

Programa de Cáncer Familiar

Guerra JA, Urioste M, Benítez J, Gutiérrez Abad D

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Servicio de Onco-hematología, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

jguerra.hflr@salud.madrid.org

Resumen

Introducción: Este Programa se considera de interés porque vincula dos entidades como el Hospital Universitario de Fuenlabrada, perteneciente al Servicio Madrileño de Salud, y el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), perteneciente al Instituto Carlos III y al Ministerio de Ciencia e Innovación, a través del Programa de Investigación clínica establecido entre ambas entidades con el fin de aportar investigación básica a la práctica oncológica habitual. Dentro de este programa se desarrollará una Unidad de cáncer familiar de forma integral desde el cribado familiar al seguimiento pasando por las pruebas genéticas.

Material y métodos: Revisión de la literatura científica referente a cáncer familiar, revisión de las recomendaciones vigentes en nuestro entorno, revisión de datos propios del hospital.

Resultados: Desarrollo de una atención al cáncer familiar de forma integral, incorporando la consulta genética, la unidad de seguimiento clínico, la investigación genética y clínica y la docencia dentro de la misma estructura que reúne dos entidades diferentes al amparo del convenio CNIO-Hospital Universitario de Fuenlabrada. Esta Unidad de cáncer familiar pretende ser la referencia de la Comunidad de Madrid para este tipo de situaciones.

Palabras clave: Cáncer familiar, Gestión multientidad, Tratamiento integral.

Familial Cancer Program of the Fuenlabrada's University Hospital and the National Center of Oncological Investigations (CNIO)

Abstract

Introduction: This Program is considered of interest because links two entities as Fuenlabrada's University, belonging to the Service Of Madrid of Health and the National Center of Oncological Investigations (CNIO) belonging to the Carlos III Institute and to the Department of Science and Innovation across the Program of clinical Investigation established between both entities in order to contribute basic investigation to the oncologica practice. Inside this program there will develop a Unit of Familiar Cancer of integral form from the sifted relative to the follow-up happening for the genetic tests.



Material and methods: Review of the scientific literature relating to Familiar Cancer, Review of the in force recommendations in our environment, Review of own information of the hospital.

Results: Development of an attention to the familiar cancer of integral form, incorporating the genetic consultation, clinical follow-up unit, the genetic and clinical investigation and the teaching inside the same structure that assembles two different entities under the protection of the agreement CNIO Fuenlabrada's University Hospital. This Unit of Familiar Cancer tries to be the reference of the Community of Madrid to this type of situations.

Key words: Familiar cancer, Management multientity, Integral treatment.

Introducción

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

Existen dos posibles conjuntos de alteraciones genéticas: cambios en la secuencia del ADN y cambios epigenéticos que afectan a la expresión de genes.

Las alteraciones 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 causados por hipermetila-

ción de las islas CpG en sus promotores, como es el caso de *p16*, el gen *MLH1* o el gen *BRCA1*. Cuando estas alteraciones se encuentran en las células de la línea germinal se transmiten a la descendencia. Este es el caso del cáncer de mama, patología en la que aproximadamente un 5-10% de los afectados son consecuencia de la herencia por vía germinal de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. También en este grupo encontramos alteraciones genéticas que transmiten una predisposición a desarrollar un tipo o varios de tumores, como es el caso de la ataxia telangiectasia, cuya mutación afecta al gen *ATM* que está implicado en los procesos de reparación del ADN y sus pacientes desarrollan linfomas del tipo no Hodgkin, leucemias linfocíticas agudas, carcinoma de estómago y, además, poseen una alta predisposición al cáncer de mama. Estas alteraciones genéticas en el cáncer hereditario pueden afectar a genes supresores y a genes de reparación del ADN. Ejemplos de mutaciones en genes reparadores del ADN aparecen en algunos casos como el cáncer colorectal hereditario de tipo no polipósico (HNPCC) con mutaciones fundamentalmente en los genes *MSH2* y *MLH1*. En cuanto a mutaciones en genes su-



presores de tumores encontramos un tipo de cáncer como el retinoblastoma, donde el gen alterado es el gen supresor de tumores *Rb*; la poliposis familiar adenomatosa donde el gen afectado es *APC*, el tumor de Wilms, con el gen *Wt1* mutado, las neurofibromatosis de tipo 1 y 2 con alteraciones en los genes *NF1* y *NF2*.

Objetivo

El objetivo general del Programa de cáncer familiar CNIO-HUF es la evaluación y atención de pacientes y familias con posibles formas hereditarias de cáncer e investigación de la susceptibilidad genética al cáncer.

Estructura

a. **Consulta genética**, para la evaluación de familias con síndromes de predisposición al cáncer:

- Recogida de información clínica y familiar.
- Consejo genético.
- Pruebas genéticas (estudio de genes específicos de susceptibilidad).
- Estudio familiar.

b. **Unidad de Seguimiento**, para el seguimiento de pacientes y familiares de alto riesgo:

- Seguimiento clínico y psicológico de portadores.
- Seguimiento de pacientes de alto riesgo sin mutación identificada.
- Seguimiento de pacientes con síndromes poco frecuentes sin

protocolos de seguimiento consensuados.

- Coordinación de medidas profilácticas de reducción de riesgo.

c. **Investigación genética y clínica** con desarrollo de proyectos, participación en ensayos clínicos, investigación de nuevas dianas:

- Recogida de muestras biológicas para investigación.
- Reclutamiento de portadores o pacientes de alto riesgo sin mutación identificada.
- Participación en ensayos de quimiosensibilidad y terapia molecular (ej. Portadoras de mutaciones en *BRCAs* e inhibidores de *PARP*; síndromes hamartomatosos y rapamicina; cáncer colorectal con inestabilidad y tratamiento con 5 FU).

d. **Docencia Genética y Clínica**, con formación y promoción de los principios genéticos y clínica del cáncer hereditario y colaboración con otras instituciones interesadas en el cáncer hereditario.

Dependencia

- Consulta de consejo genético (CCG) en cáncer familiar, dependiente del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Fuenlabrada y Programa de Genética del Cáncer Humano del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.
- Laboratorio de Biología Molecular para el estudio de genes de los genes de susceptibilidad, dependiente del Programa de Genética del Cáncer Humano del CNIO.



- Unidad de Seguimiento de pacientes con alto riesgo de cáncer, dependiente del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Desarrollo del programa

- **Establecimiento de un circuito asistencial y criterios de derivación**, para que la asistencia a pacientes sea efectiva se desarrollará un circuito asistencial que contemple la asistencia a pacientes tanto del área de referencia del hospital como todos aquellos interesados o derivados por sus médicos responsables.
- **Recogida de la información**: mediante entrevista en la consulta ubicada en el Hospital Universitario de Fuenlabrada.
- **Consentimiento Informado e informe de la primera consulta**: durante la primera consulta se establecerá la indicación de estudio genético y el consentimiento informado para el mismo.
- **Toma de muestras**: se llevará a cabo en la zona de extracciones del Servicio de Oncología Médica mediante venopunción en cantidad variable dependiente del tipo de estudio por personal de enfermería del Hospital de Día Oncohematológico del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

- **Estudio genético**: se lleva a cabo en los laboratorios del Programa de Genética del Cáncer Humano del CNIO localizados en el Hospital Universitario de Fuenlabrada, con emisión de un informe de resultados y en ocasiones, un juicio sobre las implicaciones en el consejo genético que puedan desprenderse del análisis.
- **Consejo genético**: en función de los resultados del estudio genético se aconsejará al paciente una segunda consulta para recibir consejo genético. La comunicación del riesgo de padecer y transmitir la patología se efectúa en términos de probabilidad de acuerdo con los datos de la literatura científica.

Manejo y seguimiento clínico

La vigilancia y el manejo clínicos de los portadores asintomáticos de mutaciones en genes de susceptibilidad es una necesidad asistencial desigualmente resuelta. Estos pacientes tienen un elevado riesgo para desarrollar diversos tipos de tumores a edades tempranas y solo la detección precoz y las medidas de reducción de riesgo son eficaces a la hora de minimizar los efectos del cáncer por lo que precisan un seguimiento específico que se realizará en Oncología del Hospital Universitario de Fuenlabrada.