

Registros de cáncer hereditario

M. Andreu García

Servicio de Digestología. Hospital del Mar de Barcelona.

Actualmente conocemos que algunos de los tumores malignos pueden ser la manifestación de alteraciones genéticas que se transmiten dentro de una familia. El estudio de las familias de enfermos a los que se diagnostica de forma incidental de un cáncer que sugiere criterios de herencia es actualmente ineludible, no pudiéndose garantizar completamente el control de la enfermedad si no es con la identificación de los familiares en riesgo y con la aplicación de programas de cribado y seguimiento de los mismos. Por todo ello, desde hace varias décadas se apreció la necesidad de crear registros de familias con cáncer hereditario (CH). Entre los tumores digestivos con potencial hereditario, el cáncer de colon es uno de los más estudiados y del que se han identificado con mayor detalle las alteraciones genéticas que son transmitidas directamente de forma autosómica y dominante. Inicialmente se registraron las familias con poliposis cólica familiar (PCF) y posteriormente las familias con cáncer de colon hereditario sin poliposis (CCHNP). Uno de los primeros registros sobre cáncer hereditario existentes en el mundo fue el descrito por Lockhart-Mummery¹ en 1925, en el Hospital St. Marks de Londres, que recoge el registro de familias con PCF.

Los registros poblacionales también han permitido obtener información sobre la posible agregación familiar de otros tumores (testiculares, de próstata o de mama entre otros)²⁻⁷. En este artículo especificaremos cómo deben organizarse los registros de cáncer hereditario en gastroenterología, teniendo en cuenta la experiencia de equipos médicos de otros países que tienen desde hace años una avanzada organización en este tipo de registros, pudiéndose extrapolar los objetivos y organización para registros de otros tumores hereditarios, y destacaremos como ejemplo el cáncer de colon hereditario por ser uno de los más estudiados.

MANIFESTACIONES COMUNES A TODO CÁNCER HEREDITARIO

Existen unas manifestaciones comunes a cualquier tipo de cáncer hereditario, aunque no todas se cumplen en todos los casos; por tanto, deben tomarse únicamente como guías generales que en cada familia con sospecha de cáncer hereditario deberán aplicarse cuidadosamente: *a)* edad temprana de inicio; *b)* múltiples cánceres primarios que afectan a un mismo individuo y a su familia; *c)* estigmas físicos premonitorios y/o biomarcadores de genotipo en algunos síndromes; *d)* manifestaciones clínicas distintivas; *e)* diferencias en la supervivencia cuando se comparan con tumores homólogos esporádicos; *f)* se reproduce un patrón mendeliano de herencia, y *g)* identificación de mutaciones genéticas en la línea germinal, en la mayoría de los casos⁸.

CÁNCER DE COLON HEREDITARIO

El cáncer de colon hereditario supone aproximadamente el 5% del total de cánceres de colon y está directamente causado por anomalías genéticas heredables. Existen distintos tipos, que incluyen la PCF que se define como una lesión autosómica dominante causada por un defecto en el gen *apc* en el brazo largo del cromosoma 5. El fenotipo tradicional incluye la detección de más de 100 pólipos adenomatosos de colon. No obstante, existen casos con menos de 100 pólipos que también pueden ser PCF, además de la variante denominada síndrome de Gardner. Otro tipo es el CCHNP, que se manifiesta con escasos pólipos. Se han descrito dos subtipos: el síndrome de Lynch I, que se inicia a una edad temprana (antes de los 50 años), suele localizarse en colon derecho y con frecuencia existen neoplasias sincrónicas y metacrónicas. El síndrome de Lynch II cumple todas las características fenotípicas anteriores, pero con frecuencia se acompaña de tumores extracolónicos, especialmente en el endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, páncreas, tracto urinario, mama o laringe. Estos tumores tienen un patrón autosómico dominante. Acumulan errores múltiples de replicación del ADN (replication errors [RER]) de forma clonal, que son secundarios a alteraciones en genes reparadores de los errores simples de apareamiento durante la

Correspondencia: Dra. M. Andreu.
Servicio de Digestología. Hospital del Mar.
Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.

(*Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 429-432)

replicación del ADN. Las mutaciones conocidas son *hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1*, *hPMS2*. Un 50% de las familias con CCHNP presentan alteraciones en la línea germinal en los genes *hMSH2* en el cromosoma 2p y *hMLH1* en el cromosoma 3p. La mutación en alguno de los genes reparadores de los errores de replicación del ADN puede causar una variedad de síndromes clínicos de CCHNP: Lynch I, Lynch II⁹⁻¹².

REGISTRO DE CÁNCER HEREDITARIO

Objetivos

El principal objetivo de un registro de cáncer hereditario debe ser mejorar el pronóstico de la enfermedad, mediante el diagnóstico de lesiones premalignas o malignas en fases muy precoces, gracias al cribado y seguimiento de los familiares en riesgo dentro de una familia con cáncer hereditario detectada a partir del caso índice. En el caso del cáncer de colon hereditario y especialmente en la PCF, el efecto beneficioso del cribado regular de los miembros de una familia con riesgo ha sido probado por las significativas diferencias en la incidencia de cáncer entre pacientes sometidos a un programa de cribado en comparación con los casos diagnosticados de manera incidental. En el primer caso el diagnóstico precoz de las lesiones premalignas y su tratamiento disminuyó la incidencia de cáncer y mejoró el pronóstico de la enfermedad¹³⁻¹⁵.

También deben considerarse otros objetivos, como identificar las alteraciones genéticas, registrar las manifestaciones clínicas y epidemiológicas de dichas familias, difundir la información para dar a conocer los resultados de los registros y sensibilizar a los facultativos que atienden a estos enfermos y a la propia población ante dichas enfermedades, así como disponer de los recursos necesarios para promover la investigación interdisciplinaria. El National Cancer Institute (NCI) creó en 1996 el Cooperative Family Registry for Colorectal Cancer Studies (CFRCCS), con un presupuesto de 3 millones de dólares anuales durante 4 años, con el objetivo de complementar y expandir el registro existente previamente (con un presupuesto de 2,5 millones de dólares anuales) y estimular un esfuerzo cooperativo para identificar familias con riesgo incrementado de padecer cáncer colorrectal¹⁶.

Cualquier registro de cáncer hereditario debe comprender estos objetivos y es esencial e imprescindible sensibilizar a los clínicos que atienden a estos enfermos para poder contar con la colaboración activa de todos.

Organización

En el pasado muchos registros de cáncer hereditario nacieron por el interés y el entusiasmo de grupos de clínicos y científicos que, si bien permitieron el inicio del estudio de familias a las que era necesario ofrecer un cribado y seguimiento, todos conocemos tanto las limitaciones de presupuesto e infraestructura como la precariedad de la continuidad que se produce en este tipo de organizacio-

nes, aspectos que en un registro de estas características deben asegurarse. La planificación de un registro de cáncer hereditario debe llevarse a cabo en una entidad oficial sólida, que asegure una continuidad. Estos registros deben tener un carácter nacional o regional dependiendo de las condiciones locales del Servicio Nacional de Salud y del tamaño de la población.

Los registros nacionales son más frecuentes en países pequeños. Tienen la ventaja de poder estandarizar la recogida de datos y evitan la innecesaria duplicación de esfuerzos, como en los países nórdicos y Holanda. En estos países, el elevado desarrollo y uniformidad del Servicio Nacional de Salud, que cubre a todos los habitantes, y su demografía, proporcionan unas excelentes condiciones para la creación de un registro nacional. Estos registros generalmente no se responsabilizan de manera directa de la atención de los pacientes, y su función se limita a almacenar la información y a ofrecer el soporte económico y estructural necesario para asegurar la continuidad de los registros y, en muchos casos, facilitar la elaboración de los estudios genéticos. Los registros regionales son mucho más frecuentes y se han establecido en numerosos países. Combinan el registro de datos con la atención directa de las familias en cooperación con gastroenterólogos, endoscopistas, oncólogos, cirujanos y genetistas, que elaboran conjuntamente los esquemas de cribado, seguimiento y tratamiento de las familias¹⁷.

En una situación ideal, la fundación de un registro debería depender del Servicio Nacional de Salud, que sería el encargado de proveer del personal suficiente para su correcto funcionamiento, es decir, de personal médico y de enfermería capaz de conseguir los objetivos antes mencionados y asegurar la continuidad, tanto si se trata de registros nacionales como regionales.

Confidencialidad

En todo registro de cáncer hereditario debe asegurarse la total confidencialidad de los datos obtenidos y registrados, para proteger la privacidad de las familias registradas y además evitar los posibles riesgos que el conocimiento de la existencia de enfermedades hereditarias podría comportar (pérdida de seguros de vida, empleo). Deben seguirse las normas nacionales de confidencialidad existentes; por ello, ha de entregarse un consentimiento informado por escrito que cada miembro de la familia que desee colaborar con el registro tendrá que firmar antes de poder registrar sus datos y autorizar los estudios genéticos. Por tanto, la información ha de ser individualizada.

Informatización

Toda la información obtenida debe introducirse en una base de datos donde se incluya:

1. Los datos personales y la información clínica de todos los miembros de la familia.
 - El caso índice o probando: es el miembro de la familia al que se diagnostica un cáncer de forma incidental y que

por las características del tumor, la historia personal, la edad de diagnóstico y la historia familiar existe la posibilidad de que sea hereditario.

– Los casos secundarios o casos diagnosticados durante el seguimiento.

– Familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) y de segundo grado (abuelos, tíos y primos) en riesgo de padecer la enfermedad.

2. El árbol genealógico de cada familia. Existen en el mercado distintos programas informatizados de dibujo para registrar los *pedigrees* familiares (Pedigree/Draw 4.4 para Apple Macintosh; Kindred para MS-DOS; Cyrillic para Windows 3.1)

3. La información sobre los resultados genéticos del análisis del ADN, con las mutaciones identificadas¹⁷.

Establecimiento de un registro de cáncer hereditario

1. Identificación de los casos índice o probandos. En determinados tumores, la identificación del caso índice es fácil debido a que el fenotipo de la enfermedad permite su identificación, como es el caso de la PCF. En otros tumores sólo puede sospecharse por la historia personal, familiar y/o la edad de inicio, por lo que es imprescindible realizar a todos los enfermos con tumores una historia familiar metódica y detallada, especialmente los casos diagnosticados en edades tempranas (menos de 50 años), casos de tumores sincrónicos o metacrónicos o tumores múltiples. Hoy día es el método más eficaz para la detección de familias con cáncer hereditario. Los registros de tumores nacionales, regionales y hospitalarios también pueden contribuir a la identificación de familias. Los anuncios en revistas nacionales sobre la especialidad, con los criterios para identificar casos potencialmente hereditarios, así como la existencia de registros de cáncer hereditario puede estimular a la recogida y comunicación de nuevos casos por parte de los facultativos que atienden a estos enfermos.

2. Construcción de *pedigree*. La información sobre los miembros de una familia puede ser recogida a través del propio paciente (caso índice) o de sus familiares más próximos. Esta información puede ser recogida por el clínico que atiende al paciente, por un genetista o por personal de enfermería entrenado. Una buena historia familiar se construye, siempre que sea posible, entrevistando a diferentes miembros de la familia, para poder cruzar la información y aumentar la fiabilidad de la entrevista.

3. Identificación de familiares en riesgo. Hay que considerar en riesgo a los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) y de segundo grado (abuelos, tíos y primos). El riesgo de transmisión de la enfermedad en algunos casos es conocido, como en la PCF que es del 50%, y declina con la edad¹⁷. En los casos en los que las características del caso clínico son altamente indicativas de herencia, pero no existen antecedentes familiares, no debemos olvidar que toda la población está expuesta a la presencia de mutaciones espontáneas que son el inicio de la enfermedad. Si no se dispone de información familiar suficiente de los familiares de primer grado, la posibili-

dad de que los familiares de segundo grado estén afectados existe y, por tanto, deberán ser sometidos a estudio.

4. Cribado y seguimiento. Todos los registros de cáncer hereditario deben elaborar un programa que asegure al máximo la detección y el control de las lesiones neofor-mativas en la fase más precoz posible. Estos programas deben ser consensuados con todos los clínicos y genetistas que participen en el registro y, a ser posible, igualmente con organizaciones internacionales, para intentar unificar al máximo los estudios y seguimiento de estas familias.

5. Información. Tiene dos fases, la primera en el momento en que se identifica a la familia y posteriormente cuando se dispone de toda la información, tanto clínica como de los resultados genéticos.

Para ofrecer información a estas familias es necesario tener unos conocimientos completos sobre la enfermedad, tanto de las alteraciones clínicas como genéticas y, mucho más importante, un conocimiento y entendimiento de las alteraciones psicológicas que pueden afectar a los miembros de una familia con enfermedad hereditaria, como el estrés en las relaciones interpersonales, pérdida de la autoestima, depresión, ansiedad ante la posibilidad de tener descendencia, además de las implicaciones sociales que pueden comportar^{18,19}. Es importante proporcionar un documento que contenga información sobre la enfermedad y la utilidad y limitación de los estudios genéticos, para que pueda ser leído con detenimiento por cada miembro de la familia y poder responder posteriormente a las posibles preguntas. En la información facilitada debe constar:

- La confidencialidad absoluta de los datos, únicamente serán facilitados a su médico.
- La participación totalmente voluntaria.
- La naturaleza y periodicidad del seguimiento.
- Especificar que los estudios genéticos no evitan las exploraciones clínicas, por ejemplo las colonoscopias periódicas en el caso del cáncer de colon hereditario.
- Que el estudio genético no es perfectamente predictivo de la enfermedad. En el caso del CCHNP, la presencia de mutaciones en familias con historia familiar típica de CCHNP sólo se detectan en aproximadamente un 40% de los casos, y la presencia de mutaciones tampoco asegura el desarrollo de la enfermedad, un 20% de portadores de mutaciones nunca padecen la enfermedad.
- La ausencia de mutaciones no significa que la persona nunca padecerá la enfermedad; los no portadores de mutaciones tienen por lo menos el mismo riesgo que la población general a desarrollar un tumor homólogo.

6. Investigación. La investigación es una parte importante de los registros, en distintos campos de la medicina, epidemiología, tratamiento y desarrollo de los análisis del ADN. Además, existen organizaciones internacionales que acogen a los distintos registros existentes en el mundo y coordinan estudios multicéntricos. Un ejemplo de ello es el grupo The Leeds Castle Polyposis Group que fue establecido en 1985 como un foro internacional que ha realizado estudios multicéntricos. En 1989, la Comu-

nidad Económica Europea (CEE) inició una acción concertada para el estudio del cáncer de colon hereditario, especialmente la PCF (EuroFAP), con el objetivo de incrementar la identificación y registro de familias en todos los países de la CEE^{20,21}.

En nuestro país uno de los pioneros en el registro del cáncer de colon hereditario ha sido el Dr. A. Obrador, que hace años mantiene un registro de la familias con PCF de Mallorca²². En los últimos años también se están realizando esfuerzos para organizar la recogida de familias con cáncer de colon hereditario en Cataluña y poder crear un registro nacional. La existencia de registros de este tipo es un indicativo del nivel de calidad asistencial de un país, incidiendo en el campo de la medicina preventiva. Del esfuerzo de todos los profesionales que atendemos a estos enfermos depende el conseguir este objetivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lockhart-Mummery P. Cancer and heredity. *Lancet* 1925; 1: 427-429.
2. Bussey HJR. Familial polyposis coli. Family studies, histology, differential diagnosis and results of treatment. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1975.
3. Hemminki K, Vaittinen P. National database of familial cancer in Sweden. *Genet Epidemiol* 1998; 15: 225-236.
4. Grönberg H, Damber L, Damber JE. Familial Prostate Cancer in Sweden. A National Register Cohort study. *Cancer* 1996; 77: 138-147.
5. Westergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nielsen JW, Melbye M. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. *Int J Cancer* 1996; 66: 627-631.
6. Hemminki K, Vaittinen P. Effect of paternal and maternal cancer on cancer in the offspring: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 993-997.
7. Hemminki K, Vaittinen P. Familial breast cancer in the family-cancer database. *Int J Cancer* 1998; 77: 386-391.
8. Lynch HT, Lynch JF. Inheritance-Lynch syndrome I and II. En: Cohen AM, Winawer S, editores. *Cancer of the colon, rectum, and anus*. Nueva York: McGraw-Hill, Inc., 1995.
9. Liu B, Parsons RE, Hamilton SR, Petersen GM, Lynch HT, Watson P et al. *hMSH2* mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds. *Cancer Res* 1994; 54: 4.590-4.594.
10. Luce MC, Marra G, Chauman DP, Laghi L, Carethers JM, Cherman SP et al. In vitro transcription/translation assay for the screening of *hMLH1* and *hMSH2* mutations in familial colon cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 1.368-1.374.
11. Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei Y-F, Carter KC, Ruben SM et al. Mutations of the two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994; 371: 75-80.
12. Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin J-P, Järvinen H, Jass JR, Green JS et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1994; 54: 1.645-1.648.
13. Bussey HJR. Familial polyposis coli. Family studies histopathology, differential diagnosis and results of treatment. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1975.
14. Vasen HFA, Griffioen G, Offerhaus GJA, Den Hartog Jager FCA, van Leeuwen-Cornelisse ISJ, Meera Khan P et al. The value of screening and central registration of familial adenomatous polyposis. A study of 82 families in The Netherlands. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 227-230.
15. Järvinen HJ, Husa A, Aukee S, Laitinen S, Matikainen M, Havia T. Finnish registry for familial adenomatous polyposis coli. *Scand J Gastroent* 1984; 19: 941-946.
16. Hereditary Colon Cancer Newsletter. The National Cancer Institute (NCI) set up cooperative family registry for colon studies. Vol. 13, Number 1 (Summer 1996). The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas.
17. Bülow S, Burn J, Neale K, Northover J, Vasen H. The establishment of a polyposis register. *Int J Colorect Dis* 1993; 8: 34-38.
18. Biesecker BB, Boehnke M, Calzone K, Markel DS, Garber JE, Collins FS et al. Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. *JAMA* 1993; 269: 1.970-1.974.
19. Committee on Assessing Genetic Risks, Division of Health and Science Policy, Institute of Medicine. *Assessing Genetic Risks: Implications for Health and Social Policy*. Washington DC: National Academy Press, 1994.
20. Thomson JPS. The Leeds Castle Polyposis Group meeting. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 613-616.
21. Herrera L. The Leeds Castle Polyposis Group. En: Herrera L, editor. *Familial adenomatous polyposis*. Nueva York: Alan R Liss, Inc., 1990; 155-158.
22. Obrador A, Llupart A, Cabeza E, Gaya J, Vaquer P, Riera J et al. Incidence of familial adenomatous polyposis in the island of Majorca (FAP). *Gastroenterology* 1993; 104: A435.