. El panel es consciente de que existe evidencia de una correlación genotipo-fenotipo, sin embargo, el consenso grupal es que no se realicen ajustes al protocolo de vigilancia basado en el genotipo debido a la falta de predicciones precisas para pacientes individuales. Serán necesarios más estudios funcionales y de modificadores de riesgo para incorporar los datos genotipo-fenotipo a las medidas de cribado.

**Tabla 3: Protocolo de Toronto modificado para niños (hasta 18 años)**

TUMOR	RECOMENDACIÓN
Recomendaciones generales	Exploración física completa cada 3-4 meses, incluida la presión arterial, medidas antropométricas/curva de crecimiento, apariencia Cushingoide, signos de virilización y exploración neurológica completa
Carcinoma Adrenocortical	Ecografía de abdomen y pelvis cada 3-4 meses. Si dudas/hallazgos valorar análisis de sangre cada 3-4 meses: testosterona total, sulfato de dehidroepiandrosterona y androstenediona.
Sistema Nervioso Central	RNM cerebral anual (primera con contraste; a continuación, sin contraste si la RNM previa es normal y no presenta ninguna anomalía nueva)
Sarcomas partes blandas	RNM corporal total anual

RNM: resonancia magnética nuclear

**Tabla 3: Potocolo de Toronto modificado para adultos**

TUMOR	RECOMENDACIÓN
Recomendaciones generales	Exploración física cada 6 meses, incluida exploración neurológica completa Evitar hábito tabáquico
CM	Autoexploración desde 18 años + exploración clínica semestral desde los 20 RNM mamaria bilateral de los 20 a los 75 años Valorar mastectomía bilateral reductora de riesgo
Sistema Nervioso Central	RNM cerebral anual (primera con contraste; luego sin contraste si la RNM previa es normal y no presenta ninguna anomalía nueva, desde 18 años)
SARCOMAS PARTES BLANDAS	RNM corporal total anual (desde los 18 años)
MELANOMA	Ecografía abdominal y pélvica anual (desde 18 años)
TUMORES GASTROINTESTINALES	Exploración dermatológica anual desde los 18 años
	Gastro y colonoscopia cada 2-5 años desde los 25 años

## Tratamiento específico

No existe ningún tipo de tratamiento dirigido ni específico para portadores de mutación en *TP53*.

Se debe tener en cuenta a la hora de planificar un tratamiento para una primera neoplasia que se debería intentar evitar la radioterapia por la probabilidad de segundos tumores radioinducidos. *De este modo* cuando se diagnostique un CM se recomienda que la cirugía inicial sea una mastectomía en lugar de una cirugía conservadora por dos motivos: riesgo de segundas neoplasias alto en la mama conservada y evitar la radioterapia. El riesgo de CM contralateral depende de la edad de presentación del primer tumor, aunque no hay datos fiables reportados en la literatura. Existen datos de series poco extensas respecto al riesgo de otros tumores en el campo de irradiación sobre todo fibrosarcomas en mama, angiosarcomas de la pared torácica y tumores tiroideos.

No hay datos publicados sobre la diferente respuesta a los fármacos quimioterápicos en portadoras de mutación en *TP53* por lo que se recomienda que se utilicen esquemas estándar de tratamientos sistémicos. Como la mayor parte de los CM expresan RH y amplifican HER2, se recomienda la hormonoterapia y tratamiento dirigido anti-HER2 con las mismas indicaciones que en las pacientes con CM no portadoras de mutación. La asociación entre HER2+ y mutaciones en línea germinal de *TP53* requiere más investigación si bien su verificación en estudios prospectivos podría hacer desarrollar estrategias de prevención que incorporaran agentes anti-HER2.

## DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRENATAL Y PREIMPLANTACIONAL:

Existen pocos datos sobre el uso de diagnóstico genético prenatal y preimplantacional en el contexto del LFS. El asesoramiento con respecto a las opciones reproductivas, como el diagnóstico prenatal, diagnóstico genético preimplantacional y la reproducción asistida (donación ovocitos/esperma), está justificado para las parejas que expresen su preocupación por el estado del portador de su futura descendencia. Dicho asesoramiento debe incluir una discusión exhaustiva de los riesgos, beneficios y limitaciones de las opciones reproductivas.

## ASOCIACIONES DE PACIENTES:

Las asociaciones de pacientes pueden ser útiles en el manejo del estrés que suponen estos síndromes. Algunas de ellas además proporcionan información muy útil sobre el síndrome y ofrecen asesoramiento médico. Hay varias asociaciones y grupos de soporte.

<http://www.lfsassociation.org>

<http://www.tp53.co.uk>

En España no existen ninguna asociación específica sobre LFS. Con el LFS está considerada una enfermedad rara, la asociación que podría hacer soporte a estas familias sería la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) ([feder@enfermedades-raras.org](mailto:feder@enfermedades-raras.org) // <http://www.enfermedades-raras.org>).

## IMPACTO PSICOSOCIAL:

Apenas existen datos sobre el impacto psicosocial (tanto para individuos afectados como para familiares) de la detección de mutaciones en *TP53* por lo que es clave la investigación futura en este campo de forma paralela al desarrollo de programas de detección precoz. Tradicionalmente, las familias con LFS tienen un fuerte historial de múltiples tumores lo que acarrea una carga psicológica importante como resultado de múltiples experiencias de dolor y amenazas para el bienestar personal. Muchas familias sometidas a vigilancia creen en el valor de este enfoque para detectar tumores en estadios más iniciales, reportando un aumento del sentido de control y de la seguridad. Sin embargo, el cribado intensivo puede vivirse como una carga para otras familias reportando dichas familias gran ansiedad por lo que el clínico debe asumir que no todos los portadores quieren participar en el cribado. Como en el caso del manejo de pacientes con cualquier síndrome de predisposición al cáncer, las estrategias de detección implican importantes desafíos psicosociales a pacientes y familias. Dichos desafíos se gestionan mejor en el marco de equipos multidisciplinarios de atención, que incluyan médicos, enfermeras, psicólogos y asesores genéticos.

## CONCLUSIONES:

El LFS es un síndrome raro de predisposición al cáncer, pero con gran impacto social y familiar por la presencia de un espectro muy amplio de tumores a edades muy tempranas (incluso en la niñez) y con posibilidad de desarrollar tumores múltiples.

El asesoramiento pretest en el LFS representa el paradigma de la complejidad del asesoramiento en cáncer hereditario; puesto que el probando debe conocer el impacto de dicha información y la escasez de datos sobre la rentabilidad de las pruebas de cribado. Se aconseja encarecidamente que el manejo y el asesoramiento de estas familias sea realizado dentro del marco de unidades especializadas con personal entrenado en el consejo genético. Sin embargo, cuatro puntos clave podrían ayudarnos a la hora del asesoramiento: en primer lugar, el seguimiento de estos individuos con protocolos individualizados dentro de unidades de alto riesgo puede evitar un diagnóstico tardío de posibles tumores metacrónicos. En segundo lugar, la toma de decisiones terapéuticas dentro de estas Unidades puede hacer que se planifiquen mejor los tratamientos oncológicos evitando radiaciones y fármacos genotóxicos. En tercer lugar, estas familias pueden ser correctamente asesoradas para ofrecer la posibilidad de diagnóstico genético preimplantacional, que permitiría en un futuro reducir el impacto del cáncer hereditario en una familia. Para finalizar estas unidades pueden tener acceso a ensayos clínicos de seguimiento con modalidades diferentes a las utilizadas hasta la fecha y bases de datos que permitan una información más exhaustiva futura sobre este síndrome.



## RESUMEN

- Dentro del espectro LFS se engloban: tumores guía (CM, sarcoma de partes blandas y osteosarcomas, tumores cerebrales y carcinoma adrenocortical) y otros tumores (amplio espectro que incluye leucemias, tumores de piel, tracto gastrointestinal, riñón, tiroides y neuroblastoma).
- Se detectan mutaciones germinales en TP53 en el 70% de las familias que cumplen los criterios clásicos de Síndrome de Li-Fraumeni, en el 20-40% de las familias con criterios de Li-Fraumeni-like y en alrededor del 25% de familias con criterios de Chompret.
- La penetrancia del síndrome es muy alta, alcanzando el 73% en varones y casi el 100% en mujeres. Estas diferencias se explican principalmente por el riesgo de CM.
- Dado que el manejo clínico es complejo, se aconseja que estas familias sean seguidas en centros especializados. Estos centros deben estar involucrados en aspectos no solo clínicos sino también de tipo psicosocial, social y de calidad de vida asociados al síndrome.
- Las estrategias de manejo para los portadores de mutación incluyen:
  - 1 Evitar estrategias terapéuticas o diagnósticas que impliquen irradiación u otros agentes que causen lesiones en el DNA.
  - 2 Ofrecer seguimiento clínico estandarizado para el diagnóstico precoz de las neoplasias asociadas al síndrome
  - 3 Advertir a los portadores sobre signos y/o síntomas de tumores secundarios

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF, Jr., Li FP. Multiple primary cancers in families with LiFraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90:606-611.
2. Li FP, Fraumeni JF, Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med.* 1969; 71:747-752.
3. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 1988;48: 5358-5362.
4. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994; 54:1298-130
5. Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv.*1995;25:101-124
6. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet.* 2001; 38:43-47
7. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, et al. LiFraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res* 2003;63: 6643-50
8. Chompret A, Brugieres L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichay F, Abel A, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer* 2000;82: 1932-7
9. Birch JM, Blair V, Kelsey AM, Evans DG, Harris M, Tricker KJ & Varley, JM. Cancer phenotype correlates with constitutional TP53 genotype in families with the Li-Fraumeni syndrome. *Oncogene* 1998, 17, 1061-1068
10. Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figueiredo BC, DeLacerda L, Sandrini F, Pianovsky MD, Sampaio G & Sandrini R. Adrenocortical tumors in children. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000;33: 1225-123
11. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009;27: 1250-1256
12. McCuaig JM, Armel SR, Novokmet A, Ginsburg OM, Demsky R, Narod SA et al. Routine TP53 testing for breast cancer under age 30: ready for prime time? *Fam Cancer* 2012, 11(4):607-613
13. Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 2016; 122:3673-81.
14. Correa H. Li-Fraumeni Syndrome. *J Pediatr Genet* 2016;5: 84-88
15. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33, 2345-2352
16. Valdez J, Nichols K and Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *British Journal of Haematology* 2017; 176: 539-552.

17. Ognjanovic, S., Olivier, M., Bergemann, T.L. & Hainaut, P. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer* 2012;118: 1387–1396
18. Rana HQ, Gelman R, LaDuca H, McFarland R, Dalton E, Thompson J et al. Differences in TP53 Mutation Carrier Phenotypes Emerge From Panel-Based Testing. *J Natl Cancer Inst.* 2018 [Epub ahead of print]
19. Kratz C, Achatz MI, Brugieres L, Frebourg T, Garber J, Greer M, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res* 2017; 23: e38-e45.
20. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2016;17: 1295–305.



## MÓDULO IV

---

# NUEVAS PERSPECTIVAS EN CÁNCER HEREDITARIO.

# GENES DE PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER COMO DIANAS TERAPÉUTICAS

## **Dra. Neda Stjepanovic Djurasinovic**

Genética Clínica del Càncer.  
Servicio de Oncología Médica. Hospital  
Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.  
E-mail: [nstjepanovic@vhio.net](mailto:nstjepanovic@vhio.net)

## **Dra. Judith Balmaña Gelpi**

Genética Clínica del Càncer.  
Servicio de Oncología Médica. Hospital  
Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.  
E-mail: [jbalmana@vhio.net](mailto:jbalmana@vhio.net)

## **1. INTRODUCCIÓN**

Los conocimientos de la biología molecular y la carcinogénesis en los síndromes de cáncer hereditario han avanzado enormemente en la última década. Esto ha llevado a la utilización de terapias dirigidas y optimización de tratamientos en pacientes con síndromes de cáncer hereditario. En este apartado se discutirán las implicaciones terapéuticas en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH) y el síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico (Síndrome de Lynch).

## 2. TUMORES RELACIONADOS CON DEFICIENCIAS DEL SISTEMA DE RECOMBINACION HOMOLOGA

El síndrome CMOH se asocia con alteraciones en genes involucrados en los mecanismos de reparación del ADN celular y estabilidad genómica, como son los genes *BRCA1/2*. Dentro del espectro de tumores relacionados con los genes *BRCA1/2* también se encuentran los tumores de páncreas y de próstata. Los genes *BRCA1/2* contribuyen a la estabilidad genómica mediante la reparación de las roturas de la doble hélice de ADN (double-strand breaks o DSBs, por sus siglas en inglés) gracias al proceso de reparación de alta-fidelidad denominado recombinación homóloga<sup>1,2</sup>. Las alteraciones en dichos genes producen a su vez la acumulación de secuencias de ADN no reparadas con el consecuente favorecimiento de carcinogénesis. Este aspecto explica la elevada sensibilidad a los derivados de platinos y otros agentes quimioterápicos que dañan el ADN en pacientes portadoras de mutaciones de *BRCA1/2*. En este sentido, la utilización de las vías de reparación del ADN como diana terapéutica ha cobrado particular importancia en los últimos años para el tratamiento de las pacientes con mutación en los genes *BRCA1/2*.

Durante los últimos diez años se ha producido el desarrollo clínico de nuevos fármacos denominados inhibidores de PARP, los cuales han demostrado ser eficaces en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama y ovario avanzado y mutaciones en los genes *BRCA1/2*. La inhibición de las proteínas PARP, implicadas en la reparación de las roturas de cadena simple de ADN mediante el proceso denominado "reparación por escisión de bases" (*Base excision repair* o BER, por sus siglas en inglés)<sup>3</sup>, tiene una repercusión especial en células deficientes en recombinación homóloga. En dichos casos, como ocurre en las pacientes con cáncer de mama y ovario asociado a mutaciones de *BRCA1/2*, la inhibición de las proteínas PARP resulta en la acumulación de roturas de la doble hélice de ADN en el momento de la replicación. Asimismo, la inhibición del enzima PARP mantiene atrapada a esta proteína en la cadena simple de ADN y potencia la aparición de roturas de cadena doble durante la fase de replicación. En el caso de una deficiencia en la reparación por recombinación homóloga por mutaciones en los genes *BRCA1/2*, estas roturas de cadena doble únicamente podrían ser reparadas mediante el mecanismo de reparación de baja-fidelidad denominado "unión de extremos no homólogos", conocida por las iniciales NHEJ (del inglés *Non-homologous DNA End Joining*). Por tanto, la inhibición de la proteína PARP en presencia de deficiencias en el sistema de alta-fidelidad de la recombinación homóloga conllevaría a la acumulación de daño celular y finalmente a la muerte celular por apoptosis, concepto denominado "letalidad sintética"<sup>4</sup>.

### 2.1 Inhibidores de PARP en cáncer de ovario

En la actualidad se está llevando a cabo el desarrollo clínico de hasta cinco diferentes inhibidores de PARP, algunos ya aprobados por las agencias regulatorias como tratamiento de cáncer de ovario y de mama.

#### OLAPARIB

En el año 2014, olaparib fue aprobado por las agencias americana (FDA) y europea del medicamento (EMA) para pacientes con cáncer de ovario asociado a mutaciones de *BRCA1/2* en dos diferentes contextos. En Estados Unidos, olaparib fue aprobado como tratamiento

para pacientes con cáncer de ovario asociado a mutaciones germinales de *BRCA1/2* que hubieran progresado a al menos tres regímenes de quimioterapia previos, independiente de su sensibilidad al platino. Esta aprobación se basaba en los datos del “estudio 42” en el que el tratamiento con olaparib en 193 pacientes con cáncer de ovario asociado a mutaciones de *BRCA1/2* (137 pacientes con más de 3 líneas previas de quimioterapia) demostró una tasa de respuestas del 34% y una duración media de respuesta de 7,9 meses<sup>5</sup>. La EMA inicialmente aprobó olaparib como tratamiento de mantenimiento, basado en los datos del “estudio 19” en el que pacientes con cáncer de ovario recurrente, platino-sensible asociado a mutaciones germinales o somáticas de *BRCA1/2*, completaban tratamiento de mantenimiento con olaparib o placebo tras responder al tratamiento previo con un régimen de quimioterapia basada en platino. En dicho estudio, el tratamiento con olaparib se asoció a un incremento significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes no portadoras de mutación (de 5,5 a 7,4 meses, HR 0,54; 95% IC [0,34–0,85];  $p < 0,0075$ ) y pacientes portadoras de mutaciones germinales y somáticas (en el tumor) de *BRCA1/2* (de 4,3 a 11,2 meses, HR = 0,18; 95% IC [0,10–0,31];  $p < 0,0001$ ). En la población que recibió olaparib este beneficio se ha traducido en un incremento de la supervivencia global, de 29,8 meses versus 27,8 meses con una HR de 0,73; 95% IC (0,55–0,95)<sup>6</sup>. En el subgrupo de pacientes con mutación se ha observado una tendencia a un beneficio en supervivencia global, pero este beneficio no ha alcanzado la significancia estadística en la actualización de los datos de supervivencia (77% de los eventos confirmados)<sup>6,7</sup>. El estudio SOLO-2 tenía un diseño similar al estudio 19, pero se limitó a las pacientes con mutación germinal en los genes *BRCA1/2*. En este estudio la SLP con olaparib en comparación con placebo fue de 19,1 vs. 5,5 meses (HR 0,3; 95% IC [0,22–0,41];  $p < 0,0001$ )<sup>8</sup>. Basándose en el estudio 19 y el estudio SOLO-2, la FDA y la EMA aprobaron olaparib como tratamiento de mantenimiento para pacientes con recidiva platino sensible a partir de segunda línea de tratamiento y en respuesta parcial o completa a platino, independiente de estatus mutacional de *BRCA1/2*. Los efectos secundarios más característicos de los inhibidores de PARP incluyen fatiga, náusea, vómitos, diarrea y anorexia. También han sido descritos efectos secundarios severos, como toxicidad hematológica, síndromes mielodisplásicos o leucemias mieloides y neumonitis, aunque su frecuencia es menor del 1%.

## RUCAPARIB

Rucaparib es un potente inhibidor de las proteínas PARP1, PARP2 y PARP3, que ha demostrado eficacia en pacientes con cáncer de ovario asociado a mutación germinal en *BRCA1/2* (germinal o tumoral). Rucaparib ha sido aprobado por la FDA (Diciembre 2016) y la EMA (Mayo 2018) con la indicación de tratamiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado y mutación en *BRCA1/2* que han progresado a dos o más líneas de quimioterapia previas<sup>9</sup>. La indicación de rucaparib aprobada por la FDA es independiente del estatus de sensibilidad al platino, mientras que la aprobación de la EMA es para pacientes platino sensibles. La aprobación del fármaco se basó en los resultados de dos estudios clínicos de un solo brazo: Estudio 10 y ARIEL2, que incluyeron 106 pacientes con mutación de *BRCA1/2* y cáncer de ovario que ha progresado a dos líneas de tratamiento<sup>10,11</sup>. El análisis de ambos estudios, demostró una tasa de respuestas del 54% con una duración de respuesta media de 9,2 meses. Además, en la primera parte del estudio ARIEL2, rucaparib demostró un perfil de eficacia diferente según perfil de deficiencia de recombinación homóloga (HRD score) basado en el análisis mutacional del tumor: *BRCA* mutado (germinal o tumoral), *BRCA* wild-type con elevada pérdida de heterocigosidad (*loss of heterozygosity*, LOH high), o *BRCA* wild-type con baja pérdida de heterocigosidad (LOH low). La SLP era de 12,8 meses (95% IC

9,0–14,7) para el subgrupo de *BRCA* mutadas, 5,7 meses (95% IC 5,3–7,6) para el subgrupo LOH high y 5,2 meses (95% IC 3,6–5,5) para el subgrupo de LOH low. SLP era más larga en pacientes *BRCA* mutados (HR 0,27, 95% IC [0,16–0,44],  $p < 0,0001$ ) y LOH high (HR 0,62; IC [0,42–0,90],  $p = 0,011$ ) comparado con el subgrupo de LOH low<sup>11</sup>.

Datos del ARIEL3, estudio fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de rucaparib de mantenimiento después de recaída platino-sensible, demostró una mayor SLP para rucaparib comparado con placebo en los tres análisis primarios de eficacia: *BRCA* mutado (16,6 vs. 5,4 meses; HR: 0,23,  $p < 0,001$ ); HRD-positivo (13,6 vs. 5,4 meses; HR: 0,32,  $p < 0,001$ ) y población con intención a tratar (10,8 vs. 5,4 meses; HR: 0,36,  $p < 0,001$ )<sup>12</sup>. Dados los resultados el estudio ARIEL3, en abril de 2018 la FDA ha aprobado rucaparib como tratamiento de mantenimiento para pacientes con cáncer de ovario recurrente en respuesta parcial o completa a terapia con platinos independientemente del estatus mutacional de *BRCA1/2*. En la Comunidad Europea la aprobación de la indicación de rucaparib en mantenimiento está pendiente. Los efectos secundarios más comunes del rucaparib incluyen astenia grado 1-2 (78%), náuseas (76%), anemia (51%), vómitos (50%) y elevación transitoria de enzimas hepáticas en un 47% (siendo el 13% grado  $\geq 3$ ).

## NIRAPARIB

Niraparib fue el primer inhibidor del PARP en obtener la aprobación de FDA (Marzo 2017) y EMA (Noviembre 2017) como tratamiento de mantenimiento para pacientes con cáncer de ovario epitelial en respuesta parcial o completa a tratamiento basado en platinos independientemente del estatus mutacional de *BRCA1/2* y el estatus de HRD. La aprobación por las agencias reguladoras se basó en resultados del estudio NOVA (ENGOT-OV16), fase III, multinacional, aleatorizado, doble ciego<sup>12</sup>. En el estudio NOVA los pacientes fueron aleatorizadas a dos cohortes, en función del estatus mutacional de *BRCA1/2* en línea germinal y se asignaron con una ratio 2:1 a recibir niraparib o placebo. En la cohorte de *BRCA1/2* mutadas, niraparib en comparación con placebo mejoró la SLP 21,0 vs. 5,5 meses (HR 0,27; 95% IC [0,17–0,4]), mientras que en la cohorte de *BRCA1/2* no mutadas con HRD positiva la SLP media era de 12,9 vs. 3,8 meses (HR 0,38; 95% IC [0,24–0,59]). La SLP global en la cohorte de *BRCA1/2* no mutadas independientemente del estatus de HRD era de 9,3 vs. 3,9 meses (HR 0,45; 95% IC [0,34–0,61]). Los efectos adversos más comunes, que superaban el 10%, eran trombocitopenia (61,3%), anemia y neutropenia. Cabe destacar que un 9% de pacientes experimentaron hipertensión grado 3/4 y un 1% desarrolló un síndrome mielodisplásico.

## VELIPARIB Y TALAZOPARIB

El estudio fase I/II de veliparib en pacientes con mutaciones germinales de *BRCA1/2* y cáncer de ovario resistente o con sensibilidad intermedia al platino estableció como dosis máxima tolerada 300 mg dos veces al día y demostró una tasa de respuestas objetiva del 65%<sup>14</sup>.

Talazoparib, que tiene una habilidad de atrapamiento del PARP superior a otros inhibidores del PARP, demostró una tasa de respuestas objetivas del 42% durante la escalada de dosis<sup>15</sup>. Veliparib y talazoparib continúan en investigación en estudios fase III en cáncer de ovario.



**Tabla 1: Inhibidores de PARP aprobados en Cáncer de Ovario**

Tratamiento	Fecha aprobación	Dosis	Indicación	Estudio
Olaparib	FDA – Diciembre 2014	400mg /12h (capsulas de 50mg)	Mutación gBRCA1/2 ≥3 líneas previas, platino sensible y platino resistente	Estudio 42
Rucaparib	FDA – Diciembre 2016 EMA – Mayo 2018	600mg / 12h (capsulas 200mg, 300mg)	Mutación gBRCA1/2 o sBRCA1/2, ≥2 líneas previas, platino sensible y platino resistente	Estudio 10 ARIEL2
<b>Mantenimiento</b>				
Olaparib	EMA – Diciembre 2014	400mg / 12h (capsulas de 50 mg)	gBRCA1/2 o sBRCA1/2 recidiva platino sensible en respuesta parcial o completa a platino	Estudio 19
Olaparib	FDA – Abril 2017 EMA – Mayo 2018	300mg / 12h (tabletas 150 mg, 100mg)	Recidiva platino sensible en respuesta parcial o completa a platino, independiente de estatus mutacional de BRCA	Estudio 19 SOLO-2
Rucaparib	FDA – Abril 2018	600mg / 12h (cápsulas 200mg, 300mg)	Recidiva platino sensible en respuesta parcial o completa a platino, independiente de estatus mutacional de BRCA	ARIEL3
Niraparib	FDA – Marzo 2017 EMA – Septiembre 2017	300mg / día (capsulas 100mg)	Recidiva platino sensible en respuesta parcial o completa a platino, tumores serosos de alto grado o endometrioides, independiente de BRCA.	NOVA

*gBRCA1/2* – mutación germinal en *BRCA1/2*; *sBRCA1/2* – mutación somática en *BRCA1/2*

## 2.2 Inhibidores de PARP en cáncer de mama

El tratamiento con inhibidores de PARP también está en desarrollo clínico para pacientes con cáncer de mama. Diferentes inhibidores de PARP han sido testados en monoterapia, siendo olaparib el inhibidor de PARP más investigado en pacientes portadoras de *BRCA1/2*.

### OLAPARIB

Los estudios iniciales, fase II de olaparib en pacientes con cáncer de mama y mutación germinal en *BRCA1/2* mostraron una tasa de respuestas objetiva del 41% (95% CI 25-59) con dosis de 400mg dos veces al día y un 22% (95% IC 11-41) en las pacientes tratadas con dosis de 100 mg dos veces al día<sup>16</sup>. En el Estudio 42 también se incluyó una cohorte de 62 pacientes con cáncer de mama portadoras de mutaciones en *BRCA1/2* con un número significativo de tratamientos previos, y la tasa de respuestas de olaparib fue del 13%<sup>5</sup>. Estos resultados, junto con los resultados de inhibidores del PARP en pacientes con mutación en *BRCA1/2* y cáncer de ovario, promovieron la continuación del desarrollo de estas drogas para pacientes con cáncer de mama y mutación en *BRCA1/2*.

En base a estos datos, se diseñó un estudio fase 3 para estudiar el beneficio de olaparib versus una quimioterapia de elección para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo y mutación germinal en *BRCA1/2* (OlympiAD). Este estudio evaluó olaparib en monoterapia (300mg dos veces al día) comparado con quimioterapia estándar en monoterapia (capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina)<sup>17</sup>. Un total de 302 pacientes que habían recibido  $\leq 2$  líneas previas de tratamiento para cáncer de mama avanzado fueron aleatorizadas con una ratio de 2:1. Tras el tiempo medio de seguimiento de 14,5 meses, la SLP fue más larga para olaparib vs. tratamiento estándar (7,0 vs. 4,2 meses; HR 0,58; 95% IC [0.43 – 0.8];  $p < 0.001$ ). La tasa de respuestas en el grupo de olaparib también fue más alta (59,9% vs. 28,8%). En el análisis interino no se objetivaron diferencias en la supervivencia global entre los dos grupos. No se registraron nuevos efectos adversos que no hubieran sido reportados previamente. Náuseas y vómitos de cualquier grado fueron más frecuentes con olaparib que con la quimioterapia estándar (58% vs 35,2% y 29,8% vs. 15,4%, respectivamente). La anemia fue el único evento grado 3/4 observado con olaparib (16,1 % vs. 4,4%). Por lo tanto, olaparib es el primer inhibidor del PARP en demostrar una mayor eficacia y mejor tolerabilidad comparado con quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de mama avanzado y mutaciones en *BRCA1/2*. En enero 2018 ha sido aprobado por la FDA para esta indicación<sup>18</sup>.

La eficacia de olaparib en adyuvancia en mujeres *BRCA1/2* mutadas con cáncer de mama localizado HER2-, está siendo investigada en el estudio fase III OlympiA. Asimismo, el estudio fase II/III PARTNER está evaluando si añadir olaparib al tratamiento neoadyuvante basado en platinos es seguro y si mejora la tasa de respuestas patológicas completas en pacientes con mutación en *BRCA1/2* o con cáncer de mama triple negativo<sup>19</sup>.

Otros inhibidores del PARP también están en desarrollo para cáncer de mama *BRCA1/2* mutado. La tasa de respuestas reportada inicialmente con otros inhibidores de PARP en monoterapia como niraparib<sup>20</sup>, talazoparib<sup>21</sup> y rucaparib<sup>10</sup> en el tratamiento de pacientes portadoras de mutaciones en *BRCA1/2* eran similares a los obtenidos con olaparib, por lo que se iniciaron estudios fase III para comparar la actividad de los distintos inhibidores de PARP vs. quimioterapia estándar en pacientes portadoras de mutaciones en *BRCA1/2*. Mientras, veliparib se está desarrollando en combinación con quimioterapia.

## **NIRAPARIB**

A pesar de los resultados obtenidos en el estudio NOVA con niraparib en cáncer de ovario *BRCA1/2* mutado, este fármaco no ha finalizado su desarrollo en el cáncer de mama *BRCA1/2* mutado. El estudio fase III, BRAVO evaluaba niraparib en comparación con quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de mama HER2- con mutación en *BRCA1/2*. A principios de 2017 el estudio anunció su cierre prematuro después del análisis interino debido al elevado número de abandonos en el brazo control previo a la primera evaluación de enfermedad<sup>22</sup>.

## **RUCAPARIB**

El uso de rucaparib en cáncer de mama metastásico está siendo investigado en el estudio fase II RUBY que evalúa rucaparib en monoterapia (600 mg dos veces al día) en pacientes con cáncer de mama HER2-negativo y mutación somática en los genes *BRCA1/2* o que presenten una firma genómica de alta pérdida de heterocigosidad<sup>23</sup>.

## TALAZOPARIB

El estudio fase II ABRAZO evaluaba talazoparib (1mg al día) en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con mutación en *BRCA1/2* que habían respondido a platino, o que han recibido al menos dos líneas de tratamiento que no contenía platino. Este estudio ha reportado una tasa de respuestas objetiva del 23% en pacientes con mutación en *BRCA1* y 33% en pacientes con mutación en *BRCA2*. En la cohorte de platino previo, la tasa de respuestas fue del 21% y en la cohorte politratada fue del 37%. Como con olaparib, los efectos secundarios más comunes eran anemia (52%), fatiga (45%) y náusea (42%)<sup>24</sup>.

El estudio fase III EMBRACA comparaba talazoparib en monoterapia vs. quimioterapia de elección en pacientes con mutación en *BRCA1/2*. En este estudio la SLP era significativamente más larga en el grupo de talazoparib comparado con grupo control, de 8,6 vs. 5,6 meses respectivamente (HR 0,542;  $p < 0,0001$ ). Asimismo, la tasa de respuestas era significativamente mayor en el grupo de talazoparib, 62,2% vs. 27,2% en el grupo control (OR= 5;  $p < 0,0001$ ), con el perfil de seguridad similar al ya reportado en estudios fase II<sup>25</sup>. Basándose en los resultados del estudio EMBRACA, talazoparib para la indicación de tratamiento de cáncer de mama avanzado en pacientes portadores de mutación en *BRCA1/2*, ha entrado en el proceso de revisión prioritaria por la FDA y la EMA y la resolución se encuentra pendiente.

## VELIPARIB

El estudio fase II de veliparib en monoterapia demostró una SLP de 5.2 meses con respuestas relativas del 14% y 36% para portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* respectivamente<sup>26</sup>. Recientemente se han presentado los resultados del estudio fase II BROCADE, que aleatorizaba las pacientes portadoras de mutación germinal en *BRCA1/2* a recibir la combinación de carboplatino/paclitaxel con veliparib o placebo. La combinación con carboplatino/paclitaxel y veliparib demostró una mejoría en la tasa de respuesta objetiva comparado con carboplatino/paclitaxel y placebo (77,8% vs. 61,3%  $p = 0,027$ ). Sin embargo, no se objetivó mejoría significativa en la SLP, que era de 14,1 meses para el brazo de veliparib vs. 12,3 meses para el brazo de placebo (HR 0,79; 95% IC [0,54-1,16];  $p = 0,231$ ). No hubo diferencias en el perfil de toxicidad entre los dos grupos<sup>27</sup>.

**Tabla 2. Estudios de inhibidores de PARP en cáncer de mama**

Descripción	Fase	Nombre (identificador)
<b>Olaparib</b>		
Vs. Tratamiento estándar de elección para gBRCA1/2 y cáncer de mama HER2-	III	OlympiaAD (NCT02000622)
Tratamiento adyuvante para gBRCA1/2 y cáncer de mama HER2- de alto riesgo	III	OlympiA (NCT02032823)
Tratamiento neoadyuvante en combinación con platino para mujeres gBRCA1/2 o con CMTN	II/III	PARTNER (NCT03150576)
<b>Rucaparib</b>		
Cáncer de mama metastásico gBRCA1/2 o BRCAness	II	RUBY (NCT02505048)
<b>Niraparib</b>		
Vs. Tratamiento estándar de elección para gBRCA1/2 y cáncer de mama HER2-	III	BRAVO (NCT0190592)
Con Pembrolizumab para CMTN y cáncer de ovario	I/II	TOPACIO (NCT02657889)
<b>Veliparib</b>		
Cisplatino +/- Veliparib en CMTN metastásico o cáncer de mama gBRCA1/2	II	NCT02595905
Carboplatino + Paclitaxel +/- Veliparib en cáncer de mama HER2- localmente avanzado irresecable o metastásico gBRCA1/2	III	BROCADE-3 (NCT02163694)
<b>Talazoparib</b>		
Cáncer de mama HER2- metastásico gBRCA1/2 con respuesta previa al platino o tras dos líneas de tratamiento sin platino	II	ABRAZO (NCT02034916)
Vs. Tratamiento estándar de elección para cáncer de mama localmente avanzado o metastásico gBRCA1/2	III	EMBRACA (NCT01945775)
CMTN cáncer de mama triple negativo; gBRCA1/2 – mutación germinal en BRCA1/2		

Paralelamente, y al igual que ocurre en cáncer de ovario, datos iniciales de la combinación de inhibidores de PARP con diferentes regímenes de quimioterapia, como temozolamida, ciplastino, carboplatino, topotecan y ciclofosfamida han sido reportados, y en los que la toxicidad hematológica es uno de los factores limitantes.

La investigación actual en el campo de los inhibidores de PARP se centra principalmente en: 1) testar estrategias de combinación de inhibidores de PARP con otras dianas terapéuticas, como antiangiogénicos, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la vía de PI3K/AKT, otros agentes que dañan el ADN, o inmunoterapias; 2) describir los mecanismos de resistencia a los inhibidores de PARP; 3) identificar pacientes BRCA wild-type que también se podrían beneficiar del tratamiento con inhibidores de PARP.

En este aspecto, diferentes estrategias se han centrado en identificar biomarcadores de deficiencia en recombinación homóloga que predigan sensibilidad a inhibidores de PARP, mediante: análisis genómicos que identifiquen firmas moleculares, o análisis que detecten pérdida de heterocigosidad, la cual se relaciona con deficiencias en recombinación homóloga, independientes de la presencia de mutaciones en *BRCA1/2*. Actualmente, se está testando

si una firma genómica de pérdida de heterocigosidad se asocia a sensibilidad al inhibidor de PARP Rucaparib<sup>23</sup>.

También resultará importante determinar el impacto de deficiencias en otros genes hereditarios e involucrados en los mecanismos de recombinación homóloga, como *ATM*, *CHEK1*, *CHEK2*, *NBN* y *RAD51D*, en la sensibilidad a inhibidores de PARP<sup>28</sup>. En este sentido, hay varios estudios clínicos en marcha para investigar si este grupo de pacientes también puede beneficiarse de estos fármacos.

## 2.3 INHIBIDORES DE PARP EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Actualmente los tratamientos de cáncer de próstata no se rigen por el perfil molecular del tumor, a pesar de que un 90% de pacientes tienen algún tipo de alteración molecular<sup>29</sup>. El análisis germinal de genes de susceptibilidad al cáncer en pacientes con cáncer de próstata metastásico ha revelado que un 11.8% son portadores de mutaciones germinales en genes de reparación de ADN<sup>30</sup>.

### OLAPARIB

El subgrupo de pacientes con mutación en *BRCA1/2* del estudio fase I de olaparib incluyó un paciente con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Dicho paciente tenía una mutación germinal en *BRCA2* y presentó una reducción de nivel de PSA del 50% con olaparib, así como una respuesta mantenida a nivel de las lesiones óseas<sup>31</sup>.

El estudio fase II de olaparib en monoterapia también incluyó pacientes con cáncer de próstata avanzado, junto con pacientes con cáncer de mama, ovario y páncreas, todos portadores de mutación germinal en *BRCA1/2*. Entre los 8 pacientes con cáncer de próstata, (siete con mutaciones en *BRCA2*) con una media de dos líneas de quimioterapia previas, un 50% presentó respuesta (95% CI, 15,7 – 84,3) y un 25% estabilidad de la enfermedad  $\leq 8$  semanas. La media de SLP para estos pacientes era de 7,2 meses y la media de supervivencia global de 18.4 meses<sup>5</sup>.

El estudio fase II TOPARP-A (*The Trial of PARP Inhibition in Prostate Cancer*), analizó el papel de olaparib en 50 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. El objetivo primario del estudio era la evaluación de respuesta clínica que podría corresponder a una respuesta objetivada por RECIST 1.1 o una reducción de nivel de PSA  $\leq 50\%$  o reducción de células tumorales circulantes de  $\leq 5$  a  $< 5$  por 7,5ml durante el tratamiento y que se confirmara tras 4 semanas. La tasa de respuestas fue del 33% (16 de 49 pacientes evaluables) con una media de duración de respuesta de 40 semanas.

El análisis tumoral en la población de estudio identificó mutaciones en los genes de reparación de ADN (*BRCA1/2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2* etc) en 16 de 49 pacientes (33%). En este subgrupo de pacientes con biomarcador positivo, la tasa de respuestas fue del 88% (14 de 16 pacientes) e incluyó los 7 pacientes con pérdida de heterocigosidad de *BRCA2* (4 somáticos y 3 con mutación germinal) y 4 de 5 pacientes con mutación en *ATM*<sup>32</sup>. Estos resultados han llevado a la consideración de olaparib por la FDA como “breakthrough therapy” para tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutaciones en *BRCA1/2* o *ATM* y que hayan recibido tratamiento previo basado en taxanos y al menos un tratamiento hormonal de nueva generación (enzalutamida o abiraterona)<sup>33</sup>.

## RUCAPARIB

La presencia de mutaciones germinales o somáticas en genes involucrados en la recombinación homóloga en pacientes con cáncer de próstata<sup>29</sup>, junto con los datos de actividad antitumoral demostrada con olaparib<sup>32</sup> han llevado al desarrollo de otros inhibidores del PARP en esta población. Los estudios preclínicos de rucaparib han demostrado un potencial citotóxico importante en líneas celulares BRCA2 deficientes y ATM deficientes<sup>34</sup>. Estos datos han llevado a los estudios fase II y III que evalúan la eficacia de rucaparib en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con sistema de recombinación homóloga deficiente. Actualmente están en marcha el estudio TRITON2, un estudio fase II que evalúa rucaparib en monoterapia brazo único (NCT02952534) y TRITON3, un estudio fase III que compara rucaparib en monoterapia con tratamiento de elección (NCT02975934).

## NIRAPARIB

Niraparib además de demostrar actividad en cáncer de ovario, ha tenido resultados prometedores en pacientes con cáncer de próstata. En un estudio fase I de niraparib, 9/21 (43%) pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración tuvieron estabilidad de la enfermedad con una duración media de 254 días. Un paciente obtuvo una reducción de niveles de PSA del 50% y permaneció en el estudio 306 días<sup>20</sup>. Actualmente se encuentra en marcha un estudio clínico fase II de Niraparib en monoterapia en pacientes con cáncer de próstata avanzado (NCT02854436)

En la actualidad, en cáncer de próstata avanzado, se están desarrollando ensayos clínicos que evalúan el papel de inhibidores del PARP en combinación con tratamientos hormonales de nueva generación, tratamientos citotóxicos así como con inmunoterapia.

El cáncer de próstata metastásico resistente a la castración es un área única dentro de las patologías genitourinarias, con indicación creciente de estudios genéticos. Debido a los avances en tratamientos dirigidos guiados por biomarcadores de deficiencia de recombinación homóloga<sup>32</sup> y los progresos en los tratamientos de inmunoterapia en tumores con sistema MMR (MismatchRepair) deficiente<sup>35</sup> se prevé un número creciente de pacientes con cáncer de próstata que se realizarán estudios genéticos tumorales que de forma adicional pueden revelar alteraciones germinales en genes de susceptibilidad al cáncer.

El panel de expertos del Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference en 2017 acordó con un consenso moderado que se deberían realizar estudios genéticos en todos los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Esta indicación podría ganar más fuerza dependiendo de los datos futuros sobre tratamientos dirigidos en pacientes con mutaciones germinales<sup>30,32,36,37</sup>.

## 2.4 Inhibidores de PARP en cancer de páncreas

En el cáncer de páncreas existe un importante componente genético, incluyendo los pacientes con mutaciones germinales en genes de susceptibilidad al cáncer que suponen un 4% de todos los pacientes con cáncer de páncreas<sup>38</sup>. Se estima que un 8% de los cánceres de páncreas tienen alteraciones tumorales en la vía de reparación de ADN, haciéndoles sensibles a tratamientos basados en platinos e inhibidores del PARP<sup>39</sup>.

## OLAPARIB

Olaparib en pacientes con cáncer de páncreas y mutación en *BRCA1/2* ha reportado respuestas positivas tanto en monoterapia como en combinación con gemcitabina<sup>5,40</sup>. El estudio fase II de olaparib en monoterapia para pacientes con mutación germinal en *BRCA1/2* reportó una tasa de respuestas del 21.7% (5/23 pacientes)<sup>5</sup>.

El estudio fase III, POLO, es un estudio multicéntrico que actualmente aleatoriza los pacientes con cáncer de páncreas avanzado y mutación en *BRCA1/2* a tratamiento de mantenimiento con olaparib o placebo tras demostrar estabilidad de la enfermedad tras al menos 16 semanas de tratamiento basado en platino (NCT02184195).

Combinaciones de olaparib con otras terapias citotóxicas no han mostrado un perfil de riesgo/beneficio adecuado. El estudio fase I de olaparib en combinación con irinotecan y cisplatino en 18 pacientes con cáncer de páncreas obtuvo una tasa de respuestas del 23% pero con un perfil de toxicidad hematológica inaceptable y riesgo de síndrome mielodisplásico tras tratamiento prolongado<sup>41</sup>.

## VELIPARIB

Un estudio fase II evaluó la eficacia de veliparib en monoterapia en 16 pacientes con cáncer de páncreas con mutación en genes *BRCA1/2* o *PALB2* tras progresión a una o dos líneas de quimioterapia. El estudio reportó una SLP media de 52 días (12 - 423) y 4 pacientes (25%) permanecieron en el estudio con enfermedad estable  $\leq 4$  meses<sup>42</sup>. Tras demostrar la actividad de veliparib en monoterapia en cáncer de páncreas *BRCA1/2* o *PALB2* mutado, se han iniciado estudios en combinación. El estudio fase IB de veliparib con cisplatino y gemcitabina en cáncer de páncreas incluyó 9 pacientes con mutación en *BRCA1/2* y demostró una tasa de respuestas del 77.8% (7/9 pacientes)<sup>43</sup>. El estudio fase II de cisplatino/gemcitabina con o sin veliparib en pacientes con cáncer de páncreas está en marcha (NCT01585805).

## RUCAPARIB

El estudio RUCAPANC es un estudio fase II que evaluaba la eficacia de rucaparib en 19 pacientes con cáncer de páncreas portadores de mutación en genes *BRCA1/2* (16 con mutación germinal y 3 con mutación somática) que habían progresado a una o dos líneas de quimioterapia. Los resultados mostraron una tasa de respuestas del 16%, con dos pacientes que alcanzaron una respuesta completa (una de ellas confirmada). La tasa de control de enfermedad, que incluye respuestas parciales y estabilidad de enfermedad  $\leq 12$  semanas, fue del 32% (6/19 pacientes) en la cohorte global y del 44% (4/9 pacientes) en el subgrupo que solo había recibido una línea de quimioterapia previa<sup>44</sup>.

Actualmente se encuentra en marcha un estudio fase II que evalúa el papel de rucaparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con mutación en *BRCA1/2* o *PALB2* y cáncer de páncreas que no han progresado a tratamiento basado en platino tras 4 meses de quimioterapia (NCT03140670). Este estudio, junto con el fase III POLO de olaparib vs. placebo en mantenimiento esperan ampliar las opciones de tratamientos y mejorar las SLP de pacientes con cáncer de páncreas avanzado y mutaciones en genes de recombinación homóloga.

### 3. SINDROME DE LYNCH

La ausencia de alguna de las proteínas reparadoras de los desapareamientos del ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) se encuentra en aproximadamente 15-20% de los cánceres de colon esporádicos y en prácticamente todos los cánceres de colon asociados al síndrome de cáncer de colon hereditario no poliposico (síndrome de Lynch), que a su vez comprende el 3-5% de todos los cánceres colorrectales.

El sistema de reparación de los desapareamientos (Mismatch Repair o MMR, con sus siglas en inglés) se encarga de reconocer y reparar los desapareamientos de las bases. La inactivación de los genes MMR lleva a errores en el ADN y por consecuencia a un número más alto de mutaciones, sobre todo en las regiones de secuencias repetidas llamadas microsatélites<sup>45</sup>. La inestabilidad de microsatélites resultante está presente en más del 90% de pacientes con síndrome de Lynch<sup>46</sup>.

Aunque no se ha identificado ningún tratamiento dirigido para corregir el sistema de desapareamientos defectivo, tratamientos con antiinflamatorios no-esteroides se han utilizado en el contexto profiláctico, así como la inmunoterapia en el contexto de enfermedad avanzada.

#### 3.1 Aspirina

El uso de Aspirina<sup>®</sup> está asociado a una reducción de riesgo moderada de cáncer colorrectal<sup>47-49</sup>. El estudio de Aspirina<sup>®</sup> a dosis de 600mg/día y almidón resistente 30mg/día en individuos con síndrome de Lynch (Estudio CAPP2), incluyó 937 individuos con una media de tiempo de seguimiento de 29 meses. No se objetivó que ni la Aspirina<sup>®</sup>, ni el almidón resistente, ni la combinación de los dos, tuviera un efecto en la incidencia de neoplasias en pacientes con síndrome de Lynch<sup>50</sup>. Posteriormente, el estudio CAPP2 analizó el efecto de la Aspirina<sup>®</sup> versus placebo a partir de 2 años de intervención, e identificó una reducción de riesgo de cáncer colorrectal del 60%. El efecto de la Aspirina<sup>®</sup> era evidente después de 5 años tras la aleatorización en aquellos pacientes que completaron por lo menos 2 años de tratamiento con dosis de 600mg/día<sup>51</sup>. Dado que se trata de una dosis elevada de Aspirina<sup>®</sup> que no está exenta de efectos adversos, su uso a estas dosis no está extendido. Actualmente se encuentra en marcha el estudio CAPP3, cuyo objetivo es establecer la dosis óptima de Aspirina<sup>®</sup> en pacientes con síndrome de Lynch y compara las dosis de 600mg, 300mg y 100mg al día.

#### 3.2 Inmunoterapia

Múltiples estudios han demostrado que los tumores con una alta carga mutacional, como son aquellos con el mecanismo de reparación de desapareamientos del ADN defectuoso (MSI-H, dMMR), expresan más neoantígenos que atraen a las células del sistema inmune porque las reconocen como ajenas al organismo. A su vez, estos tumores son más sensibles a los tratamientos de inmunoterapia<sup>52</sup>.

La aprobación de pembrolizumab, un inhibidor de PD-1, para este tipo de tumores en el contexto avanzado se basó en los datos de 149 pacientes con cánceres MSI-H o dMMR incluidos en cinco ensayos clínicos multicéntricos, no controlados de un solo brazo.



Noventa pacientes tenían cáncer colorrectal, y 59 pacientes fueron diagnosticados de uno de los otros 14 tipos de cáncer. Los pacientes recibieron pembrolizumab, 200 mg cada 3 semanas o pembrolizumab, 10 mg/kg cada 2 semanas. El tratamiento continuó hasta que la toxicidad se consideraba inaceptable o progresión de la enfermedad sintomática. Las principales medidas de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta. La ORR fue de 39.6% (95% CI: 31.7, 47.9). En el 78% de las personas que respondieron a pembrolizumab, las respuestas duraron seis meses o más. Hubo 11 respuestas completas y 48 respuestas parciales. La ORR fue similar independientemente de si los pacientes fueron diagnosticados con CCR (36%) o un tipo de cáncer diferente (46% en los otros 14 tipos de cáncer). La identificación del estado tumoral MSI-H o dMMR para la mayoría de los pacientes (135/149) se determinó prospectivamente mediante pruebas del estado de MSI-H o mediante inmunohistoquímica (IHC) para dMMR. Las reacciones adversas más comunes a pembrolizumab incluyeron fatiga, prurito, diarrea, disminución del apetito, erupción cutánea, pirexia, tos, disnea, dolor musculoesquelético, estreñimiento y náuseas. Pembrolizumab también se asocia con efectos secundarios inmunes, que incluyen neumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopatías y nefritis<sup>35</sup>. Estos resultados llevaron a la aprobación de pembrolizumab por la FDA como tratamiento de tumores sólidos avanzados con deficiencia en la vía de MMR como biomarcador, independiente del origen tumoral<sup>53</sup>. Esta fue la primera aprobación de un fármaco basada solamente en la presencia de un biomarcador molecular, independientemente del origen tumoral.

El siguiente fármaco inmunomodulador aprobado en julio del 2017 fue nivolumab en base a los datos del estudio fase II ChekMate-142, que analiza nivolumab en monoterapia o en combinación con otros fármacos en pacientes con cáncer de colon deficientes para MMR o MSI-H que han progresado al tratamiento estándar. Dicha aprobación se basó en la tasa de respuestas del 31% con nivolumab en monoterapia<sup>54</sup>. Otra rama del mismo estudio que analizaba la combinación de nivolumab con ipilimumab mostró una tasa de respuestas global del 55%<sup>55</sup> y llevó a la aprobación de esta combinación por la FDA en julio de 2018.

## REFERENCIAS

1. Moynahan ME, Chiu JW, Koller BH, Jasin M. Brca1 controls homology-directed DNA repair. *Molecular cell*. 1999;4(4):511-8.
2. Moynahan ME, Pierce AJ, Jasin M. BRCA2 is required for homology-directed repair of chromosomal breaks. *Molecular cell*. 2001;7(2):263-72.
3. De Vos M, Schreiber V, Dantzer F. The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: current state of the art. *Biochemical pharmacology*. 2012;84(2):137-46.
4. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(3):193-204.
5. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmana J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):244-50.
6. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):852-61.
7. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1579-89.
8. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a  $BRCA1/2$  mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(9):1274-84.
9. FDA USFDA-. FDA grants accelerated approval to new treatment for advanced ovarian cancer [news release]. December 19, 2016 [Available from: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm533873.htm>].
10. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, Oza AM, LoRusso P, Patel MR, et al. A Phase I-II Study of the Oral PARP Inhibitor Rucaparib in Patients with Germline BRCA1/2-Mutated Ovarian Carcinoma or Other Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):4095-106.
11. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(1):75-87.
12. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1949-61.
13. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(22):2154-64.

14. Coleman RL, Sill MW, Bell-McGuinn K, Aghajanian C, Gray HJ, Tewari KS, et al. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation - An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):386-91.
15. de Bono J, Ramanathan RK, Mina L, Chugh R, Glaspy J, Rafii S, et al. Phase I, Dose-Escalation, Two-Part Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in Patients with Advanced Germline BRCA1/2 Mutations and Selected Sporadic Cancers. *Cancer discovery.* 2017;7(6):620-9.
16. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet.* 2010;376(9737):235-44.
17. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *The New England journal of medicine.* 2017;377(6):523-33.
18. FDA USFDA-. FDA approves first treatment for breast cancer with a certain inherited genetic mutation [news release] [updated January 12, 2018. Available from: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm592347.htm>.
19. Earl HM VA-L, Qian W, et al. PARTNER: Randomised, phase II/III trial to evaluate the safety and efficacy of the addition of olaparib to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple negative and/or germline BRCA mutated breast cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2017;35(suppl 15; abstr TPS591).
20. Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, Moreno V, Baird RD, Miranda S, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet Oncology.* 2013;14(9):882-92.
21. De Bono J, Mina L, Gonzalez M, Curtin N, Wang E, Henshaw J, et al. First-in-human trial of novel oral PARP inhibitor BMN 673 in patients with solid tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2013;31:(suppl; abstr 2580).
22. GlobenewsWire. TESARO Announces Expanded Development Program for Niraparib Focused on the Treatment of Front-Line Metastatic Ovarian and Lung Cancers and Metastatic Breast Cancer. March 27, 2017 [Available from: <https://globenewswire.com/news-release/2017/03/27/945563/0/en/TESARO-Announces-Expanded-Development-Program-for-Niraparib-Focused-on-the-Treatment-of-Front-Line-Metastatic-Ovarian-and-Lung-Cancers-and-Metastatic-Breast-Cancer.html>.
23. Patsouris A VC, Campion L, et al. An open-label, phase II study of rucaparib, a PARP inhibitor, in HER2- metastatic breast cancer patients with high genomic loss of heterozygosity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2018;36(suppl; abstr TPS1112).

24. Turner NC TM, Rugo HS, Mailliez A, Ettl J, Grischke E-M, et al. . Final results of a phase 2 study of talazoparib (TALA) following platinum or multiple cytotoxic regimens in advanced breast cancer patients (pts) with germline BRCA1/2 mutations (ABRAZO). . Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35((15\_suppl:1007)).
25. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. The New England journal of medicine. 2018;379(8):753-63.
26. Somlo G, Frankel PH, Arun BK, Ma CX, Garcia AA, Cigler T, et al. Efficacy of the PARP Inhibitor Veliparib with Carboplatin or as a Single Agent in Patients with Germline BRCA1- or BRCA2-Associated Metastatic Breast Cancer: California Cancer Consortium Trial NCT01149083. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2017;23(15):4066-76.
27. Han HS Sook DV RM, Palácová M, et al. Efficacy and tolerability of veliparib (V;ABT-888) in combination with carboplatin (C) and paclitaxel (P) vs placebo (Plc)+C/P in patients(pts) with BRCA1 or BRCA2 mutations and metastatic breast cancer: A randomized, phase 2 study. Cancer research. 2017;77((4 Supplement:S2-05-02. SABCS16-s2-05)).
28. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2014;20(3):764-75.
29. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. Cell. 2015;161(5):1215-28.
30. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375(5):443-53.
31. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. N Engl J Med. 2009;361(2):123-34.
32. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 2015;373(18):1697-708.
33. Helleday T. PARP inhibitor receives FDA breakthrough therapy designation in castration resistant prostate cancer: beyond germline BRCA mutations. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;27(5):755-7.
34. Minh Nguyen ADS, Thomas C. Harding. Clovis Oncology, Inc., Boulder, CO. Presented at AACR 2017. [Available from: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4292/presentation/1187>.
35. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015;372(26):2509-20.
36. Mandelker D, Zhang L, Kemel Y, Stadler ZK, Joseph V, Zehir A, et al. Mutation Detection in Patients With Advanced Cancer by Universal Sequencing of Cancer-Related Genes in

- Tumor and Normal DNA vs Guideline-Based Germline Testing. *Jama*. 2017;318(9):825-35.
37. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Abida W, Andriole GL, Bangma CH, et al. Role of Genetic Testing for Inherited Prostate Cancer Risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(17):1173.
  38. Shindo K, Yu J, Suenaga M, Fesharakizadeh S, Cho C, Macgregor-Das A, et al. Deleterious Germline Mutations in Patients With Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(30):3382-90.
  39. Raphael BJ, Hruban RH, Aguirre AJ, Moffitt RA, Yeh JJ, Stewart C, et al. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer cell*. 2017;32(2):185-203.e13.
  40. Bendell J, O'Reilly EM, Middleton MR, Chau I, Hochster H, Fielding A, et al. Phase I study of olaparib plus gemcitabine in patients with advanced solid tumours and comparison with gemcitabine alone in patients with locally advanced/metastatic pancreatic cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(4):804-11.
  41. Yarchoan M, Myzak MC, Johnson BA, 3rd, De Jesus-Acosta A, Le DT, Jaffee EM, et al. Olaparib in combination with irinotecan, cisplatin, and mitomycin C in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2017;8(27):44073-81.
  42. Lowery MA, Kelsen DP, Smith SC, Moore M, Kindler HL, Golan T, et al. Phase II trial of veliparib (V) in patients (pts) with previously treated BRCA or PALB2-mutated (mut) pancreas adenocarcinoma (PC). *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(3\_suppl):358-.
  43. O'Reilly EM, Lee JW, Lowery MA, Capanu M, Stadler ZK, Moore MJ, et al. Phase 1 trial evaluating cisplatin, gemcitabine, and veliparib in 2 patient cohorts: Germline BRCA mutation carriers and wild-type BRCA pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer*. 2018.
  44. Shroff RT, Hendifar A, McWilliams RR, Geva R, Epelbaum R, Rolfe L, et al. Rucaparib Monotherapy in Patients With Pancreatic Cancer and a Known Deleterious BRCA Mutation. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018.
  45. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013;62(6):812-23.
  46. 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 research*. 1998;58(22):5248-57.
  47. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;348(10):883-90.
  48. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *The New England journal of medicine*. 2003;348(10):891-9.

49. Benamouzig R, Deyra J, Martin A, Girard B, Jullian E, Piednoir B, et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology*. 2003;125(2):328-36.
50. Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, Macrae F, Moslein G, Olschwang S, et al. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *The New England journal of medicine*. 2008;359(24):2567-78.
51. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9809):2081-7.
52. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, Merico D, de Borja R, Aronson M, et al. Immune Checkpoint Inhibition for Hypermutant Glioblastoma Multiforme Resulting From Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(19):2206-11.
53. Prasad V, Kaestner V, Mailankody S. Cancer Drugs Approved Based on Biomarkers and Not Tumor Type-FDA Approval of Pembrolizumab for Mismatch Repair-Deficient Solid Cancers. *JAMA oncology*. 2017.
54. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-91.
55. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(8):773-9.

## ABREVIATURAS

CMOH	Cáncer de mama y ovario hereditario
CMTN	Cáncer de mama triple negativo
EMA	Agencia Europea del medicamento
FDA	Agencia Americana del medicamento
LOH	Perdida de Heterocigosidad
SLP	Supervivencia libre de progresión

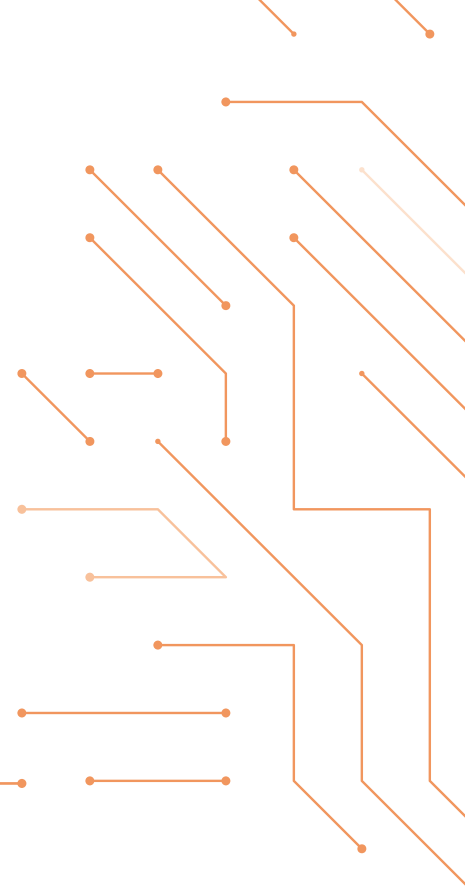
An abstract graphic design featuring a complex network of orange and white lines on a dark grey background. The lines form a circuit board-like pattern, with some lines ending in small dots. The pattern is dense and intricate, filling the right side of the page.

## MÓDULO IV

---

# NUEVAS PERSPECTIVAS EN CÁNCER HEREDITARIO.

# PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA DEL CÁNCER DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA



## **Dra. Isabel Lorenzo Lorenzo**

Unidad de Cáncer Familiar y Hereditario del Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra.  
E-mail: [isabel.lorenzo.lorenzo@sergas.es](mailto:isabel.lorenzo.lorenzo@sergas.es)

## **Dra. Paula González Villarroel.**

Unidad de Cáncer Familiar y Hereditario del Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra.  
E-mail: [paula.gonzalez.villarroel@sergas.es](mailto:paula.gonzalez.villarroel@sergas.es)

## **Dra. Isaura Fernández Pérez.**

Unidad de Cáncer Familiar y Hereditario del Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra.  
E-mail: [isaura.fernandez.perez@sergas.es](mailto:isaura.fernandez.perez@sergas.es)

## **INTRODUCCIÓN**

La Organización Mundial de la Salud (WHO, 1997) define Prevención Primaria como las medidas destinadas a evitar el desarrollo de la enfermedad; incluye el control de los factores causales, predisponentes o condicionantes -como la evitación de carcinógenos y la recomendación de estilos de vida que disminuyen el riesgo- y también todo lo que posibilite la desaceleración, el bloqueo o la reversión de la carcinogénesis, incluida la opción de eliminar o suprimir lesiones precancerosas. La farmacoprevención (FP) es el uso de agentes naturales o sintéticos con estas finalidades.

Se han ensayado muchos compuestos que para ser considerados como agentes posibles de FP deben haber probado poseer actividad anticancerígena in vivo contra uno o más tipos de tumores. La aplicación clínica de esos resultados debería ser consonante con las



recomendaciones de la European Society for Medical Oncology (ESMO; Cherny N et al, 2015) concretadas en la posible ganancia en calidad de vida y/ o de supervivencia global, o en subgrupos cuya validez se haya comprobado con la suficiente solvencia, atribuibles a la intervención. Además, desde el punto de vista de las políticas de Salud Pública otro objetivo interesante a considerar podría ser la reducción del gasto sanitario global disminuyendo la prevalencia de cánceres muy frecuentes poblacionales o en subgrupos de alto riesgo; en este sentido, tanto el cáncer colorrectal (CCR), como el de próstata (CP) y el de mama (CM) resultan enfermedades muy adecuadas para ensayar este tipo de estrategias.

Cuando la prevención primaria del cáncer se basa en cambios hacia un estilo de vida más saludable se puede afirmar que todos los individuos se van a beneficiar; si se incluyen intervenciones farmacológicas o quirúrgicas conviene centrarlas en individuos de alto riesgo por dos razones principales: primero porque la relación entre beneficios y riesgos es generalmente más desfavorable cuando las mismas estrategias se utilizan para prevención que como tratamiento de la enfermedad ya establecida; y, segundo, porque algunos de esos medios son costosos y se necesita seleccionar bien cuál es el perfil de sujeto que se puede beneficiar netamente de ellos<sup>1</sup>. El camino a seguir tiene dos componentes: la evaluación de riesgos mediante modelos más precisos que incluyan tanto factores genéticos como ambientales y de estilo de vida y mejorar la capacidad de predecir qué agentes de FP podrían ser efectivos de forma específica para mutaciones o exposiciones concretas.

A efectos de esta revisión sobre la FP en síndromes de cáncer hereditario es fundamental definir qué se considera individuos de alto riesgo genético; eso es sencillo si se identifica una enfermedad monogénica de alta penetrancia pero la mayor parte del riesgo genético deducible del genograma permanece no esclarecido. Los avances de biología molecular van consiguiendo identificar más genes de riesgo y los estudios GWAS (*Genome-wide association studies*) una serie de alelos de baja frecuencia asociados con ligero aumento o disminución del riesgo de cáncer. La acumulación de variantes de bajo riesgo puede explicar parte del riesgo familiar o modificarlo en individuos portadores de mutaciones en genes de alta penetrancia. En conjunto, los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer son muy amplios y no se limitan a las enfermedades monogénicas.

Los estudios de FP para grupos seleccionados por riesgo genético se van realizando con un gran decalaje temporal respecto a los avances moleculares; la mayoría de las investigaciones de FP se han realizado en población general o en grupos seleccionados de riesgo superior por características clínicas; disponemos de muy pocos estudios sobre cáncer hereditario, generalmente *síndromes monogénicos* concretos. Algunos estudios de FP incluyeron individuos de familias de riesgo de cuyo análisis retrospectivo se han tratado de extrapolar recomendaciones para personas con riesgo genético elevado, de modo que a veces los resultados pueden ser confusos. Todo ello conduce a la controversia sobre la aplicabilidad para la práctica clínica incluso cuando los efectos fueron "positivos" según la definición del efecto buscado en el protocolo del estudio.

Para la presente revisión se han realizado dos tipos de búsqueda de FP; por una parte para síndromes hereditarios concretos, y por otra, para los tipos de cáncer que con mayor frecuencia se integran en síndromes hereditarios; el cáncer de mama se analiza en otro capítulo específico; para cada tipo de tumor se expone un somero resumen de los estudios en población no seleccionada por riesgo genético, si hay estudios específicos para síndromes hereditarios concretos, y si se han realizado recomendaciones para cáncer hereditario en Guías de Práctica Clínica (GPC).

## Cáncer Colorrectal (CCR)

El riesgo poblacional vitalicio de CCR ronda el 4,5%, un poco menor en mujeres que en varones; cabe esperar CCR en 1 de cada 22 personas a lo largo de su vida. Dentro de los síndromes hereditarios existe un amplio espectro no bien categorizado: en portadores de mutaciones *APC* el riesgo de CCR se acerca al 100%; en los genes de la vía *mismatch repair* (MMR) entre un 20% y un 70% dependiendo del gen; en los portadores monoalélicos de mutaciones *MUTYH*, *CHECK2*, *PALB2* y otras se ha descrito Riesgo Relativo (RR) entre 1,5 y 3; y en la mayor parte de las agregaciones familiares no se identifica síndrome concreto, aunque los estudios de GWAS pueden mejorar esta perspectiva y ayudar a seleccionar mejor los candidatos óptimos para los ensayos de FP (A. Sud et al, 2017).

En población no seleccionada por riesgo genético se han ensayado una gran cantidad de sustancias para FP del CCR tales como *ácido acetil salicílico* (AAS) y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores de Cox-2, estatinas, calcio, vitamina D, folatos, almidón resistente y otras. Los estudios definieron diversos objetivos:

**Disminución del número o características de adenomas colorrectales:** se acepta ampliamente que son lesiones precursoras del CCR a través de la secuencia adenoma-carcinoma de modo que parece un subrogado razonable para los ensayos de FP, especialmente en sujetos con antecedentes de CCR o adenomas en los que las tasas de incidencia posterior son más altas que las de la población general. Además, aunque la detección temprana y la extirpación de adenomas colorrectales precancerosos podría disminuir la mortalidad por CCR, la tasa de recurrencia es razonablemente alta, y la FP podría ser complemento o sustituto del cribado. Un meta-análisis reciente<sup>2</sup> examina 20 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con 12,625 participantes que testaron diversas sustancias sobre individuos con antecedentes de adenomas o CCR y en los que el objetivo principal fue la incidencia o la recurrencia de adenomas. Se demostró asociación positiva de reducción de riesgo de incidencia y recurrencia de adenomas con 800 mg/día de celecoxib (RR 0,61, IC del 95%: 0,45-0,83), 400 mg/día de celecoxib (RR 0,70 IC95%: 0,55 a 0,87), dosis bajas de AAS (RR 0,75, IC 95% 0,59-0,96) y calcio (RR 0,81, IC95% 0,69-0,96). La clasificación mediante meta-análisis en red mostró que el celecoxib a dosis de 800 mg/día y 400 mg/día fue el mejor agente para FP seguido de bajas dosis de AAS y calcio, pero considerando el incremento de eventos cardiovasculares y daños gastrointestinales del celecoxib se priorizan por mejor relación beneficio /riesgo las bajas dosis de aspirina y calcio.

### Comprobación empírica de reducción en la incidencia de CCR.

Varios estudios observacionales han descrito reducción de riesgo de CCR entre los usuarios de AAS por otras indicaciones, pero estudios aleatorizados diseñados para riesgo cardiovascular u otros no confirmaron estos hallazgos. Algunos estudios específicos sobre recurrencia de adenomas que fueron positivos hipotizaron que, debido a la lenta transformación de los adenomas habituales en adenocarcinomas, se necesitan seguimientos a largo plazo. Al menos dos ECA antiguos con AAS 300 mg al día durante 5 años encontraron una reducción de riesgo de CCR después de una latencia superior a 10 años<sup>3</sup>, de modo que el HR fue de 0,74; IC 95%: 0,56-0,97; p=0,02 en general, y HR 0,63; IC 95%: 0,47-0,85; p=0,002 si se le asigna aspirina durante 5 años o más; el efecto solo se observó de forma tardía: HR e IC 95% para años 0-9: 0,92; 0,56-1,49; p=0,73; años 10-19: 0,60; 0,42-0,87; p=0,007; la mejor reducción se observó 10 a 14 años después de la aleatorización en los pacientes asignados a 5 años o más de tratamiento (0,37; 0,20-0,70; p=0,002) y si hubo buen cumplimiento (HR

0,26; 0,12-0,56;  $p=0,0002$ ). No se registró ningún efecto sobre la incidencia de cánceres no CCR (HR 1,01, 0,88-1,16,  $p=0,87$ ).

En 19 estudios de casos y controles (20.815 casos) y 11 estudios de cohortes (1.136.110 individuos), el uso regular de aspirina o AINE se asoció consistentemente con un riesgo reducido de cáncer colorrectal, especialmente después de su uso durante 10 años o más, sin diferencias entre aspirina y otros AINE, o en relación con la edad, sexo, raza o antecedentes familiares, sitio o agresividad del cáncer, o cualquier reducción en el efecto aparente con el uso durante 20 años o más. Sin embargo, solo se observó una asociación consistente con el uso de 300 mg o más de aspirina al día, con resultados disminuidos e inconsistentes para dosis más bajas o menos frecuentes<sup>4</sup>.

### **Demostración de disminución de mortalidad, al menos la específica por CCR.**

Un análisis conjunto de 5 ECA en los que el objetivo primario era principalmente el riesgo cardiovascular siendo el riesgo de CCR un objetivo secundario<sup>5</sup>, con una mediana de seguimiento de 18,3 años de 14.033 pacientes, se encontró que AAS redujo el riesgo a 20 años de CCR tanto en incidencia (HR 0,76; IC 95%:0,76-0,60;  $p=0,02$ ) como en mortalidad (HR 0,65; IC 95%:0,48-0,88;  $p=0,005$ ). Además, para un umbral de dosis de 75 mg al día o superior, con una asignación a la aspirina de 5 años o más se redujo el riesgo de CCR proximal en un 70% y también el de *cáncer de recto* en un 40%. Estos resultados contrastan con los aportados por el estudio ASPRRE (McNeil, 2018), un ECA con suplementos de 100 mg/día de aspirina frente a placebo en mayores de 65 años cuyo objetivo era el envejecimiento saludable; tras una mediana de seguimiento de 4,7 años se observó un incremento de la muerte por cáncer (HR 1,31; IC95% 1,10 -1,56) incluidos los gastrointestinales y el CCR.

En una revisión sistemática de la U.S. Preventive Services Task Force<sup>6</sup> de 2016 se investigaron dos objetivos: 1) mortalidad e incidencia de cáncer total en personas elegibles para prevención primaria de enfermedad cardiovascular (ECV) y 2) mortalidad e incidencia de CCR en personas con riesgo poblacional. Se incluyeron 20 ensayos que comparaban aspirina oral versus placebo o ningún tratamiento en adultos de 40 años o más. Se concluyó que en ensayos de prevención primaria de enfermedad cardiovascular no se observó mejora en la mortalidad por cáncer global (RR 0,96; IC 95%:0,87-1,06) (10 ensayos,  $n=103.787$ ) ni en la incidencia (RR 0,98 IC 95%:0,93-1,04) con un seguimiento de entre 3,6 y 10,1 años. Para el CCR en cambio se redujo la mortalidad a los 20 años entre las personas asignadas al tratamiento con aspirina (RR 0,67; IC 95%:0,52-0,86) (4 ensayos,  $n=14.033$ ). La aspirina pareció reducir la incidencia de CCR comenzando de 10 a 19 años después del inicio (RR 0,60; IC95% 0,47-0,76) (3 ensayos,  $n=47.464$ ). Las principales limitaciones se derivan de que los datos provenían de ensayos de prevención de ECV clínicamente y metodológicamente heterogéneos. La evaluación de los resultados y la duración del seguimiento variaron entre los estudios.

**El uso de un medicamento para FP no va a empeorar la salud por sus efectos secundarios, y no va a incrementar la mortalidad por otras causas.** Un gran estudio poblacional muy reciente, con 612.509 pacientes<sup>7</sup>, comparó la incidencia y mortalidad por CCR y por hemorragia gastrointestinal entre pacientes que recibían dosis bajas de aspirina con la de controles emparejados por sexo y edad (1:2). Un total de 204.170 usuarios de aspirina durante al menos 6 meses y 408.339 no usuarios, documentados durante 14 años o hasta la muerte. Se encontró un SRR favorable al uso de AAS en la mortalidad por CCR de 0,59; IC95%:0,56 a 0,62, y un aumento marginal de riesgo de mortalidad relacionada con la hemorragia (índice

de riesgo de subdistribución IRS= 1,09, IC 95%= 1,00-1,19). El Número de pacientes Necesario a Tratar (NNT) para evitar un evento de CCR estimado fue de 132 mientras que en el NNH (Número Necesario para causar el evento indeseado de hemorragia gastrointestinal) fue de 53. Los análisis de subgrupos mostraron que el uso de agentes secretores de ácido redujo significativamente la mortalidad inducida por aspirina.

**En resumen:** muy pocas Guías consideran que las evidencias disponibles son suficientes para ofrecer FP con AAS a personas con diferentes riesgos basales de adenomas o de CCR sin un síndrome hereditario concreto identificado (Wolf A et al, ACS, 2018). En CCR familiar sin estudio molecular o con estudios no informativos, si se recomienda, se advierte del elevado grado de incertidumbre respecto a la verdadera utilidad, pero se argumenta que el AAS es un fármaco de amplio uso, con muchas indicaciones, y con un buen perfil de seguridad y aceptabilidad para una variedad muy amplia de usuarios<sup>8</sup>.

## **POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)**

La mayoría de los ensayos clínicos de FP se centraron en intentar conseguir la reducción del número y tamaño de pólipos gastrointestinales, pero no midieron la incidencia de CCR ni la mortalidad específica o global por todas las causas<sup>9</sup>. Los agentes más probados han sido los inhibidores de ciclooxigenasa-1 (AAS y AINES) y los inhibidores de COX-2 (principalmente celecoxib).

El primer EC en mostrar evidencia convincente de FP en pacientes con PAF fue publicado por Giardiello y colegas en 1993; incluyó 22 pacientes asignados a recibir 150 mg de sulindac dos veces al día durante 9 meses observándose una reducción del 50% de pólipos sobre la basal. Estas observaciones causaron gran interés y generaron varios estudios en las décadas siguientes. En un ECA de 77 pacientes con PAF divididos en dos grupos experimentales de celecoxib 100 o 400 mg dos veces al día durante 6 meses, se observó una reducción del 28% en el número de adenomas con la dosis más elevada, pero no con la más baja. El 57% de los pacientes sufrieron efectos adversos, incluyendo diarrea y dolor abdominal. En otro ECA publicado en 2010 se evaluó la administración de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y eicosapentaenoico durante 6 meses en 55 pacientes tras colectomía con conservación rectal, observándose una reducción del 22% en el número de pólipos. El suplemento fue bien tolerado, con una incidencia de efectos adversos similares a placebo.

En niños y jóvenes se han realizado al menos dos ECA. El primero con sulindac 75 mg ó 150 mg frente a placebo, sin obtenerse diferencias ni en número ni en el tamaño de los pólipos. El segundo, publicado en 2011, con 206 individuos entre 10 y 21 años, probó la combinación de AAS 600 mg o almidón resistente 30 mg por día frente a placebo; solo 133 completaron al menos 1 colonoscopia de seguimiento, y entre ellos ni la aspirina ni el almidón mostraron un beneficio significativo en la reducción del número ni tamaño de los pólipos.

Posiblemente el fármaco más novedoso estudiado en este contexto haya sido el erlotinib; el segundo análisis del ECA se publicó en 2018 (Samadder, N et al); 92 pacientes fueron aleatorizados a sulindac, 150 mg cada 12 horas más erlotinib 75 mg al día (n=46) o placebo (n=46) durante 6 meses; la muestra era heterogénea: 22 con colon intacto, 44 con anastomosis ileal de bolsa y 16 con anastomosis ileo-rectal. A los 6 meses se observó un 69.4% menos de pólipos en los tratados en comparación con el placebo (IC 95%, 28,8% a 109,2%; p=0,009), y el ECA se detuvo de modo precoz, de modo que se podría haber sobreestimado la eficacia. El

87% de los tratados sufrieron rash cutáneo, y aunque solo 2 participantes sufrieron eventos grado 3, las toxicidades típicas de grado 1 y 2 fueron mucho más frecuentes en el mismo grupo. No hay seguimiento a largo plazo.

**En conclusión**, si se indica FP con celecoxib o sulindac en PAF debe tenerse en cuenta que:

- No hay evidencia de que su uso en niños y adolescentes consiga retrasar el momento de la colectomía profiláctica.
- Puede tener cierta utilidad en el control temporal de los pólipos gastrointestinales o duodenales, pero la FP no reemplaza la endoscopia de rutina.
- El posible papel de la FP para control de pólipos en el recto tras cirugías conservadoras se extrapola de los estudios de adenomas duodenales, no son datos directos.
- Ni el cumplimiento ni los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo han sido bien estudiados<sup>10</sup>. Se desaconseja el uso en pacientes con enfermedad cardiovascular.
- Las GPC que recomiendan FP para estos pacientes advierten que sulindac produce más efectos secundarios gastrointestinales que celecoxib, que el riesgo de eventos adversos, los problemas de cumplimiento, costo o preferencias de los pacientes pueden excluir el uso de quimioprevención en muchos casos.

## Síndrome de Lynch (SL)

El ensayo CAPP2 tuvo como objetivo investigar los efectos antineoplásicos de AAS y un almidón resistente en los portadores de SL, y fue el primer ECA diseñado para CCR en el cual el objetivo principal era la reducción de riesgo de cáncer y no la valoración de pólipos o adenomas. En una primera publicación los resultados parecían negativos, pero en un segundo análisis publicado en 2011, las observaciones fueron otras y han generado hipótesis sobre el tiempo de latencia necesario para poder observar el efecto positivo. 861 participantes afectados de SL fueron asignados aleatoriamente a 600 mg de aspirina o placebo o 30 g de almidón resistente o placebo, durante un máximo de 4 años. Con una mediana de seguimiento de 55 meses, 48 participantes habían desarrollado 53 CCR (18 de 427 asignados a AAS y 30 de 434 a placebo). El análisis por intención de tratar del tiempo hasta el primer CCR mostró un HR de 0,63 (IC del 95% 0,35-1,13,  $p=0,12$ ). La regresión de Poisson dio una razón de tasas de incidencia (*incidence rate ratio*:IRR) de 0,56 (IC 95%: 0,32-0,99;  $p=0,05$ ). El NNT fue de 37. Para los participantes que completaron al menos 2 años de intervención (258 aspirina, 250 placebo), el análisis por protocolo estimó un HR de 0,41 (0,19-0,86,  $p=0,02$ ) y una IRR de 0,37 (IC 95%:0,18-0,78,  $p=0,008$ ). Durante la intervención, los eventos adversos no difirieron entre los grupos de aspirina y placebo.

En cuanto al cáncer extracolónico, se realizó el análisis combinado en el que se observó una HR de 0,65 (IC 95%:0,042-1,00,  $p=0,05$ ) y una IRR de 0,59 (IC 95%: 0,39-0,90) apoyando el protector de la aspirina. Un análisis de subgrupos sugiere que el efecto podría estar limitado a las personas con obesidad y apoya que se necesitan estudios adicionales sobre la interacción de los estilos de vida con el riesgo de CCR.

Aunque la interpretación de los autores es que este ECA proporciona una clara evidencia de que ASS es un agente quimiopreventivo eficaz y considera que la indicación para este grupo

de alto riesgo es clara, las Guías tienden a considerar que es un aspecto a discutir con los sujetos pero no una recomendación firme<sup>11</sup>. Actualmente está en proceso el ECA CAPP3 probando tres niveles diferentes de dosis diarias de AAS: 100 mg, 300 mg o 600 mg.

### En resumen:

- No hay recomendación uniforme en GPC sobre la indicación de FP en portadores de SL. La propuesta es AAS 600mg al día, durante al menos 2 años, *óptimo 4 años* de tratamiento; se está estudiando en la actualidad la eficacia de dosis más bajas.
- Aunque en el estudio CAPP2 se observó una disminución estadística de riesgo de CCR y de cáncer extracolónico asociado al SL, no sustituye ni modifica las medidas de seguimiento periódico ni la indicación de cirugías reductoras de riesgo.
- Debe hacerse especial recomendación sobre control de otros factores de riesgo, especialmente la obesidad.

### Cáncer epitelial de ovario (CEO):

El riesgo vitalicio de CEO varía de 1,3% (1/71) a 1,9% (1/52) en la población general, de modo que 1 de cada 52-71 mujeres sufrirá un CEO a lo largo de su vida. Los genes cuyas mutaciones deletéreas se han relacionado con alta penetrancia hasta los 80 años de CEO son el *BRCA1* (alrededor del 45%), el *BRCA2* (17- 20%) y los genes de la vía *mismatch repair* (*MMR*) cuyas mutaciones causan el SL (de 2-15%, más elevado para *MLH1* y *MSH2*). En cuanto al moderado riesgo se ha estimado para *RAD51C* (5,2%), *RAD51D* (12%) y *BRIP1* (5,8%) mientras que para otros como *FANCM*, *BARD1* y *NBN21* todavía es incierto. Hasta la fecha, se han identificado unas cuatro decenas de polimorfismos comunes en la población (1/100 personas), que probablemente representan buena parte del riesgo heredado inexplicado, que confieren individualmente un aumento de 1,2 a 1,4 veces el riesgo de CEO, y cuya presencia a veces se puede intuir a través del genograma.

La actuación de prevención primaria<sup>12</sup> por excelencia ha sido la extirpación quirúrgica de ovarios habitualmente también de las trompas uterinas y, en ciertos casos (SL) el útero. La cirugía como reductora de riesgo se ofrece a mujeres de riesgo más elevado, generalmente superior al 10% y estudio genético positivo. Algunos modelos matemáticos sugieren que la cirugía podría ser rentable en mujeres con umbrales más bajos: aceptable con un riesgo vitalicio superior a 4% en premenopáusicas (a condición de tomar terapia hormonal sustitutiva hasta los 50 años) y del 5% en mayores de 50 años.

Respecto a la prevención farmacológica, los agentes más estudiados para CEO han sido los anticonceptivos hormonales orales (ACO) y la aspirina (AAS).

La Society of Gynecologic Oncology (SGO) de 2015 recomienda ACO en portadoras de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (*mutBRCA1/2*) para reducir su riesgo CEO basándose en el meta-análisis de 18 estudios de caso-control y cohortes retrospectivas que incluyeron 2855 casos de cáncer de mama y 1503 casos de CEO en portadoras de mutaciones. Se estimó que el Riesgo Relativo Sumatorio [SRR] era de 0,50 (IC95% 0,33- 0,75). La duración del uso de ACO fue importante, con una reducción del riesgo del 36% en la incidencia de CEO por cada

10 años adicionales de uso (SRR, 0,64; IC 95%: 0,53-0,78). El beneficio máximo se observó con cinco o más años de uso entre portadoras de mutación *BRCA1* (OR=0,50; IC 95%: 0,40-0,63) y tres o más años para los portadores de mutación *BRCA2* (OR=0,42; IC 95%: 0,22 -0,83) (Kotsopoulos J et al. 2015). Estas observaciones son bastante congruentes con las obtenidas de otro meta-análisis, que señaló además que el uso de ACO más modernos no incrementa el riesgo de CM en mujeres portadoras de *mutBRCA1/2* (SRR 1,13; IC-95%, 0,88-1,45).<sup>13</sup>

Respecto a otros síndromes con aumento de riesgo de CEO, se considera que no hay una base sólida para aconsejar el uso de ACO solo para reducir el riesgo pero se acepta que se podría considerar como una ventaja adicional de su uso por otras indicaciones. En un estudio prospectivo del NIH-AARP sobre Dieta y Salud<sup>14</sup> con más de 100.000 mujeres usuarias de ACO de 6 estados y 2 áreas metropolitanas en EEUU, incluidas entre los años 1995 y 1996, y seguidas hasta 2011, se identificaron 1.241 casos de cáncer de ovario, 2337 de endometrio, 11.114 de mama y 3.507 de cáncer colorrectal. Se consideraron intervalos de uso de ACO los siguientes: nunca o <1 año (referencia), 1-4, 5-9 o ≤10 años; se examinó la relación del efecto por características modificables del estilo de vida: el tabaquismo, el consumo de alcohol, el índice de masa corporal y la actividad física (Michels KA y cols, 2018). Las reducciones de riesgo asociadas al uso de ACO aumentaron con la duración (uso ≤10 años, HR 0,60; IC 95%, 0,47-0,76; P<0,001) y fueron similares con todas las variables de estilo de vida. No se observó asociación entre el uso de ACO y CM o CCR. Estos autores concluyen que el uso de ACO puede ser beneficioso como FP para una variedad de mujeres con diferentes riesgos iniciales de cáncer.

El AAS se ha usado como agente quimiopreventivo del cáncer en mujeres con síndrome de Lynch según resultados del estudio CAPP2. Aunque el uso de AAS, 600mg al día durante un mínimo de dos años redujo tanto el CCR como el cáncer extracolónico, la cirugía profiláctica que incluye útero y anexos cuando las mujeres han completado sus deseos genésicos sigue siendo la opción preferida porque se ignora el riesgo que podría tener la indicación farmacológica con el objetivo de retrasar este tipo de intervención.

### En resumen:

- La actuación de prevención primaria para CEO aceptada y bien contrastada es la cirugía reductora de riesgo. La edad, la extensión de la misma y el dintel de riesgo a partir del cual se puede ofertar varía según el síndrome, la historia familiar y, por supuesto, los deseos y valores de las pacientes.
- En ningún síndrome hereditario hay contraindicación para usar ACO con indicación anticonceptiva u otra. Antes bien, su uso se ha asociado en estudios observacionales con una disminución estadística de riesgo para CEO, sin aumento de riesgo para cáncer de mama ni otros cánceres ni siquiera entre portadoras de mutaciones en genes *BRCA1/BRCA2*. El nivel de evidencias disponibles se considera bajo para realizar una recomendación y, salvo la Guía SGO de 2015, no se ha encontrado en esta revisión ninguna otra Guía que avale el uso de ACO como prevención farmacológica del CEO.
- En mujeres afectas por el Síndrome de Lynch, aunque el uso de AAS 600 mg al día durante un mínimo de dos años ha mostrado disminuir la incidencia de cáncer extracolónico no hay seguridad para modificar ni en tiempo ni en forma la indicación de cirugía reductora de riesgo ginecológico.

## Cáncer de endometrio (CE)

El síndrome hereditario que de forma característica aumenta el riesgo de cáncer de endometrio es el síndrome de Lynch (SL), con un riesgo vitalicio entre el 15 y el 66% dependiendo de genes. En los últimos años se ha informado del incremento de riesgo de carcinomas, principalmente serosos de alto grado, entre las portadoras de mutaciones en otros genes, tales como *BRCA1*, *TP53* y *CHECK2* (Pennington KP y cols, 2013).

La actuación de prevención primaria recomendada en el SL es la histerectomía, habitualmente con ovariectomía, cuando las mujeres han completado sus deseos genésicos. No se ha establecido indicación quirúrgica reductora de riesgo endometrial para otros síndromes.

Se dispone de poca información sobre prevención farmacológica del CE. Los fármacos más estudiados son los ACO y el AAS. Según los datos del estudio NIH-AARP, antes mencionado, para población no seleccionada sobre Dieta y Salud con más de 100.000 mujeres usuarias de ACO, se observó una reducción de riesgo de cáncer de endometrio, mayor para los más prolongados (HR 0,66; IC95% 0,56-0,78;  $p < 0,001$ ) principalmente entre fumadoras (CRI: 0,47), obesas (0,36) y sedentarias (0,40)<sup>14</sup>.

Para mujeres con *Síndrome de Lynch*, un estudio retrospectivo de 1.128 personas informó que el uso de un año o más de ACO se asoció con la reducción de riesgo para cáncer de endometrio (HR 0,39, IC95% 0,23-0,64) (Dash SG y cols, 2015); al tratarse de un estudio retrospectivo el nivel de evidencia es insuficiente para su aplicación clínica. En el seguimiento a largo plazo del estudio CAPP2 se observó que los usuarios de más de 2 años de AAS conseguían reducción de riesgo de cáncer extracolónico con HR 0,47 (0,21-1,06), pero el ECA no fue diseñado con ese objetivo, el número de CE fue bajo (18 casos entre las asignadas a placebo y 13 entre las asignadas a AAS) y un análisis retrospectivo sugirió que el beneficio podría restringirse a personas obesas.

Sobre el riesgo de CE asociado a *mutBRCA1/2* no se han descrito reducciones de riesgo mediante fármacos; por el contrario, en varios estudios observacionales se informó incremento de riesgo secundario a tamoxifeno (Segev, Y, 2013; Duffy, 2011; Segev, 2015). En uno de estos estudios (Beiner, 2007), prospectivo sobre 856 portadoras, 226 usuarias de tamoxifeno, entre ellas 6 mujeres en las que la indicación había sido prevención primaria del cáncer de mama, el RR calculado fue de 11,6 ( $p = 0,0004$ ).

### En resumen:

- La actuación de prevención primaria para CE aceptada y bien contrastada es la cirugía reductora de riesgo en las mujeres portadoras de mutaciones del síndrome de Lynch. En otros síndromes existen dudas sobre la indicación. La edad, la extensión de la misma y el dintel de riesgo a partir del cual se puede ofertar varía según el gen afectado, la historia familiar y, por supuesto, los deseos y valores de las pacientes.
- En ningún síndrome hereditario con incremento de riesgo para CE hemos encontrado contraindicación para usar ACO con indicación de anticonceptivo hormonal u otras; en estudios observacionales el uso se ha asociado con una disminución estadística de riesgo para CE, sin aumento de riesgo para cáncer de mama ni otros cánceres, ni siquiera entre afectas por síndrome de Lynch. No obstante, el nivel de evidencia es insuficiente para recomendar el uso de ACO con mera intención de reducción de riesgo.



- En mujeres afectas por SL, el uso de AAS 600mg al día durante un mínimo de dos años ha mostrado disminuir la incidencia de cáncer extracolónico. Pero dado que se desconoce el grado de seguridad de la FP con este objetivo, la indicación de cirugía reductora de riesgo ginecológico no debería modificarse ni en tiempo ni en forma por el uso de AAS.
- En portadoras de mutaciones BRCA con útero intacto debe sopesarse cuidadosamente la indicación de tamoxifeno para cualquier posible utilidad ya que varios estudios observacionales que han alertado del incremento de riesgo de CE.

## Cáncer de próstata (CP)

Es el cáncer más frecuente en los varones, aumenta su prevalencia con la edad, de modo que series de autopsias describen afectos entre el 40 y el 80% en los varones a partir de los 70 años (DeLongchamps NB et al, 2006). El riesgo hereditario de CP se asocia a diversos síndromes bastante bien categorizados como *BRCA2* (RR 2,5- 8,6) y *BRCA1* (RR 1,2-3,75), y en otros menos conocidos como *ATM* (OR:2,18), *CHECK2* (OR 3,39), *NBN* (OR:3,9), *PALB2*, los propios del SL (OR 2-4,8) y otros genes de penetrancia menor y polimorfismos. Los estudios de FP se han realizado en población general aunque algunos incluyeron riesgo familiar, en grupos de riesgo por lesiones precursoras, e incluso en previamente tratados por CP; no hay estudios diseñados para síndromes hereditarios concretos. En una reciente revisión se detallan los fármacos más estudiados.<sup>15</sup>

**Inhibidores de 5-alfa-reductasa:** finasterida y dutasterida. Según la ficha técnica vigente en España, la finasterida está indicada como tratamiento de las primeras fases de alopecia androgénica en varones de 18 a 41 años de edad y la dutasterida para los síntomas moderados a graves de la hiperplasia benigna de próstata; en ambos casos, el efecto se produce por inhibición de la conversión de testosterona en andrógenos más potentes.

El PCPT (Thompson IM Jr et al, 2013) fue un ECA que incluyó 18.882 varones mayores de 55 años, con PSA basal igual o inferior a 3,0 ng/ml para testar 5 mg diarios de finasterida frente a placebo durante 7 años. Se cerró 15 meses antes de lo previsto porque el comité central consideró alcanzado el objetivo principal al haber encontrado una disminución de la incidencia de CP, 18,4% frente a 24,4% y una reducción estimada en la prevalencia del 24,8% durante 7 años, a costa del incremento de efectos secundarios como disfunción eréctil, pérdida de la libido y ginecomastia.

Dos han sido las principales controversias para recomendar el uso de finasterida: la primera, que altera la sensibilidad del PSA *sérico* y del examen transrectal para la detección del CP; la segunda que se observó una mayor incidencia de CP con Gleason elevado 7-10 entre los varones asignados a finasteride (6,4%) frente a los de placebo (5,1%), aunque el análisis de supervivencia a 10 años, a 15 años y tras 18 años no encontró diferencia a favor ni en contra del uso, global del 78% con finasteride y 78,2% con placebo.

La dutasterida (0,5 mg al día durante 4 años) se investigó en el ECA *REDUCE* (Andriole GL et al, 2010) frente a placebo en varones de 50 a 75 años con PSA basal de 2,5 a 10 ng/mL y biopsias negativas en los 6 meses previos al estudio. La incidencia final de CP fue del 19,9% frente al 25,1% que supone un 22,8% (IC95% 15,2 – 29,8) de reducción de riesgo en un período

de 4 años ( $P < 0,001$ ), observada de forma homogénea en el análisis de subgrupos por edad, historia familiar, volumen de próstata, PSA e índice de masa corporal. También se analizó si había diferencias en la incidencia de CP de Gleason 7-10 y aunque durante los años 3 y 4 se describió, el resultado final fue similar. No se ha presentado análisis de supervivencia. Entre los efectos secundarios, además de antiandrogénicos típicos, se observó un incremento estadísticamente significativo de insuficiencia cardíaca congestiva en los tratados (0,7%) frente a los que recibieron placebo (0,4%).

**AAS y AINES:** existen múltiples estudios observacionales que orientan a un efecto protector. Merece la pena destacar un estudio poblacional sueco que siguió a 643.368 varones que tomaban AAS o AINE evaluando la duración del uso, la edad y la ingesta concomitante de estatinas, en comparación con la población general masculina de la misma edad. Se sugiere que el uso continuo de aspirina disminuye el riesgo de cáncer de próstata ( $SIR=0,87$ ;  $IC_{95\%}$  0,85-0,88) en los que no consumen simultáneamente estatinas; el efecto protector parece mayor si el uso es superior a 5 años ( $SIR=0,31$ ,  $IC_{95\%}$  0,30-0,32) y en ese caso se mantiene también entre usuarios de estatinas. En cuanto a otros AINES, el riesgo general disminuyó ( $SIR=0,87$   $IC_{95\%}$  0,85-0,90), mejor en plazos superiores a 3 años de uso con  $SIR=0,58$  ( $IC_{95\%}$  0,53-0,63) mantenido en ambos casos independientemente del uso de estatinas (Ma Y et al, 2018). Un ECA Fase III que se estaba llevando a cabo con rofecoxib se cerró porque el medicamento fue retirado del mercado por su toxicidad cardíaca.

**Estatinas:** han sido también medicamentos largamente estudiados, pero realizar una recomendación global es conflictivo. El análisis secundario del ensayo REDUCE (cuyo objetivo primario fue testar el efecto de la dutasterida) no encontró un vínculo entre el uso de estatinas y el riesgo general de CP o CP de alto grado, mientras que diversos estudios observacionales y una revisión sistemática y metaanálisis de 13 estudios no aleatorizados describieron un descenso de la mortalidad específica por cáncer de próstata ( $HR$  0,53;  $IC_{95\%}$  0,36- 0,77;  $p= 0,01$ ) en usuarios previos y posteriores de estatinas. Se consideran datos insuficientes para recomendar su uso con fines de prevención.

### Suplementos dietéticos:

- Tocoferol y Betacaroteno: estudios con resultados iniciales positivos como el  *$\alpha$ -Tocopherol  $\beta$ -Carotene Prevention Trial* (ATBC) (ATBC 1994) y *Nutritional Prevention of Cancer* (NPC) (Clark et al. 1998), en un mayor intervalo de seguimiento no lograron identificar ventajas ni en reducción de CP ni en mortalidad.
- Vitamina E y Selenio: estudiados en el SELECT (Lippman et al. 2009; Klein et al. 2011) planificado para 7 años y detenido de modo precoz a los 5,5 años al no encontrar ventaja en cuanto a incidencia de CP. En 2014 se publicó otro análisis según el cual el suplemento adicional eleva en un 91% el riesgo CP de alto grado en los sujetos que ya tenían niveles basales de selenio superiores al percentil 60 de la normalidad, y un 63% en hombres que tomaron vitamina E si estaban por debajo del percentil 40 para selenio.
- Licopeno: solo hay estudios observacionales, alguno de los cuales ha sido positivo, pero insuficiente para recomendaciones.
- Soja e isoflavonas: un meta-análisis de 2014 (van Die MD et al.) que incluyó 2 ECA sobre varones con elevado riesgo de CP encontró una disminución

favorable significativa (RR 0,49, IC95% 0,26-0,95) pero concluye que no pueden hacerse recomendaciones sólidas porque ni el tamaño muestral ni el tiempo de seguimiento son suficientes para una buena valoración sobre el impacto final en la incidencia, la mortalidad ni datos de seguridad.

Por último merece la pena destacar un gran grupo de estudios de FP dirigidos a varones con neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PIN), considerada de lesión de alto riesgo ya que casi un tercio de pacientes desarrollará CP en el año siguiente al diagnóstico. Un meta-análisis de 2017 analiza los ECA publicados en FP para este supuesto<sup>16</sup>. Se encontró que la incidencia global de CP tras PIN no se modificó por dar algún tipo de tratamiento frente a nada (25,7% vs 31,5%, RR=0,92, IC 95% 0,83- 1,03, p=0,183) con heterogeneidad menor (I<sup>2</sup>=22,3%, x<sup>2</sup>=15,08, p=0,237) pero sin significación estadística. El análisis de subgrupos mostró que los preparados con catequinas del té verde fueron de modo individual los que mejores resultados obtuvieron (incidencia 7,60% vs 23,1%, RR 0,39 IC95% 0,16-10,97, p=0,044) y el meta-análisis indirecto ajustado favoreció las catequinas del té verde frente a otros agentes de FP que incluyeron dutasterida, flutamida, toramifeno, selenio, licopeno y un suplemento de vitaminas y minerales combinados.

### En resumen:

- Aunque se han realizado una gran cantidad de ECA probando múltiples sustancias como prevención farmacológica del cáncer de próstata, no hay estudios específicos para afectados por síndromes hereditarios con riesgo incrementado, aunque algunos estudios incluyeron varones por su riesgo familiar.
- De las múltiples sustancias ensayadas, solo con el uso de los inhibidores de 5-alfa-reductasa finasterida y dutasterida se ha encontrado disminución de riesgo de CP en el tiempo. No hay consenso sobre la recomendación, ninguno de ambos fármacos tiene reconocida la indicación de farmacoprevención en su ficha técnica, y solo algunas GPC recomiendan discutirlo con varones sin una clara selección de criterios de riesgo.
- En un gran ECA (PCPT) se describió que la finasterida reduce la prevalencia de CP en un 24,8% durante 7 años, con NNT de 23, a costa de efectos secundarios antiandrogénicos. Se describió CP de Gleason más elevado entre los que recibieron el medicamento. Tras 18 años de seguimiento no hay diferencia en supervivencia global.
- La dutasterida disminuye el riesgo de CP en un 23% y en el análisis se incluyeron subgrupos por historia familiar en los que se observó efecto homogéneo. Además de los efectos secundarios antiandrogénicos se observó un incremento de riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. Se desconoce si impacta en la supervivencia.
- No hay evidencias suficientes para realizar recomendaciones sobre AAS o estatinas, aunque los usuarios por otros motivos podrían tener un riesgo menor de CP.
- En varones con PIN, un meta-análisis *concluyó que el consumo de catequinas de té verde* reduce el riesgo de CP, pero el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos en su página web aclara que los indicios científicos en la actualidad son inconcluyentes.

## OTROS SÍNDROMES DE CÁNCER HEREDITARIO

### Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)

El interés de incluir este síndrome en la presente revisión es que es el primero de los ensayos de FP en el que se ha usado un medicamento dirigido de modo específico a las consecuencias moleculares de la alteración genética del síndrome, planteamiento novedoso que se espera que pueda ser la futura vía de las investigaciones. EL SPJ es raro, de penetrancia superior al 90%, donde las lesiones pigmentarias y los pólipos hamartomatosos son típicos; además se incrementa el riesgo de diferentes tumores como CCR y otros cánceres gastrointestinales (estómago 29%, intestino delgado 13%), mama (54%), páncreas (36%), ovario (21%), cérvix y cuerpo uterino, germinales, pulmón, apéndice y linfomas. Se debe a mutaciones disfuncionales del *gen STK11 (LKB1)* supresor ubicado en el cromosoma 19. La mutación produce como consecuencia una disregulación de la actividad la *Mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR), resultando en crecimiento celular incontrolado. Tras la publicación de un caso de paciente con cáncer de páncreas avanzado por SPJ tratado con everolimus, y dada la plausibilidad biológica por la especificidad de este fármaco como inhibidor del complejo mTORC1, se diseñó un EC Fase II hipotetizando que el fármaco podría reducir el crecimiento de pólipos y la incidencia de cáncer. Entre octubre de 2011 y abril de 2016 solo se logró incluir dos pacientes; uno falleció por cáncer de páncreas avanzado y otro rechazó el fármaco por toxicidad severa a los 4 meses (mucositis y rash). Aunque el EC se llevó a cabo en un centro altamente especializado, en 2016 se decidió el cierre por el pobre reclutamiento<sup>17</sup>.

### Síndrome de Gorlin

También conocido como síndrome del nevus basocelular, es una enfermedad infrecuente de herencia autosómica dominante, debida a mutaciones en genes de la vía de señalización Sonic Hedgehog (*PTCH1*) relacionada con el desarrollo embrionario. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de múltiples carcinomas basocelulares desde edades tempranas, fundamentalmente en cara y tronco, hiperqueratosis palmo-plantar y algunas manifestaciones extracutáneas, entre las que destacan los queratoquistes odontogénicos, meduloblastoma, anomalías esqueléticas, calcificaciones intracraneales, dismorfia facial y en ocasiones déficit intelectual. Dado el alto número de recidivas de tumores cutáneos en estos pacientes, en los últimos años se han estudiado varias opciones de FP con retinoides orales, o tratamientos tópicos, sin efectividad (Jean Y Tang et al, 2013.)

Recientemente se ha publicado un estudio Fase II de Celecoxib 200 mg dos veces al día, frente a placebo<sup>18</sup>. A pesar de datos in vitro de reducción de carga tumoral con la inhibición de COX-2, ésta no se ha ratificado en la práctica clínica; en este trabajo se mantiene a los pacientes con tratamiento durante 2 años y se completa el seguimiento hasta los 36 meses, con afectación por tumores de 37% frente a 26% en no tratados (p=0,18). Menos del 50% de los pacientes completaron 36 meses de seguimiento. Dado el riesgo cardiovascular de celecoxib no parece indicado a día de hoy la FP con celecoxib en el Síndrome de Gorlin.

## DISCUSIÓN

Aunque varias GPC recomiendan considerar la FP del cáncer en ciertos supuestos de riesgo existe una gran controversia en la literatura científica sobre la utilidad real de este tipo de actuaciones. Algunos autores directamente concluyen que la FP del cáncer es un fracaso casi universal (Potter JD, 2014) y señalan que la posibilidad de revertir la carcinogénesis mediante compuestos químicos es remota. Se argumenta que:

- el cáncer es un proceso celular muy complejo que implica reacciones intracelulares y del micromedioambiente, por lo que un solo agente no será capaz de revertir o contener todos los pasos de la carcinogénesis.
- al igual que ocurre en el cáncer avanzado, el uso del mismo compuesto químico que durante largo tiempo puede actuar inhibiendo el crecimiento de determinados clones celulares sensibles a esa acción, a medio y largo plazo terminará seleccionando clones celulares resistentes y no se podrá detener el proceso carcinogénico global.
- los riesgos de cáncer para un individuo concreto son siempre multifactoriales, y la efectividad de cualquier agente ensayado en un determinado individuo también lo es, de modo que no cabe esperar una relación lineal ni uniforme dosis- respuesta.
- hasta la actualidad todas las sustancias capaces de interferir en el proceso de carcinogénesis también lo hacen con la homeostasis normal; las consecuencias para la salud global de las personas puede ser negativas por los efectos secundarios sobre otros órganos aunque se consiga disminuir la incidencia de cáncer.

**La decisión sobre la aplicación clínica** que pueden tener los compuestos de FP del cáncer en general y en los síndromes de cáncer hereditario en particular es mucho más compleja debido a múltiples razones:

**1º) Aunque se dispone de una gran cantidad y variedad de estudios de FP, la mayoría son observacionales y descriptivos;** se cuenta con menos estudios experimentales y, dentro de ellos, pocos ECA; muchos de ellos fueron diseñados para detectar diferencias en otros objetivos primarios como el riesgo cardiovascular (con AAS) o las fracturas osteoporóticas (moduladores selectivos del receptor de estrógenos –SERMs) así que los análisis de incidencia de cáncer deben ser tomados con precaución, e igualmente las conclusiones de meta-análisis que los incluyen.

**2º) Los ECA específicos de FP para el cáncer no fueron diseñados con el objetivo primario de detectar diferencias en la supervivencia,** ni la específica por el cáncer ni la global. En algunos EC el objetivo principal fue la incidencia de cáncer invasivo y en otros se adoptaron objetivos subrogados como el carcinoma in situ de la mama o los pólipos adenomatosos del colon. Solo algunos EC han aportado datos de calidad de vida o de adherencia al tratamiento, y el seguimiento en muchos casos es demasiado corto para estar bien evaluados desde el punto de vista de la seguridad.

Varios ECA específicos de FP han sido positivos en cuanto a reducción de la incidencia de cáncer incluyendo algunos de *cáncer hereditario*, como el *CAPP2* con AAS para el síndrome de Lynch, pero ninguno ha conseguido demostrar incremento de supervivencia ni específica ni global, incluso cuando los RR son muy favorables y los NNT bajos.

En el PCPT para el cáncer de próstata, el tratamiento de 9.423 varones sanos con finasteride logró evitar 423 casos de CP frente a los asignados a placebo, con un NNT de 23, pero sin diferencia en supervivencia tras 18 años.

En el meta-análisis de los SERMS para FP de CM de Cuzick y Cols de 2013, que incluyó 83.399 mujeres con un seguimiento medio de 65 meses, 51.620 mujeres sanas fueron tratadas con fármacos experimentales; se consiguió una diferencia favorable de 265 casos de CM incluyendo CDIS, lo que supone un HR de 0,62 (IC95% 0,56-0,69), a costa del incremento de 42 casos de carcinoma endometrial HR 1,56 (1,13-2,14); no se encontró diferencia en mortalidad, ni específica ni por todas las causas, y aunque hubo reducción de las fracturas vertebrales, se registró un notable incremento de eventos tromboembólicos y de cataratas.

El IBIS I (Cuzick et al, 2015) con tamoxifeno para cáncer de mama reportó unos datos muy favorables en los 5 primeros años con un NNT de 29. Tras una mediana de 16 años el HR global para el cáncer de mama fue de 0,71 (IC95% 0,60-0,83,  $p < 0,0001$ ) pero, no solo no hubo diferencias estadísticamente significativas en mortalidad específica ni global, sino que en números absolutos murieron más mujeres entre las que recibieron tamoxifeno que entre las que recibieron placebo, especialmente durante los 10 primeros años (86 vs 71); respecto a la mortalidad específica por cáncer de mama también fue mayor en números absolutos entre las tratadas con tamoxifeno que entre las que recibieron placebo (31 vs 26).

**3º) Cuando se utiliza como agente de FP una droga que ha probado su eficacia en el tratamiento del cáncer establecido**, tal como el tamoxifeno o los inhibidores de la aromataasa (IA), ante un resultado positivo referido a la disminución de incidencia de cáncer en los primeros años existe la duda razonable de si se trata del efecto de una verdadera FP o del tratamiento de cáncer subclínico con el subsiguiente sesgo de tiempo al diagnóstico y la emergencia cuando las células del tumor se hacen resistentes al fármaco que se ha estado administrando. El estudio MAP.3 con para FP de CM se publicó con una mediana de seguimiento de solo 3 años; 2.285 mujeres fueron tratadas con exemestano y se evitaron 21 casos CM; se estimó un NNT de 94 en 3 años y 26 para 5 años de tratamiento, pero muy pocas mujeres llegaron a completarlo; debido a que se dio por finalizado el estudio es posible que nunca sepamos qué ocurrirá a medio y largo plazo. En cambio, en el meta-análisis de Cuzick et al del 2013, se analizó el cambio en la reducción de riesgo a través del tiempo y se observó que el HR en los 5 primeros años fue de 0,58 (IC95% 0,51-0,66) pero entre los años 5 a 10 fue de 0,75 (IC95% 0,61-0,93); la representación gráfica de las curvas de incidencia de la publicación permite apreciar la tendencia de las mismas a la aproximación conforme transcurre el tiempo.

**4º) El objetivo clínico perseguido por médicos y pacientes para plantear FP no necesariamente tiene que coincidir con el objetivo que estudiaron los ECA.** A priori, una actuación de FP tiene sentido si comporta una mejora en la calidad de vida y/ o un aumento de la esperanza de vida para el sujeto, pero así como el segundo es un dato objetivo, el primero no es fácil de determinar. Por ejemplo, en los EC con celecoxib y sulindac se demostró reducción del número de pólipos adenomatosos en PAF pero no de la incidencia de cáncer ni de la posibilidad de cambiar las indicaciones o periodicidad del seguimiento endoscópico; sin embargo eso podría ser suficiente para que algunos sujetos pudieran retrasar en el tiempo la necesidad de cirugías más mutilantes; el estudio CAPP2 para síndrome de Lynch demostró reducir la incidencia de CCR, para cuyo supuesto se suele indicar colectomía completa.

Un objetivo adicional cara a la salud pública es si la FP es más coste-efectiva. Por ejemplo,

cuando en 2013 el “National Institute for Health and Care Excellence” (NICE) incluyó el uso de tamoxifeno como FP para mujeres con riesgo incrementado de CM de origen familiar u otra causa en su Guía GC164, lo hizo con un argumento de mero coste, razonando que el del fármaco, alrededor de £25 (€29, \$39) al año en UK, era muy bajo por lo que resultaría rentable para la prevención del cáncer de mama<sup>19</sup>; otros análisis de coste-efectividad que consideraron varios escenarios presentan conclusiones acordes (Amy G. Groom et al, 2016). Los clínicos y las pacientes deben contar también con esta información para considerar la indicación de FP en todas sus vertientes.

**5º) Aunque posiblemente la población más necesitada de EC de farmacopreención son los sujetos sanos con síndromes de cáncer hereditario, los EC específicos son tan escasos** que se ha intentado extraer conclusiones de EC más generales para extrapolarlos a esta población. Pero trasladar esos resultados a la práctica clínica es complejo.

Los ECA de FP con IA para CM excluyeron de modo específico a los portadores de mutaciones deletéreas conocidas.

Algunos grandes EC de población no seleccionada por riesgo genético realizaron análisis de subgrupos estratificados por riesgo familiar para probar que el efecto es homogéneo tal y como ocurre con algunos EC sobre CCR, CEO y CP, pero solo algunos autores han considerado que podrían ser aplicables como en el caso de los ACO para CEO en la Guía de la SGO.

Un análisis retrospectivo no preplanificado del estudio NSABP-P1 se publicó en 2001 (King MC et al); se analizaron para *BRCA1/2* las 288 mujeres disponibles ( en total 395 habían sufrido cáncer) y se identificaron 19 portadoras: 5 de 8 *mutBRCA1* habían recibido tamoxifeno y 3 placebo; 3 de 11 *mutBRCA2* tamoxifeno y 8 placebo; aunque los autores calculan razones de riesgo con estos datos (RR 1,67; IC95%: 0,32-10,70 y RR 0,38; IC95%: 0,06-1,56 respectivamente), metodológicamente es muy poco defendible trasladar estos resultados para aplicación clínica directa como si fueran positivos.

Otro razonamiento se ha basado en los resultados de ciertos tratamientos sobre personas que ya habían sufrido el primer cáncer realizando una extrapolación del efecto para personas sanas. Este es el caso de, al menos dos grandes meta-análisis, uno para CCR y otro para CM. En el primero (Parambir S. Dulai, 2016) se describió la disminución de riesgo para ulteriores CCR metacrónicos gracias al uso de AINES (OR 0,37 IC 95%: 0,24 -0,53); en el segundo, (Xu L., 2015) el uso de tamoxifeno se asoció a menor riesgo de cáncer de mama contralateral tras ser tratadas por el primero en mujeres portadoras de *mutBRCA1/ BRCA2* con RR 0,56 (IC 95%: 0,41-0,76); en este caso, además, la mayor parte de las mujeres habían recibido quimioterapia y muchas de ellas sufrían amenorrea/ fallo ovárico secundarios.

Por último, en algunos casos, una determinada mutación causal puede suponer también un exceso de riesgo para los efectos secundarios de algunos medicamentos: el tamoxifeno en portadoras *mutBRCA1/2* se ha asociado con incremento de riesgo de cáncer de endometrio de hasta 11 veces (Beiner y cols, 2007).

**6º) Recurrir a las GPC como fuente de recomendación no necesariamente es aclaratorio.**

En algunos casos hay disparidad de criterios; algunas no proporcionan criterios claros para seleccionar a quien ofrecer estrategias de FP; y algunas de las más solventes no están actualizadas (para cáncer de mama: ASCO 2013; USPTF 2013; NICE 2013 parcialmente modificada en 2017) y no han incorporado análisis menos optimistas que los previos. Por

ejemplo, la mayor y más compleja revisión sistemática sobre la FP en CM publicada hasta la fecha es la avalada por la Cochrane en 2016 (Mocellini et al) y los NNT estimados para diferentes sustancias son sustancialmente diferentes que los anteriormente publicados: 229 para tamoxifeno, entre 151 y 165 para otros SERMS y 61 para IA, frente al NNT de 29 para tamoxifeno en el IBIS I (Cuzick et al, 2015), 53 para los SERMS (meta-análisis, Cuzick et al, 2013) o la proyección estimada a 5 años de NNT de 29 con exemestano en el MAP.3 (Goss et al, 2011).

En las GPC que abordan la FP del cáncer se coincide en que el proceso a seguir es el de asesoramiento no directivo en el cual el sujeto toma su propia decisión tras contar con la información útil y adecuada. En este capítulo, al final de cada tumor se realiza un resumen del estado del arte; pero proporcionar la información adecuada con los datos disponibles es complejo, ya que más que objetivos generales se requiere abordar los concretos para el sujeto y proporcionar información estadística comprensible. Por otra parte, mientras que en Estados Unidos tanto el tamoxifeno como el raloxifeno cuentan con la aprobación de la FDA para su uso como FP del cáncer de mama, en España ninguno de los medicamentos mencionados en esta revisión tiene reconocida la indicación de farmacoprevención en su ficha técnica, de modo que su uso debe tramitarse por procedimientos y autorizaciones adecuadas que incluyen el consentimiento informado específico. Actualmente está bien documentado que el uso en la práctica clínica de medicamentos para FP es mucho menor que la esperable por las recomendaciones de las GPC, incluso en casos de alto riesgo por cáncer hereditario. En una publicación actual (Jennifer y Pan, 2018) sobre una encuesta a miembros del *International Mismatch Repair Consortium* de 21 países sobre el manejo del SL se describe que solo el 35% de los que respondieron la encuesta discuten FP con aspirina con sus pacientes; además hay una diferencia cultural ya que mientras el 50% de los australianos y americanos la recomiendan, solo alrededor del 20% de europeos, sudamericanos y asiáticos lo hacen.

## CONCLUSIONES:

El editorial escrito por D. Cameron a propósito de la publicación del estudio IBIS II señala que para que la FP del cáncer tenga un papel relevante las investigaciones deben probar 3 hechos: que la reducción de incidencia se traduzca en una reducción de la mortalidad, al menos, de la específica por el cáncer; que los fármacos tengan un buen perfil de seguridad; y que exista una buena forma de identificar a los sujetos que en verdad puedan beneficiarse de este tipo de estrategias<sup>20</sup>. Entonces, la aplicación para la práctica clínica de los medicamentos de FP requiere consideraciones adicionales a las de la mera demostración de ciertos objetivos teóricos.

Existen muy pocos estudios de farmacoprevención que hayan sido diseñados específicamente para personas afectadas por síndromes hereditarios de predisposición al cáncer.

Cuando se ofrece a un individuo con un síndrome hereditario de alto riesgo la posibilidad de FP, debe abordarse de modo integral con el resto de las opciones y teniendo en cuenta todas las posibilidades de prevención primaria y secundaria, formando parte del proceso de consejo genético.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Meyskens Jr, F. L., Mukhtar, H., Rock, C. L., Cuzick, J., Kensler, T. W., Yang, C. S. Cancer prevention: obstacles, challenges, and the road ahead. *JNCI* 2015; 108(2), djv309.
2. Veettil, S. K., Teerawattanapong, N., Ching, S. M., Lim, K. G., Saokaew, S., Phisalprapa, P., et al. Effects of chemopreventive agents on the incidence of recurrent colorectal adenomas: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials. *OncoTargets and therapy* 2017: 10, 2689.
3. Giovannucci, E. Aspirin and delayed chemoprevention of colorectal cancer. *Clinical Chemistry*, 2018: 64(11), 1668-1669.
4. Flossmann, E., & Rothwell, P. M. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *The Lancet* 2007: 369(9573), 1603-1613
5. Rothwell, P. M., Wilson, M., Elwin, C. E., Norrving, B., Algra, A., Warlow, C. P., et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *The Lancet*, 2010: 376(9754), 1741-1750
6. Chubak, J., Whitlock, E. P., Williams, S. B., Kamineni, A., Burda, B. U., Buist, D. S., et al. Aspirin for the prevention of cancer incidence and mortality: systematic evidence reviews for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, 2016: 164(12), 814-825.
7. Tsoi, K. K., Chan, F. C., Hirai, H. W., & Sung, J. J. Risk of gastrointestinal bleeding and benefit from colorectal cancer reduction from long-term use of low-dose aspirin: A retrospective study of 612 509 patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018.
8. Wakeman, C., Keenan, J., Eteuati, J., Hollington, P., Eglinton, T., & Frizelle, F. Chemoprevention of colorectal neoplasia. *ANZ journal of surgery*, 2017: 87(12), E228-E232.
9. Ramamurthy, C., Chertock, Y., & Hall, M. J. Randomized Controlled Trials in Hereditary Cancer Syndromes. *Surgical Oncology Clinics*, 2017: 26(4), 729-750.
10. Herzig, D., Hardimann, K., Weiser, M., Yu, N., Paquette, I., Feingold, D. L., et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2017: 60(9), 881-894.
11. Giardiello, F. M., Allen, J. I., Axilbund, J. E., Boland, C. R., Burke, C. A., Burt, R. W., et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 2014: 147(2), 502-526.
12. Menon, U., Karpinskyj, C., & Gentry-Maharaj, A. Ovarian Cancer Prevention and Screening. *Obstetrics & Gynecology*, 2018: 131(5), 909-927.
13. Moorman, P. G., Havrilesky, L. J., Gierisch, J. M., Coeytaux, R. R., Lowery, W. J., Peragallo Urrutia, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2013: 31(33), 4188-4198.

14. Gierach, G. L., Chang, S. C., Brinton, L. A., Lacey Jr, J. V., Hollenbeck, A. R., Schatzkin, A., et al. Physical activity, sedentary behavior, and endometrial cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *International journal of cancer*, 2009: 124(9), 2139-2147.
15. Rivero, J. R., Thompson, I. M., Liss, M. A., & Kaushik, D.. Chemoprevention in Prostate Cancer: Current Perspective and Future Directions. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2018: a030494.
16. Cui, K., Li, X., Du, Y., Tang, X., Arai, S., Geng, Yet al. Chemoprevention of prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): a systematic review and adjusted indirect treatment comparison. *Oncotarget* 2017: 8(22), 36674.
17. de Brabander, J., Eskens, F. A., Korsse, S. E., Dekker, E., Dewint, P., van Leerdam, M. E et al. Chemoprevention in Patients with Peutz-Jeghers Syndrome: Lessons Learned. *The oncologist*, 2018: 23(4), 399-e33.
18. Tang, J. Y., Aszterbaum, M., Athar, M., Barsanti, F., Cappola, C., Estevez, N. et al. Basal cell carcinoma chemoprevention with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in genetically predisposed PTCH1+/- humans and mice. *Cancer Prevention Research* 2010: 3(1), 25-34.
19. *BMJ* 2013; 346:f4116. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4116> (Acceso 3 de septiembre de 2018)
20. Cameron, D. A. Breast cancer chemoprevention: little progress in practice? *The Lancet*, 2014: 383(9922), 1018-1020.

An abstract graphic design featuring a complex network of orange and white lines on a dark grey background, resembling a circuit board or a neural network. The lines are interconnected, forming a dense web of paths that flow from the top right towards the bottom left. The overall aesthetic is clean, modern, and technical.

## MÓDULO IV

---

## NUEVAS PERSPECTIVAS EN CÁNCER HEREDITARIO.

# PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA

**Dr. José Enrique Alés Martínez**

Oncología Médica. Complejo Asistencial de Ávila.

E-mail: [jeales@saludcastillayleon.es](mailto:jeales@saludcastillayleon.es)

## INTRODUCCIÓN

La prevención farmacológica o quimioprevención consiste en la utilización de medicamentos para evitar la aparición de cáncer en sujetos sanos con mayor o menor predisposición a desarrollar algún tipo concreto de cáncer. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) propuso el cambio de uso de quimioprevención a prevención o intervención farmacológica para evitar la asociación con quimioterapia. Esto se había considerado un factor que influía negativamente en la adopción de tratamientos preventivos por parte de la población. También puede utilizarse el término cuando se pretende evitar la aparición de un segundo tumor primario en pacientes que ya han sido diagnosticados y tratados de un cáncer con anterioridad. En la actualidad la prevención primaria o secundaria del cáncer de mama en portadores o pacientes con alguno de los síndromes de predisposición hereditaria se persigue fundamentalmente con intervenciones quirúrgicas mutilantes (mastectomías, a veces precedida o acompañada de ooforectomía con/sin histerectomía) o seguimientos exhaustivos con procedimientos de imagen repetidos, que alteran la calidad la vida y provocan considerable angustia por la amenaza siempre presente del posible diagnóstico del cáncer. Si se dispusiera de medios farmacológicos que evitaran, mitigaran o pospusieran algunas de estas eventualidades, además de la intención principal de evitar la aparición de un tumor maligno, estaríamos ante una herramienta de considerable utilidad. En la mayoría de los síndromes hereditarios existe predisposición para el desarrollo de más de un tipo de tumor por lo que la aproximación al paciente debe hacerse de una forma global, integrando las distintas herramientas de reducción de riesgo que se pueden ofertar en cada momento de la trayectoria vital. La intervención farmacológica forma parte de ese

conjunto de posibilidades. Aunque de forma imperfecta, disponemos ya de algunos fármacos con actividad preventiva que pueden considerarse para el cáncer de mama.

En este capítulo se revisa la evidencia disponible y la actividad investigadora más prometedora en el momento actual respecto a este tipo de tumores.

## SITUACIÓN ACTUAL

Los principales factores de riesgo para el cáncer de mama en la población general son el sexo femenino, la edad, la historia hormonal y reproductiva personal y la historia familiar. Este riesgo puede incrementarse notablemente si una persona es portadora de variantes genéticas consideradas mutaciones patogénicas, que dan lugar a síndromes de aumento de riesgo de cáncer de mama y otros tumores, dependiendo del gen involucrado. Los genes más relacionados con predisposición hereditaria para cáncer de mama serían principalmente *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1* y *PTEN* entre los considerados de riesgo alto y *CHEK2* y *ATM* de riesgo moderado. *BRCA1* y *BRCA2* son los genes más frecuentemente involucrados y conllevan un considerable riesgo vital de cáncer de mama (72% para *BRCA1* y 69% para *BRCA2*, hasta los 80 años) y de cáncer de mama contralateral (40% para *BRCA1* y 26% para *BRCA2*, en los 20 años siguientes al primer diagnóstico) en las pacientes portadoras<sup>1</sup>. La intervención farmacológica preventiva de cáncer de mama se ha centrado de forma prácticamente exclusiva en portadoras de *BRCA*, aunque se ha propuesto su utilización en *CHEK2* por la frecuente expresión de receptores hormonales en los tumores asociados a este gen<sup>2</sup>. En el momento actual no se tiene suficiente evidencia para hacer recomendaciones de quimioprevención en Li-Fraumeni, u otros síndromes hereditarios que se acompañen de cáncer de mama.

El cáncer de mama puede prevenirse en población general al menos en un 50% mediante la toma de distintos tratamientos antiestrogénicos tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas. Este hecho ha quedado firmemente establecido después de numerosos estudios fase III que han incluido a miles de mujeres e involucrado fundamentalmente a moduladores selectivos del receptor de estrógenos o MSRE (tamoxifeno y raloxifeno, sobre todo, pero también otros como arzoxifeno y lasofoxifeno) e inhibidores de la aromatasa (exemestano y anastrozol)<sup>3-9</sup>. En particular, en el estudio MAP.3, que incluyó una cohorte de más de 400 mujeres españolas, se objetivó una reducción en la incidencia de cáncer de mama del 65% con exemestano en comparación con placebo<sup>8</sup>. En la cohorte española con un nivel de riesgo mayor que en el total de la población del estudio el efecto preventivo fue similar<sup>10</sup>. Ninguno de estos estudios se realizó específicamente en pacientes portadoras de mutaciones de predisposición al cáncer de mama ni contenía un número elevado de las mismas. En prevención primaria con tamoxifeno específicamente en pacientes con mutaciones *BRCA1/2*, en el estudio P1 si se observó que en el subgrupo de mujeres con mutaciones *BRCA2* asignadas a tamoxifeno hubo una reducción del 62% del riesgo de aparición de cáncer de mama en comparación con placebo (riesgo relativo [RR] 0,38, IC 95% 0,06-1,56), pero no así en las portadoras de mutaciones en *BRCA1* (riesgo relativo [RR] 1,67, IC 95% 0,32-10,70). Sin embargo, de las 288 mujeres que desarrollaron cáncer de mama en el estudio, solo 8 tenían mutaciones en *BRCA1* y 11 en *BRCA2*<sup>11</sup>, es decir, un número demasiado pequeño para extraer conclusiones definitivas. Por otro lado, en el contexto de tamoxifeno y prevención secundaria, se dispone de datos más numerosos, si bien se trata de estudios observacionales de cohortes o casos y controles, no aleatorizados. En ellos se

analiza el efecto preventivo sobre la aparición de cáncer de mama contralateral en mujeres tratadas con tamoxifeno adyuvante después de un diagnóstico de cáncer de mama<sup>12-15</sup>. En todos hay un resultado congruente de reducción de riesgo tanto para portadoras de *BRCA1* como *BRCA2*. En el estudio mayor, se analizaron datos de 2.464 portadoras mostrando la disminución de riesgo de cáncer de mama contralateral asociada al uso de tamoxifeno adyuvante. El cociente de riesgos para portadoras de *BRCA1* fue de 0,38 (IC 95%: 0,27–0,55;  $p < 0,001$ ) y de 0,33 (IC 95%: 0,22–0,50;  $p < 0,001$ ) para portadoras de *BRCA2*<sup>12</sup>. En un meta-análisis de 4 de estos estudios<sup>16</sup> la reducción del riesgo combinada es notable y similar en portadoras de *BRCA1* (RR=0,47; IC 95%=0,37-0,60), y de *BRCA2* (RR= 0,39; IC 95%:0,28-0,54). Esta reducción parece observarse incluso con tan solo dos años de tratamiento<sup>15</sup>. Sin embargo el carácter observacional de los estudios limita la generalización de los hallazgos y sobre todo la cuantificación del efecto preventivo, aunque parece similar al obtenido en población general. Todos los tratamientos que interfieren con la acción estrogénica han demostrado prevención de la aparición de tumores con expresión de receptores hormonales pero no de los que no lo expresan. Este hecho, combinado con el número más bien pequeño de sujetos incluidos en los estudios, puede explicar la aparente disparidad de resultados respecto a *BRCA1*, dada la mayor frecuencia relativa de tumores triple negativos asociados a este gen. A la espera de los resultados del estudio LIBER, no hay todavía datos de estudios aleatorizados de prevención con inhibidores de aromatasa. Sin embargo, en un estudio reciente se siguió de forma prospectiva a 41 con mujeres con mutaciones deletéreas en *BRCA1* o 2 que no optaron por mastectomía contralateral profiláctica después de un primer diagnóstico de cáncer de mama durante una mediana de 8,6 años. Se detectaron 7 casos de cáncer de mama contralateral en las 23 mujeres que no recibieron inhibidores de aromatasa y ninguno en las 18 que si la recibieron, con un cociente de riesgos de 0,42 (IC95%: 0,22-0,81;  $p=0,01$ ). Estos datos, sin bien preliminares, están en concordancia con los resultados de prevención obtenidos en población no portadora<sup>17</sup>.

En el año 2013 la guía GC164 del “National Institute for Health and Care Excellence” o “NICE” británico incorporó la quimioprevención con tamoxifeno para la prevención del cáncer de mama en mujeres de riesgo alto y moderado en su guía GC164, incluyendo de forma indirecta los síndromes hereditarios por entrar en la categoría de riesgo vital alto de padecer cáncer de mama (superior al 30%). En la actualización de 2017 se incorporan raloxifeno y los inhibidores de aromatasa como agentes preventivos<sup>18</sup> (tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación del riesgo de cáncer de mama según NICE<sup>18</sup>**

	Riesgo semejante a la población general	Riesgo moderado	Riesgo alto*
Riesgo vital a partir de los 20 años	Menos del 17%	Más del 17% pero menos del 30%	30% o mayor
Riesgo entre los 40 y 50 años	Menos del 3%	3–8%	Más del 8%

\*Este grupo incluye las mutaciones conocidas en los genes *BRCA1*, *BRCA2* y *TP53* y otras enfermedades más infrecuentes con riesgo elevado de cáncer de mama como los síndromes de Peutz-Jegher (*STK11*), Cowden (*PTEN*) y cáncer gástrico difuso familiar (*E-cadherina*).

Aunque la redacción de esta guía pueda sugerirlo, no hay ningún soporte para la utilización de agentes antiestrogénicos preventivos en otros síndromes hereditarios fuera de *BRCA1* y *2*, al menos en prevención primaria. En la guía NCCN se mencionan los agentes reductores de riesgo como una opción para el cáncer de mama y ovario<sup>19</sup>, si bien por detrás de las intervenciones quirúrgicas profilácticas.

Como se ha mencionado, hay una importante escasez de datos de estudios aleatorizados en estos pacientes y ninguno con inhibidores de aromatasa. El estudio LIBER, que compara la administración de letrozol con placebo, será el primer ensayo clínico fase III aleatorizado investigando la prevención de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* que prefieren no optar por mastectomía profiláctica<sup>20</sup>. Los resultados se esperan para final de 2018 o 2019.

En una línea diferente de investigación, hay datos experimentales que sugieren que el sistema RANK/RANKL puede estar alterado en portadoras de mutaciones *BRCA1*<sup>21</sup>. Un ensayo clínico, BRCA-P, investigará la capacidad de denosumab, un anticuerpo monoclonal antiligando de RANK, como agente preventivo en pacientes *BRCA1* y *2*.

Los riesgos inherentes al tratamiento con tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de aromatasa se deducen principalmente de los estudios en población general. Aumento de la incidencia de tromboembolismo venoso, embolias pulmonares y cáncer de endometrio con tamoxifeno sobre todo en población menopáusica; tromboembolismo venoso con raloxifeno y osteoporosis con los inhibidores de aromatasa<sup>3-5,8,9</sup>. Todos estos factores deben formar parte de la información que hay que compartir con las mujeres que deseen evitar una mastectomía y puedan optar a quimioprevención. En mujeres premenopáusicas, tamoxifeno es la única opción disponible y también es la población con menos incidencia de efectos secundarios atribuibles a este fármaco. En la población menopáusica con histerectomía previa podremos usar tanto MSRE como inhibidores de aromatasa, mientras que si hay útero se debe informar del riesgo de cáncer de endometrio. Si la paciente presenta una osteoporosis grave de entrada podemos considerar el uso preferente de MSRE por su acción protectora del hueso o añadir ácido zoledrónico o denosumab como agentes antiosteoporóticos.

En algún estudio retrospectivo se ha asociado la mutación *BRCA1* con una mayor probabilidad intrínseca de desarrollar cáncer de endometrio<sup>22,23</sup>. En otro estudio de cohortes se identificó a 4.456 mujeres con mutación en *BRCA1/2* y al cabo de una media de seguimiento prospectivo de 5,7 años se encontraron un total de 17 casos de cáncer de endometrio. El cociente de riesgo estandarizado (SIR) fue de 4,14 (IC95%: 1,92-7,87) para las pacientes con tamoxifeno y de 1,67 (IC 95%: 0,81-3,07) para las que no lo recibieron. Sin embargo el riesgo de cáncer acumulativo a los 10 años fue solo del 2%<sup>24</sup>. 8 casos se dieron en mujeres expuestas a tamoxifeno adyuvante y todas eran posmenopáusicas. En conjunto, el riesgo absoluto es bajo y además solo aplicaría en caso de uso de tamoxifeno en mujeres con útero intacto. Por ello, no se recomienda de forma general la histerectomía sistemática<sup>25</sup> pero puede valorarse de forma individualizada<sup>26</sup>, especialmente en mujeres menopáusicas, aunque para ellas existiría la opción de inhibidores de aromatasa con los que no se ha visto aumento del riesgo de cáncer de endometrio ni de fenómenos tromboembólicos.

El uso de anticonceptivos orales (ACO) y de la terapia hormonal sustitutiva (THS) y su influencia sobre el riesgo mutuo de cáncer de mama y ovario en mujeres con mutaciones patogénicas en BRCA también es objeto de debate. En cuanto a los ACO hay consenso en

que su uso no está contraindicado e incluso puede reducir el riesgo de cáncer de ovario<sup>27</sup>, aunque con un posible aumento del riesgo de cáncer de mama. En cuanto al tratamiento hormonal sustitutivo para paliar la menopausia precoz, su uso a corto plazo no parece tener efectos discernibles sobre el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, es posible que los efectos sean diferentes dependiendo de si se usan estrógenos solos o en combinación con progesterona<sup>28,29</sup>.

Una situación con problemas específicos en el manejo del riesgo para cáncer de mama se da en las portadoras de mutaciones en *BRCA1/2* en las que el primer diagnóstico de cáncer ha sido el de cáncer de ovario<sup>30</sup>. Cuando no se obtiene una remisión completa del cáncer de ovario, el pronóstico viene marcado por este y por tanto no es prioritaria una aproximación agresiva de reducción del riesgo de cáncer de mama. La situación es diferente en remisiones que se prolonguen más de dos años. Aquí el riesgo de cáncer de mama es semejante o superior al de cáncer de ovario y deben instaurarse medidas preventivas orientadas a cáncer de mama. Las autoras del artículo citado recomiendan que en mujeres con cáncer de ovario diagnosticado en estadios precoces se inicie simultáneamente la vigilancia de detección de cáncer de mama y se valoren maniobras de reducción de riesgo con medicación y/o mastectomía profiláctica. Esta misma aproximación debe considerarse para las mujeres con estadios de cáncer de ovario más avanzado al principio pero que permanecen en remisión entre dos y cinco años después. Si la remisión se prolonga más de cinco años puede valorarse la mastectomía profiláctica.

## RESUMEN

La prevención farmacológica o quimioprevención es una elección posible en mujeres a las que se ha detectado una mutación deletérea en *BRCA* y que no desean someterse, al menos inicialmente, a una mastectomía profiláctica. Esta opción debe adoptarse en conjunto con un seguimiento adecuado y teniendo en cuenta las características individuales de la paciente para la elección del fármaco con mejor cociente riesgo/beneficio. Entre los factores que deben entrar en consideración están el diagnóstico previo o no de cáncer de mama, si ya ha habido un *cáncer de ovario*, si hay salpingooforectomía y/o histerectomía previas, deseo de tener hijos, edad y comorbilidades de las pacientes. No obstante deben revisarse periódicamente las opciones dada la mayor certeza preventiva de la mastectomía profiláctica, lo cual puede además permitir evitar o disminuir de forma notable la intensidad de los seguimientos y pruebas de imagen.



## REFERENCIAS

1. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416.
2. Cybulski C, Huzarski T, Byrski T, et al. Estrogen receptor status in CHEK2-positive breast cancers: implications for chemoprevention. *Clin Genet*. 2009 Jan;75(1):72-8.
3. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97 (22):1652-1662.
4. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;381(9880): 1827-34.
5. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al: Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010; 3:696-706.
6. Cummings SR, McClung M, Reginster JY, et al: Arzoxifene for prevention of fractures and invasive breast cancer in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2011; 26:397-404.
7. LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, et al: Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofoxifene in postmenopausal osteoporotic women. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102:1706-1715.
8. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 2011; 364:2381-2391.
9. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF et al. IBIS II investigators. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk post-menopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 383: 1041-1048.
10. Alés-Martínez JE, Ruiz A, Chacón JI, et al. Preventive treatments for breast cancer: recent developments. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17:257-263.
11. King MC, Wieand S, Hale K, et al, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. 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.
12. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, Daly MB, Antoniou AC, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2013;31:3091-9.
13. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet*. 2000 Dec 2;356(9245):1876-81.
14. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2004;22:2328-35.
15. Gronwald J, Robidoux A, Kim-Sing C et al. Duration of tamoxifen use and the risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2014. 146: 421.

16. Xu L, Zhao Y, Chen Z, Wang Y, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a meta-analysis. *Breast Cancer*. 2015 Jul;22(4):327-34.
17. Shafae MN, Gutierrez-Barrera AM, Lin HY et al. Aromatase inhibitors and the risk of contralateral breast cancer in BRCA mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology* 33, no.28\_suppl (October 1 2015) 3-3.
18. <http://guidance.nice.org.uk/CG164>. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast. Publicada en junio de 2013, última actualización marzo de 2017, revisada por NICE en enero de 2018 sin cambios (visto el 31 de julio de 2018).
19. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 2.2019 — July 30, 2018 (Version 1.2014). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf) (visto el 28 de agosto de 2018).
20. Pujol P, Lasset C, Berthet P, et al. Uptake of a randomized breast cancer prevention trial comparing letrozole to placebo in BRCA1/2 mutations carriers: the LIBER trial. *Fam Cancer*. 2012 Mar;11(1):77-84.
21. Kotsopoulos J, Singer C, Narod SA. Can we prevent BRCA1-associated breast cancer by RANKL inhibition? *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jan;161(1):11-16.
22. Pennington KP, Walsh T, Lee M, et al. BRCA1, TP53, and CHEK2 germline mutations in uterine serous carcinoma. *Cancer* 2013; 119:332.
23. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, et al. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:1097.
24. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2013; 130:127.
25. Lee YC, Milne RL, Lheureux S et al. Risk of uterine cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2017 Oct;84:114-120.
26. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. *JAMA oncology*. 2016;2(11):1434-1440.
27. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46:2275.
28. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol*. 2015;1(3):296e305.
29. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial.. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Dec 14;108(3)
30. Peters ML, Garber JE, Tung N. Managing hereditary breast cancer risk in women with and without ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 Jul;146(1):205-214.

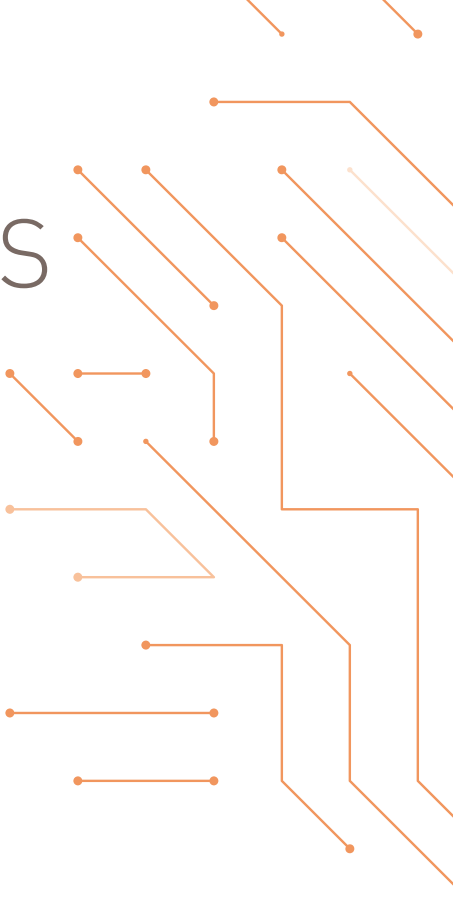
An abstract graphic design featuring a complex network of orange and white lines on a dark gray background, resembling a circuit board or a neural network. The lines are interconnected, forming a dense web of paths that flow from the top right towards the bottom left. The overall aesthetic is clean, modern, and technical.

## MÓDULO IV

---

## NUEVAS PERSPECTIVAS EN CÁNCER HEREDITARIO.

# RECURSOS NACIONALES E INTERNACIONALES DE TRABAJO COLABORATIVO Y EN RED EN CÁNCER HEREDITARIO



## **Dr. Joan Brunet Vidal**

Director de Genética Clínica del Cáncer, Institut Català d'Oncologia, Girona-Barcelona. Jefe de Servicio, Servicio de Oncología Médica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Josep Trueta, Girona.  
E-mail: [jbrunet@iconcologia.net](mailto:jbrunet@iconcologia.net)

## **Ignacio Blanco Guillermo**

Coordinador, Programa de Asesoramiento y Genética Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. Director Clínico, Laboratorio Clínico Territorial de la Metropolitana Norte, Institut Català de la Salut.  
E-mail: [iblanco.germanstrias@gencat.cat](mailto:iblanco.germanstrias@gencat.cat)

## **INTRODUCCIÓN**

Los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer tienen una baja incidencia motivo por el cual pueden ser considerados enfermedades raras. En la mayoría de los casos presentan una elevada heterogeneidad clínica como consecuencia de la penetrancia variable de las mutaciones en los genes de predisposición y de la potencial afectación de múltiples órganos. Es característico también el pleiotropismo genético y actualmente se conocen →100 genes relacionados con esta predisposición, con riesgos asociados muy variables. El uso clínico cada vez más extendido de los paneles de genes posibilita la identificación de mutaciones en genes de baja o moderada penetrancia en un porcentaje muy bajo de familias. De la mayoría de estos genes se dispone de un conocimiento limitado del riesgo asociado y las

medidas de prevención a recomendar, especialmente en los casos con poca carga familiar o identificados en estudios de paneles de genes sin relación con el fenotipo. A su vez han aumentado considerablemente las variantes genéticas de significado desconocido.

Por todos estos motivos se hace necesario desarrollar modelos colaborativos de trabajo interdisciplinarios en red tanto a nivel de la toma de decisiones clínicas (medidas de prevención, tratamiento) como a nivel de investigación clínica y genética.

El trabajo colaborativo en red se puede desarrollar a diferentes niveles: local-regional, nacional, europeo y mundial. Dicho modelo se puede construir en diferentes formatos: redes europeas y nacionales de centros promovidas por el sistema sanitario, grupos profesionales cooperativos (asociaciones profesionales, consorcios creados para un determinado objetivo), alianzas locales entre centros y proyectos específicos.

## REDES EUROPEAS DE REFERENCIA (RER)

Los sistemas de salud de la Unión Europea ofrecen una atención sanitaria económicamente rentable y de alta calidad. Sin embargo, esto es especialmente difícil en el caso de las enfermedades raras, de baja prevalencia o complejas, que afectan a la vida diaria de unos 30 millones de ciudadanos de la UE<sup>1</sup>. Por este motivo la Comisión Europea hizo una convocatoria en el 2016 para crear las denominadas redes europeas de centros de referencia para el manejo de las enfermedades raras (enfermedades de baja prevalencia y complejas), denominadas RER (*ERN European Reference Networks*)<sup>2</sup>. Las RER son redes virtuales que involucran centros sanitarios públicos (*Health Care Providers*) de diferentes países europeos cuyo objetivo principal es asistencial. Es decir, abordar aquellas enfermedades raras o complejas y/o que precisen de tratamientos altamente especializados y una concentración de conocimiento y recursos (Figura 1)



Figura 1. Esquema sobre las Redes Europeas de Referencia.

Para la discusión y toma de decisiones de los casos se ha creado una plataforma virtual denominada CPMS (*Clinical Patient Management System*)<sup>2</sup> que emula un comité multidisciplinar participado por expertos de cada ERN. El lema de las ERN es “se mueve el conocimiento y no el paciente”. Es inviable, y probablemente ineficiente, la creación de una RER para cada una de las cerca de 8.000 enfermedades existentes. La Comisión Europea optó por la designación de RER que daría respuesta a grupos de enfermedades raras. En la resolución de la convocatoria en el 2017 se crearon 24 RER para el manejo de diferentes grupos de enfermedades raras y una de ellas fue la RER destinada al manejo de los diferentes

síndromes de predisposición hereditaria a tumores, denominada **GENTURIS** (*Genetic Tumor Risk Syndromes*)<sup>3</sup>. La coordinación se realiza desde Njmegen (Holanda) y participan 23 centros de 12 países europeos. A parte de las instituciones sanitarias también forman parte de la RER representantes de asociaciones de pacientes. En España las Instituciones participantes son el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona y el Instituto Catalán de Oncología. GENTURIS está organizada en cuatro grupos temáticos (Síndrome de Lynch y Poliposis, Cáncer de Mama y Ovario Hereditario, Neurofibromatosis y Otros Síndromes) y seis *Task Forces*. Estas últimas están organizadas como grupos de trabajo con los siguientes objetivos:

- Definición de modelos organizativos asistenciales
- Buena práctica clínica, guías clínicas, análisis de resultados y control de calidad
- Formación continuada
- Bases de datos, biobancos e investigación
- Colaboración con asociaciones, comunicación y empoderamiento de pacientes.

Los centros participantes tienen que desarrollar las redes nacionales en cada uno de sus países con los centros que atienden pacientes y familias con síndromes hereditarios de cáncer. Estas redes nacionales tienen objetivos bidireccionales en el sentido de poder compartir los procedimientos y documentos que se generan en las *Task Forces* y de poder utilizar la red europea y el CPMS para consulta y toma de decisiones en casos complejos que requieran una valoración experta multidisciplinar. Aunque los objetivos principales de las RER están en torno a aspectos de la calidad asistencial también actúan de plataformas para el desarrollo de proyectos de investigación.

## ALIANZAS ENTRE CENTROS

Existen varios ejemplos de alianzas entre centros para el trabajo en red en genética del cáncer. La Oficina del CDC (Centro para el Control de las Enfermedades, USA) para la Genómica en Salud Pública ha promovido la creación de alianzas en cinco estados americanos en el marco del Programa de Genómica del Cáncer. Estas alianzas cubren todos los centros de un estado. A resaltar la **Colorado Cancer Genomics Alliance**<sup>4</sup> y la **Michigan Cancer Genetics Alliance**<sup>5</sup>.

La primera aglutina unos 50 centros del estado y tiene como objetivo potenciar las mejores prácticas en genómica del cáncer a través de la educación, programas de seguimiento y definición de políticas. Se centra en proporcionar recursos a pacientes y centros participantes tales como: información sobre cáncer hereditario, herramientas vía web para ayudar a identificar individuos de alto riesgo e información y accesibilidad a los Servicios asistenciales del estado que ofrecen asesoramiento genético, educación, test genético y seguimiento en síndromes de cáncer hereditario. La Michigan Cancer Genetics Alliance es una red colaborativa de expertos en genética y otros profesionales involucrados en la genómica oncológica que incluye alrededor de 40 centros. Promociona la calidad en la utilización de la tecnología genética y de los Servicios asistenciales de genética clínica del cáncer para una mejora de los resultados de salud. El objetivo global es que en el estado se disponga de una aplicación adecuada de la genómica para mejorar la prevención, detección y tratamiento del cáncer. .

A nivel nacional español existe la experiencia de reciente creación de un Servicio de Genética

Clínica del Cáncer en red en el marco de la alianza Red Oncológica de Catalunya, en la que participan los centros del Instituto Catalán de Oncología y del Instituto Catalán de la Salud, que forma parte de la RER Genturis. El Servicio integra los equipos asistenciales de seis Unidades de Consejo Genético, comparte vía web las bases de datos asistenciales para una mejor asistencia de las familias y promueve la realización de estudios. La creación de este servicio ha servido de base para la puesta en marcha de comités multidisciplinares y abiertos a la participación del resto de unidades de la comunidad autónoma (comité estudio de variantes de significado desconocido, comité de genes de riesgo moderado) y para el desarrollo de un consenso en la utilización de paneles de genes en cáncer hereditario.

## CONSORCIOS Y GRUPOS COOPERATIVOS DE TRABAJO EN RED.

Existen varias iniciativas de consorcios y grupos creados con el objetivo de trabajar en red para dar respuesta a los actuales retos clínicos y genéticos en cáncer hereditario. A modo de ejemplos citaremos algunos de los más representativos. **CIMBA**<sup>6</sup> (*Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2*) es un grupo colaborativo formado por investigadores de más de 70 grupos de todo el mundo. Su objetivo es proporcionar suficiente tamaño de muestras que permitan estudios a gran escala para evaluar los efectos de los modificadores genéticos. Creado en 2005 cuenta con datos fenotípicos de más de 45000 portadores *BRCA1/2*. Coordinado desde la Universidad de Cambridge ha permitido el avance en la identificación de modificadores genéticos, la aplicación del *Polygenic Risk Score* y el desarrollo de modelos de cálculo de riesgo como el BOADICEA.

Siguiendo en el área del cáncer de mama y para dar respuesta a la necesidad de la interpretación de variantes genéticas se constituyó **ENIGMA**<sup>7</sup> (*Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles*). Es un consorcio internacional de investigadores que trabajan de forma colaborativa para la clasificación de variantes. Sus objetivos son: determinar el significado clínico de variantes en *BRCA1/2* y otros genes relacionados con riesgo de cáncer de mama, proporcionar opinión experta a bases de datos Internacionales y comunicar esta información al nivel de la relación paciente-profesional sanitario.

Centradas en el ámbito del cáncer digestivo hereditario se encuentran INSIGHT y CGA. Creada en 2005 a partir de la fusión del Leeds Castle Polyposis Group y el International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC), **INSIGHT**<sup>8</sup> (*International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors*) es una organización científica, multidisciplinar e internacional cuyo objetivo es mejorar la calidad asistencial de los pacientes y familias con una condición hereditaria que implica riesgo de tumores gastrointestinales. Una parte importante del trabajo colaborativo se centra en la relación entre variantes genéticas y el fenotipo, por este motivo dispone de un grupo de trabajo y bases de datos para la clasificación de variantes. A nivel americano se constituyó en 1995 el grupo **CGA**<sup>9</sup> (*Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer*) con el objetivo de mejorar el conocimiento de las bases genéticas del cáncer colorectal hereditario y del manejo clínico de las familias afectadas, poniendo especial énfasis en las formas más infrecuentes.

A partir de la evolución del Mallorca Group en 2016 se crea el grupo **EHTG**<sup>10</sup> (*European Hereditary Tumour Group*) con la visión de abarcar los diferentes síndromes hereditarios y objetivos concretos de desarrollar estudios colaborativos, establecer guías clínicas y crear bases de datos.

## INICIATIVAS GLOBALES PARA FACILITAR EL TRABAJO EN RED EN GENÉTICA

Existen iniciativas globales no exclusivas de cáncer hereditario pero de las cuales cualquier rama de la genética humana puede beneficiarse, especialmente en el registro e interpretación de las variantes.

**The Human Variome Project**<sup>11</sup>(HVP) es una organización internacional no gubernamental, relacionada con la UNESCO, que trabaja con el objetivo de asegurar que toda la información sobre variación genética y su efecto en la salud humana es recogida, interpretada y compartida de manera abierta y gratuita.

La **Global Alliance for Genomics and Health**<sup>12</sup> (GAGH) es una alianza internacional sin ánimo de lucro creada en el 2013 para acelerar el progreso en la investigación genómica y salud humana mediante la creación de un marco de trabajo que permita compartir de forma efectiva y responsable los datos. Actualmente forman parte de esta alianza más de 500 organizaciones e instituciones.

En el marco de la GAGH y del HVP ha surgido el proyecto **BRCAExchange**<sup>13</sup> que tiene el objetivo de avanzar en el conocimiento de las bases genéticas del cáncer de mama y ovario mediante la recogida de datos de variantes en los genes *BRCA1/2* y su correspondiente información clínica.

En esta misma línea de compartir información se encuentra el **Leiden Open Variation Database**<sup>14</sup> (LOVD) y el NIH ha creado los recursos y organizaciones como ClinVar<sup>15</sup> y ClinGen<sup>16</sup> (Clinical Genome Resource). **ClinVar** es una base de datos pública de accesos libre donde se informan variantes genéticas y datos fenotípicos junto con evidencia que soporte dicha relación. **ClinGen** es también un recurso creado por el NIH con el objetivo de compartir datos genéticos y de salud de laboratorios, investigadores y clínicos para poder definir la validación clínica, patogenicidad y utilidad clínica las variantes genéticas. Los datos que se generan en ClinGen nutren las bases como ClinVar. Estas diferentes iniciativas se coordinan entre ellas y participan también de las organizaciones globales como el HVP.

## REFERENCIAS

- [https://ec.europa.eu/health/ern\\_es](https://ec.europa.eu/health/ern_es)
- <https://ec.europa.eu/health/ern>
- <https://www.genturis.eu>
- <http://www.cocancergenetics.org>
- <https://migrc.org/Library/MCGA/MCGADirectory.html>
- <http://cimba.ccge.medschl.cam.ac.uk>
- <https://enigmaconsortium.org>
- <https://www.insight-group.org>
- [www.cgaicc.com](http://www.cgaicc.com)
- <https://ehtg.org>
- [www.humanvariomeproject.org](http://www.humanvariomeproject.org)
- <https://www.ga4gh.org>
- [www.brcaexchange.org](http://www.brcaexchange.org)
- [www.lovd.nl](http://www.lovd.nl)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.org/clinvar>
- <https://www.clinicalgenome.org>





## MÓDULO IV

---

# NUEVAS PERSPECTIVAS EN CÁNCER HEREDITARIO.

# PAPEL DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES

**Dña. María Ricart**

Asociación de Familias con Síndrome de Lynch (AFALynch)

**Dña. Marisa Cots**

Asociación Mama y Ovario Hereditario (AMOH)

## DECLARACIÓN DE INTENCIONES - PLANTEAMIENTOS GENERALES

En términos generales una asociación responde a la unión de varios individuos para trabajar o conseguir un fin de interés común, siendo justamente ese fin el que les motiva para pertenecer a esa asociación. En el caso de las asociaciones de cáncer, y más concretamente en las de cáncer hereditario, el fin o interés común es el más preciado para cualquier ser humano, la propia vida.

Es importante señalar este punto para valorar, desde cualquier punto de vista, qué están tratando las asociaciones de cáncer hereditario. Sus asociados, directa o indirectamente están afectados por un gen que les anuncia que son sujetos vulnerables a desarrollar un cáncer, muchos de esos portadores, sin duda, han tenido o están sufriendo la enfermedad.

El papel del profesional sanitario es importantísimo en esta historia, vital, imprescindible, pero las asociaciones son conscientes que tienen sus recursos limitados, no pueden tratar a un único paciente, no pueden acompañar a sus pacientes una vez salen de la consulta. Los investigadores, ni si quiera conocen a los pacientes que serán objeto de sus estudios y desarrollos.

Y ahí está la grandeza del ser humano, cada uno debe dedicarse en la mayor medida posible a hacer todo aquello que está a su alcance para el bien de la sociedad. Las asociaciones de pacientes han venido a complementar el trabajo que desarrollan los profesionales, a asesorar y cuidar de los pacientes, a crear un canal bidireccional hacia el profesional que le pueda transmitir cuáles son las inquietudes y necesidades de los pacientes, cómo desean ser tratados, qué es lo que les interesa.

Echemos la vista atrás unos 50 años, pensemos en el cáncer, cuando apenas teníamos información del cáncer hereditario. Cuánto hemos evolucionado, cuánto conocemos ahora, qué medidas de detección precoz y prevención tenemos. Pues bien, las asociaciones también están evolucionando, y es su propósito hacerlo a un ritmo que les permitan ir en paralelo con los profesionales sanitarios.

La misión de las asociaciones no solo es acompañar al paciente como ha sido objeto durante el siglo pasado, trabajan para ofrecerle un asesoramiento fiable, apoyado en una base científica. Pretenden educar y formar a la sociedad afectada para que cambie sus hábitos hacia un estilo de vida saludable, donde su estado físico y psíquico es muy importante. La principal motivación de una asociación, en lo que al paciente se refiere, es conseguir que afronte su situación con la mayor fortaleza posible como individuo, porque es a partir de esa base sobre la que se tiene que construir el resto de la historia, su historia.

Creemos que, si el conocimiento del cáncer del siglo XX al siglo XXI ha cambiado, por qué no lo va a hacer el paciente, y esa, es la verdadera función de las asociaciones.

Conseguir recursos para la investigación del cáncer hereditario es otro de los grandes objetivos. La administración pública y empresas privadas con intereses en este sector destinan los recursos en función de un interés general o masivo, por lo que las enfermedades con porcentajes inferiores van quedando relegadas en función del presupuesto.

Existen más de 200 tipos de cáncer que afectan a una gran parte de la sociedad, los de carácter hereditario suponen un porcentaje mínimo, aunque su agresividad no es correlativa con ese porcentaje. Es por ello por lo que las asociaciones pretenden aportar su apoyo y recursos a la investigación, por lo que organizan eventos deportivos, sociales y culturales para conseguir esos recursos que destinar y poner a disposición de la comunidad científica.

Llegados a este punto estamos en disposición de replantear el anunciado en beneficio de todos. La cuestión no es el papel que están haciendo las asociaciones de pacientes de cáncer hereditario, la verdadera cuestión es, cuál es el papel que deberían realizar estas asociaciones, qué grado de implicación deben tener con los profesionales sanitarios o con la comunidad científica.

Existen asociaciones como AFALynch (Asociación de Familias con Síndrome de Lynch) o AMOH (Asociación de Mama y Ovario Hereditario) que entienden y están trabajando en esa línea. Asociaciones donde el personal sanitario han sido fundadores y son un puente entre ambas partes para coordinar un trabajo conjunto que beneficie al principal interesado, el paciente.

Queda mucho trabajo por hacer, mientras la sociedad científica investiga la cura del cáncer y el personal sanitario trabaja incansablemente en tratar a los pacientes con la intención de prevenir y superar esta enfermedad, las asociaciones tienen que tener un papel fundamental y sumarse a esa sinergia con el objetivo de conseguir que la persona sea cada vez más un paciente formado e involucrado en el desarrollo y gestión de su enfermedad.

Las asociaciones del siglo XXI deben ser un punto de encuentro de profesionales, pacientes y familiares, en definitiva, una fuente de vida para todos.

## CASO PRÁCTICO

I. DECISIONES

II. ARBITRARIEDAD

III. DESIERTO versus JARDÍN

IV. IMPORTAR LAS BUENAS IDEAS

- a) Con perspectiva de género.
- b) Vivir con el síndrome de Lynch.

V. FABRICANDO DE PROPIAS

- a) Terapias testimoniales
- b) Creación de comunicación a través de plataformas digitales.
- c) Captación de fondos o Fundraising

### I. DECISIONES

Nuestra vida es el conjunto de decisiones que tomamos día tras día, de la más nimia a la más difícil. Decidimos casi de forma automática si hoy compraremos baguete o pan de molde, aunque también nos tocará tomar decisiones más complejas del tipo, ¿me voy a trabajar al extranjero o me quedo en el país?

### II. ARBITRARIEDAD

Lo que yo nunca decidí es caer enferma como tampoco pude escoger qué tipo de enfermedad me gustaba más, o bien un refriado o quizá algo un poco más atrevido, un cáncer, por ejemplo. El cáncer, como muchas otras enfermedades, decide a costa de uno mismo, actúa de forma arbitraria y como consecuencia deja al paciente en estado de shock porque la palabra le remite a cuestionarse su propia existencia como ser vivo. Después vendrán los matices que serán muy importantes.

Mi primer cáncer fue un cáncer de colon que me sobrevino a los treinta y tres años. Durante el año que duró la quimioterapia no tuve necesidad de acudir a ninguna asociación de pacientes. Esto sí fue una decisión. Además, hubiera podido tomarla de signo contrario, acudir, por ejemplo, a EuropaColon.

Doce años y tres cánceres más tarde sí deseaba encontrar una asociación de afectados por el síndrome de Lynch, del que estaba recién diagnosticada. Mi historia personal en relación con el cáncer era muy pesada de llevar, necesitaba comunicarme con alguien y deseaba que hubiera más información más allá de la puerta del hospital. Además, el cáncer había sido una adversidad, una fatalidad, pero intentar explicar el síndrome de Lynch se había convertido en un problema. Como dato curioso contaré que ya fue un problema para los médicos cuando me lo intentaron explicar a mí por primera vez...a mí y a mis hijos.

Allí aprendí la importancia de encontrarte con un buen o mal comunicador. Tuve la suerte de aprender de uno muy bueno, al que le apasionaba explicar genética con un folio delante realizando todo tipo de dibujitos. Encontrar un médico que sepa ponerse en el lugar del paciente, lo que significa comprender que el paciente es totalmente ignorante de todo lo que el médico ha tenido que estudiar, y que sepa transmitirle la información que él posee a un nivel que el paciente la pueda entender, es encontrar un tesoro. No es fácil y, de algún modo, posteriormente, yo también he tenido que asumir este reto, pero no hay otra. Todavía conservo esta valiosa “documentación”.

Necesité tiempo para digerir todo lo que me había ocurrido, así como para entender la diferencia entre cáncer esporádico y cáncer hereditario, y lo que este último implicaba para mi descendencia. También aprendí a tomar conciencia de lo que significaba vivir con el síndrome de Lynch. Exactamente aquí percibí que, al contrario del esporádico, al revés de lo que hice a los treinta y tres, aquí precisamente no se trataba de olvidar sino de no olvidarse de la mutación y aprender a vivir con ella.

### III. DESIERTO versus JARDÍN

Cuando entraba por la puerta de mi querido Hospital Clínic de Barcelona recuerdo que una de las cosas que me hacía más feliz era no tener que explicar qué era eso de tener un sistema de reparación del ADN que no terminaba de funcionar bien. Recuerdo que a menudo pensaba en la palabra comprensión, “aquí me comprenden”. Nadie me miraba con extrañeza, ni nadie me decía que tenía que olvidar *estos cuentos*. Pero el síndrome de Lynch era una losa y pesada cuando se salía de estos círculos tan restringidos y privilegiados.

No existía ningún recurso en la sociedad que permitiera poner en práctica el sentimiento antropológico de hablar con alguien en situación similar, de refugiarse bajo un mismo paraguas que nos albergara o protegiera de la tormenta de sentimientos que significa un diagnóstico positivo de síndrome de Lynch.

A los pacientes con cáncer esporádico los problemas inherentes al cáncer hereditario se les hacían cuesta arriba, cuando no incomprensibles. La cirugía de reducción de riesgo no se entiende fácilmente; suena “antinatural”, digamos que no es lo más intuitivo del mundo; la decisión de operarse un órgano que de forma potencial podría desarrollar cáncer pero que precisamente en el momento de la cirugía está sano, explicar esto, incluso a personas de nuestro propio entorno, no es fácil. Comentarlo entre personas afectadas con síndrome de Lynch es mucho más fácil por razones obvias.

Me concedieron una beca y tuve la suerte de poder vivir dos años en París. Allí descubrí un jardín.

### IV. IMPORTAR LAS BUENAS IDEAS

AFALynch es una heredera directa del buen hacer de HNPCC – LYNCH France. Ellos llevaban unos trece años de andadura como asociación cuando los conocí. Su trabajo se basaba, principalmente, en proveer información rigurosa y científica sobre el síndrome de Lynch y en la realización de un Jornada anual de información para los afectados que tenía lugar cada año en una ciudad francesa distinta. Puntualizo que la Jornada se basaba en charlas de los distintos profesionales que intervienen en el síndrome de Lynch: oncólogos,

gastroenterólogos, cirujanos, ginecólogos, psicólogos, consejeros genéticos y enfermeras. Acudí a tres de ellas y en mi opinión, estas Jornadas son un recurso muy valioso, una herramienta de relación médico-paciente de primer orden, ya que se produce fuera del contexto hospitalario lo que significa que el paciente al encontrarse más relajado puede asimilar con más facilidad ciertos conceptos que en la tensión de un despacho, a veces, son más difíciles de comprender. La asimetría de conocimientos sigue siendo la misma, pero hay un elemento de acercamiento mutuo muy importante. Y me atrevo a decir que de descubrimiento recíproco. La interacción con otros afectados, que permite la Jornada, significa que habrá un intercambio de experiencias que no puede darse a nivel hospitalario.

En el síndrome de Lynch, los afectados y las afectadas en mayor grado, estaremos sujetos a tener que tomar ciertas decisiones a lo largo de toda nuestra vida y nadie niega la mayor sobre la necesidad de poseer y saber manejar información rigurosa, científica y de calidad en la que poder basar nuestras decisiones. No podemos vivir en la inopia. No somos médicos, pero actualmente una gran mayoría de nosotros hemos cursado estudios que, teóricamente, deberían facilitar la toma de decisiones siempre y cuando la información que manejemos no sea la del Dr. Google.

#### **IV.a Con perspectiva de género.**

Durante bastante tiempo dominó el acrónimo HNPCC, las siglas que todos ustedes saben que en inglés significan Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer, por encima de síndrome de Lynch. Ahora bien, bajo estas siglas no se escondía solamente una predisposición al cáncer de colon sino también al de endometrio (y otros). Es más, en numerosas ocasiones las mujeres afectadas con síndrome de Lynch, el cáncer de colon no era el primero en sorprenderles. Este acrónimo seguía muy vigente y se utilizaba de forma masiva, en detrimento de síndrome de Lynch, cuando AFALynch estaba recién lanzada y todavía andaba a gatas. En la Jornada que Lynch France organizó en Rennes en el año 2013 y a la que pude asistir, me impresionó particularmente el Profesor Jean Levêque del servicio de ginecología CHU Anne de Bretagne (Rennes) cuando tomando una tiza ralló el acrónimo mientras comentaba que deberíamos de tomar la buena costumbre de llamarle síndrome de Lynch o de añadirle letras al famoso acrónimo, algo así como HNPCCCEO, Hereditary Non Polyposis Colorectal and Endometrial-Ovarian Cancer, aunque va a ser difícil de pronunciar.

Cuando regresé estaba en situación de defender lo que ya había intuido tiempo atrás, así que AFALynch añadió la perspectiva de género a su recién estrenada andadura.

Cuento este episodio como ejemplo de la importancia de estas Jornadas que realizaba y sigue realizando Lynch France, para animar a los profesionales médicos y sanitarios a salir de sus despachos y centros hospitalarios e informar y comunicar qué significa vivir con el síndrome de Lynch en contextos más informales para ellos mismos y para los afectados. En este sentido, desde AFALynch hemos realizado dos Jornadas/Matinales informativas y un Taller-Conferencia sobre la colonoscopia, los tres con gran éxito de público. Y más importante si cabe fue la gran implicación de los asistentes a los actos en forma de comentarios, dudas y preguntas. Es importante poder realizar este tipo de actos colectivos porque el afectado o paciente se encuentra, como hemos comentado anteriormente, más relajado, lo que facilita una comunicación **más valiosa**. También se aprende de las preguntas que realizan los propios afectados. Para terminar este epígrafe, comentar que todo esto no hubiera sido posible sin el papel de una asociación, en este caso concreto, sin AFALynch.

## IV.b Vivir con el síndrome de Lynch.

Cuando la presidenta de Lynch-France me ofreció el libro divulgativo para afectados con el síndrome, la *brochure* que es como la llaman, me emocioné. Nunca antes, nadie en España me había ofrecido un librito informativo sobre mi propia condición genética, sencillamente porque no existía. Me prometí a mí misma que esto tenía que cambiar. El día 22 de marzo del 2017, presentamos en el Colegio de Médicos de Barcelona la primera guía para afectados con el síndrome de Lynch "Vivir con el síndrome de Lynch". Se trata de una obra coral de la que me siento especialmente orgullosa por la utilidad que ha demostrado tener. En seis meses se agotaron los dos mil quinientos ejemplares de los que disponíamos. Se puede informar a los afectados que se encuentra en formato pdf en la página web de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) así como en la de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG).

## V. FABRICANDO de PROPIAS

### V.a Terapias testimoniales

Desde el año 2012, año de nuestro nacimiento, hemos realizado alrededor de trescientas terapias testimoniales. Cada terapia testimonial nos lleva de promedio dos sesiones de sesenta minutos y unos cinco correos electrónicos. ¿Por qué se recurre a otra persona para contarle la vida? Me atrevo a pensar en tres motivos:

- 1.- Saben que la conexión se realizará de forma casi automática, serán entendidos a la primera, y de forma no asimétrica, la comunicación es afectado-afectado.
- 2.- Poder contar lo sucedido sin el preámbulo, fastidioso, de tener que explicar qué es el síndrome de Lynch.
- 3.- Cuando llaman no les ponemos (de entrada) límites de tiempo, a diferencia de la consulta médica en la cual y, desgraciadamente, el tiempo es un bien escaso. Se puede contar toda la historia personal y familiar relacionada con el síndrome de Lynch con todo lujo de detalles.

Uno de los objetivos de AFALynch era saber cómo comunicar sobre una condición genética, un equilibrio difícil de transmitir entre enseñar a vivir con el síndrome, pero sin restarle la importancia que se merece. Con el tiempo hemos aprendido a hacerlo cada vez con más facilidad y nuestros mejores alumnos han sido a la vez nuestros grandes maestros, los propios afectados.

De la globalidad de nuestra historia con el síndrome de Lynch el médico solo forma parte de ella en un porcentaje pequeño. El paciente está en todo el proceso de su enfermedad, el médico sólo en una parte de él. Muchos otros profesionales sanitarios y personal administrativo circulará por nuestra historia con el síndrome, unos con fortuna, los menos intentaremos olvidarlos y/o cambiarlos. Solo el afectado/paciente es el protagonista absoluto en todas las funciones y actúa en todos los actos. Ve todo lo que ha funcionado y dónde se puede mejorar. Lo ha dado todo sin saberse la partitura. Conoce a todos los otros actores que han pasado por el escenario y que han podido retirarse. Si algo no ha funcionado creo que es de justicia escucharle.

Y estoy convencida que, actualmente, una gran mayoría de profesionales médicos cree en la figura del paciente que se alza con voz propia e intenta aportar su granito de arena para

cambiar las cosas a mejor o, como fue el caso de AFALynch, para llenar ese agujero negro que significaba el síndrome de Lynch.

En un Congreso de Gastroenterología al que fui invitada, en el turno de preguntas después de mi ponencia, un médico me interpeló interesándose por si facilitábamos información médica a los afectados que contactaban con nosotros. La respuesta consistió en un NO, rotundo y rápido. Nunca lo hemos hecho porque no es nuestro papel. No consiste este artículo en detallar cómo realizamos las terapias testimoniales, pero citaré dos obras fundamentales que nos han servido para poder realizarlas, “El hombre en busca de sentido” del psiquiatra vienés Viktor Frankl y la segunda, “Vivir con el síndrome de Lynch”, ya que, ante cualquier consulta médica, ahora sí, podemos remitirles al capítulo y página que corresponde. Allí encontrarán una explicación científica y explicada teniendo en cuenta la figura del paciente, es decir, con perspectiva de paciente y/o afectado.

### **V.b Creación de comunicación a través de plataformas digitales**

Hemos creado plataformas digitales donde poder realizar una labor de difusión de conocimiento mientras se crea concienciación y difusión del síndrome a la sociedad.

### **V.c Captación de fondos o Fundraising**

No podemos dejar de lado una de las misiones que intentan realizar con mayor o menor fortuna toda asociación de pacientes, el *fundraising* o captación de fondos. A pesar de que era uno de nuestros objetivos y además recogido en los Estatutos de AFALynch, no ha sido hasta este año 2018 que hemos conseguido poner en marcha nuestro primer proyecto de *fundraising*, el “Stop Morir Joven – Beca Lynch”. El proyecto arrancó en el mes de agosto con mucha fuerza y esperamos poder mantenerlo en el tiempo.

## **CONCLUSIÓN**

- Las Asociaciones de afectados por un alto riesgo de desarrollar cáncer realizan un papel de intermediario entre los profesionales médicos y los afectados.
- Pueden encontrarnos en internet, lo que permite al paciente o afectado un acercamiento de tú a tú, es decir, en trato de igualdad, sin jerarquías, pero al mismo tiempo le evitan navegar sin rumbo fijo por el universo internet.
- Trasladamos a los profesionales médicos las dudas más recurrentes y a la inversa, hacemos hincapié en los mensajes clave que nos transmiten los profesionales cuando hablamos con los pacientes o afectados.
- Las Asociaciones de afectados por un alto riesgo de desarrollar cáncer nos reivindicamos no solamente como herramienta de ayuda y confort entre nuestros afectados. Trabajamos al lado de los profesionales para aprender más y mejor de nuestra propia condición genética y poder ofrecerles nuestro propio punto de vista. La lamentable frase, todo para el paciente pero sin el paciente, la consideramos de otra época.



## AGRADECIMIENTOS:

Por su inestimable apoyo a los pacientes y afectados con BRCA o síndrome de Lynch, las autoras de este capítulo desean expresar su agradecimiento a:

- Todos nuestros compañeros de las Juntas de Gobierno de AFALynch y AMOH.
- SEOM, por su inquebrantable soporte hacia las asociaciones de pacientes. La Sección de Cáncer Hereditario y a los distintos Coordinadores de esta sección con los que hemos tenido el placer de realizar proyectos de forma conjunta: Dra. Graña-Suárez, Dr. Teulé y Dra. Guillén.
- La Dra. Judith Balmaña y Dr. Francesc Balaguer, sin los cuales AFALynch no hubiera sido posible. La Dra. Gemma Llord y el Dr. Miguel Ángel Seguí, sin los cuales AMOH tampoco hubiera sido posible.
- Nuestras familias, de forma especial Jordi y Marcelo, y a nuestros hijas e hijos, padres y madres porque la unidad en cáncer hereditario no es el individuo sino la familia.
- Los incontables afectados que han compartido con AFALynch y AMOH vuestras historias, todas distintas, pero tan iguales al mismo tiempo. Sus preocupaciones, dudas y preguntas han sido la base de nuestro trabajo.



# ENLACES DE INTERÉS EN CÁNCER HEREDITARIO



## **Raquel Macias Montero**

Oncóloga Médica

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

Responsable Consulta de Alto riesgo y Cáncer Hereditario.

E-mail: [raquelmaciasm2013@gmail.com](mailto:raquelmaciasm2013@gmail.com)

---

## **SOCIEDADES Y ASOCIACIONES**

Asociación Española de Genética Humana: <https://www.aegh.org/>

European Society for Medical Oncology (ESMO): <http://www.esmo.org/>

Sociedad Americana de Oncología Médica: <https://www.asco.org/>

Sociedad Española de Oncología Médica: <http://www.seom.org>

Sociedad Europea de Genética Humana: <https://www.eshg.org>

The Genetics Society of America: <http://www.genetics-gsa.org/>

## **BASES DE DATOS**

Bioinformática:

EMBnet <http://www.embnet.org>

Ensembl <http://www.ensembl.org/index.html>

European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) <https://www.ebi.ac.uk/services>

ExpASy <https://www.expasy.org/>

## Clínicas:

ASK2ME <https://ask2me.org/>

European Hereditary Tumour Group <https://ehtg.org/>

GENE <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>

GeneCards <https://www.genecards.org/>

GeneReviews® NCBI Bookshelf <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

Orphanet <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

The International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (InSiGHT) <https://www.insight-group.org/>

## Laboratorios/molecular

Breast cancer information core <https://research.nhgri.nih.gov/bic/>

ClinVar. National Center Biotechnology Information <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) <https://www.emqn.org/>

ExAc Browser. Exome Aggregation Consortium <http://exac.broadinstitute.org/>

GenBank <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>

Genetic Testing Registry <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>

HUGO Gene Nomenclature Committee <https://www.genenames.org/>

Human Gene Mutation Database <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

Human Protein Reference Database <http://www.hprd.org>

Leiden Open Variation Database (LOVD) <http://www.lovd.nl/3.0/home>

Locus Reference Genomic (LRG) <http://www.lrg-sequence.org/>

Locus Specific Database. Human Genome Variation Society <http://www.hgvs.org/locus-specific-mutation-databases>

Locus Specific Mutation Databases. The Human Variome Project [http://grenada.lumc.nl/LSDB\\_list/lstdbs](http://grenada.lumc.nl/LSDB_list/lstdbs)

Molecular Biology Database Collection <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC102497/>

Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP) of Nucleotide Sequence Variation. National Center for Biotechnology <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>

Spain Mutation Database (SpainMDB) <http://spainmdb.isciii.es/>

The Cancer Genome Atlas (TCGA) <https://cancergenome.nih.gov/>

Universal Mutation Database (UMD) <http://www.umd.be/>

#### MODELOS PREDICTIVOS DE MUTACIÓN Y RIESGO DE CÁNCER:

BOADICEA <https://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/>

BRCAPRO <http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/>

IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>

BRCA Risk Calculator <http://www.myriadpro.com/brca-risk-calculator/>

PREMM5 Lynch Syndrome prediction model <http://premm.dfci.harvard.edu/>

Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD) - cumulative risk for cancer by age, genetic variant, and gender <http://lscarisk.org/>

Risk calculator for estimating a patient 's risk for PTEN mutation <http://www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore/>

Stanford Decision Tool for Women with BRCA Mutations <http://brcatool.stanford.edu/>

The Penn II BRCA1 and BRCA2 Mutation Risk Evaluation Model <https://pennmodel2.pmacs.upenn.edu/penn2/>

## CONSEJO GENÉTICO

Sociedad Española de Asesoramiento Genético <https://seagen.org/>

The National Society of Genetic Counselors (NSGC) <https://www.nsgc.org/>

## LINKS A DOCUMENTOS NORMATIVOS

World Medical Association. Declaración de Helsinki, sobre los principios para las investigaciones médicas en seres humanos (última versión, 2008) <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2008.pdf>

Council of Europe.

Investigación Biomédica <https://www.coe.int/en/web/bioethics/biomedical-research>  
Convención de Oviedo <https://www.coe.int/en/web/bioethics/oviedo-convention>

Protocolo Adicional al Convenio de Biomedicina, relativo a los análisis genéticos con fines sanitarios, de 27 de noviembre de 2008 <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/203>

Recomendación Rec(2006)4 del Comité de Ministros relativa a la investigación con material biológico de origen humano, de 15 de marzo de 2006 [https://search.coe.int/cm/Pages/result\\_details.aspx?ObjectID=09000016805d84f0](https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectID=09000016805d84f0)

Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2007-12945>

Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2002-22188>

UNESCO. Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos, 16 de octubre de 2003. [http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL\\_ID=17720&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)

## ASOCIACIONES DE PACIENTES ESPAÑOLAS

Alianza Española de Familias de von Hippel-Lindau <https://www.alianzavhl.org/>

Asociación de Familias con Síndrome de Lynch <https://www.facebook.com/AFALynch/>

Asociación de Mama y Ovario Hereditario <http://amohasociacion.org/>

Federación Española de Padres de Niños con Cáncer <https://cancerinfantil.org/>

Grupo Español de Pacientes con Cáncer <http://www.gepac.es/>

Pheochromocytoma i Paraganglioma Acción Solidaria <https://www.facebook.com/pheipas/> <http://pheipas.org/>



