

Jornada Formativa sobre Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León

Valladolid, 8 de junio de 2016



Índice

- 3** **Introducción**
Dr. Pedro Ángel Redondo Cardeña
D. Luis Cordero

- 5** **Situación actual del Programa de Consejo Genético en**
Cáncer Hereditario en Castilla y León
Dr. Pedro Ángel Redondo Cardeña

- 11** **Actualización de los criterios de derivación a las Unidades**
de Consejo Genético
Dr. Enrique Lastra Aras

- 17** **Criterios de seguimiento de los pacientes con síndrome de**
cáncer de mama/ovario hereditario bajo el programa de
consejo genético en cáncer
Dra. Teresa Martín Gómez

- 20** **Criterios de seguimiento de los pacientes con síndrome de**
cáncer colorrectal hereditario bajo el programa de consejo
genético en cáncer
Dra. Rosario Vidal Tocino

- 25** **Implicaciones terapéuticas del diagnóstico genético en**
cáncer hereditario. El paradigma del cáncer de ovario
Dr. Luis Enrique Abella Santos



Introducción

Dr. Pedro Ángel Redondo Cardeña

Jefe del Servicio de Promoción de la Salud. Dirección General de Salud Pública

Luis Cordero

Director. Relaciones Institucionales y Acceso al Mercado. AstraZeneca España

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en el mundo. Se estima que a finales de año, unos 8 millones de personas fallecerán por cáncer en todo el mundo. Incluso hay estimaciones para los próximos 10 años en las que esa cifra ascenderá a 22 millones de fallecimientos. Por ello, es una necesidad y prioridad para los Sistemas Sanitarios de Salud, y por supuesto para las compañías farmacéuticas, la investigación y la búsqueda de soluciones para los pacientes con cáncer. En este sentido, toda la investigación que se está realizando, sobre todo con los profesionales sanitarios, va encaminada a los tratamientos personalizados.

La medicina está cambiando a una velocidad impresionante. Recientemente ha tenido lugar en Chicago el congreso de la *American Society of*

Clinical Oncology (ASCO) en el que se han mostrado una cantidad ingente de nuevas técnicas diagnósticas y tratamientos personalizados. Las iniciativas más destacadas, tanto en cáncer de mama, pulmón y ovario, están dirigidas a la reparación de DNA o a técnicas diagnósticas que permitan determinar mutaciones que puedan ser atacadas. Todas ellas son una prioridad y aquellas alteraciones moleculares en las que subyacen síndromes hereditarios están englobadas dentro del Consejo Genético.

El programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario lleva funcionando 12 años. A lo largo de todo este tiempo se han incorporado al programa alrededor de 5.000 familias, lo que supone un asesoramiento de casi 7.000 pacientes. Aunque es un programa que está funcionando muy bien





gracias al apoyo de unos excelentes profesionales, tras todo ese tiempo de funcionamiento necesitaba de un impulso y una revisión, además de darse a conocer más tanto en el entorno médico como en la sociedad.

La revisión de este programa coincide con la publicación, por parte de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), de los nuevos criterios para la inclusión en el Consejo Genético de Cáncer Hereditario de mama y ovario⁽¹⁾. Un equipo bastante amplio de profesionales ha trabajado durante estos últimos meses en esta revisión. En una de las últimas reuniones se planteó que podría ser muy adecuado que, una vez se dispusiera de los criterios de inclusión fijados y consensuados, se pudieran presentar a los profesionales de la salud y se difundieran lo más ampliamente posible. La presente jornada supuso un punto de partida para

la difusión de estos criterios. De esta forma, los objetivos que se plantearon para ella fueron:

- Presentación de las novedades que incorpora el programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario.
- Mostrar cuáles son los nuevos criterios de derivación a las unidades de Consejo Genético.
- Mostrar los criterios de seguimiento de los pacientes bajo el programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario.
- Describir cuáles son las implicaciones terapéuticas del diagnóstico genético en cáncer hereditario.

Bibliografía

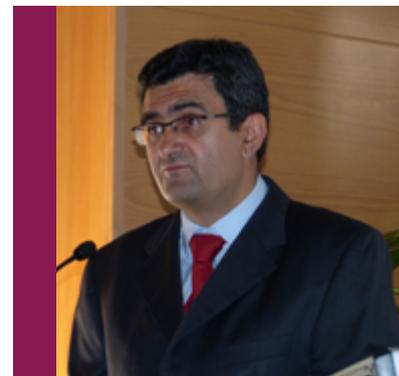
1. Llorca G, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015;17:956-61.



Situación actual del Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León

Dr. Pedro Ángel Redondo Cardeña

Jefe del Servicio de Promoción de la Salud. Dirección General de Salud Pública



En 2002 se aprobó en Castilla y León el **II Plan de Salud**, cuyas primeras líneas de trabajo se centraban preferentemente en la lucha contra el cáncer, con el objetivo general de disminuir la mortalidad prematura. Esto condujo al diseño de una estrategia regional específica de lucha contra el cáncer, que abarcó desde 2002 a 2004. A partir de esta estrategia, una de las líneas de trabajo que se plantearon fue la de detectar el cáncer precozmente, es decir, hacer una prevención secundaria. Fue en ese momento cuando se desarrollaron las primeras unidades de **Consejo Genético**, especialmente en cáncer de mama. Se estableció una unidad en Burgos y otra en Salamanca. Posteriormente se incorporó otra en Valladolid.

Objetivos del programa

El objetivo general de las unidades del Consejo Genético es reducir la morbilidad y la mortalidad en sujetos con predisposición genética a padecer un cáncer hereditario y mejorar su calidad de vida.

Los objetivos específicos de este programa son:

- Valoración del riesgo del paciente a padecer un cáncer hereditario.
- Dar respuesta a la demanda de información.
- Ofertar la posibilidad de realizar pruebas genéticas para determinar la existencia de alguna mutación, tanto en el paciente como en su familia.
- Estimar la incidencia de mutaciones genéticas y sus repercusiones clínicas.

- Aumentar la efectividad y la eficacia de las pruebas genéticas.
- Ofrecer los métodos disponibles para la prevención y detección precoz de nuevos casos de cáncer.
- Crear un registro de cáncer familiar y tipificar las mutaciones genéticas más frecuentes en Castilla y León.
- Promover la investigación en cáncer hereditario.

Estructura del programa

El programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León está estructurado de la siguiente manera (Tabla I):

- Tres **unidades de Consejo Genético**, situadas en los hospitales de Burgos, Salamanca y Valladolid. La unidad de Burgos abarca a Palencia, Soria y Burgos; la de Salamanca a Ávila, El Bierzo, León, Zamora y Salamanca; y la de Valladolid a Segovia, Valladolid Este y Valladolid Oeste.
- Cada una de esas tres unidades recibe el apoyo de dos **laboratorios de biología molecular**. El Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer de Salamanca presta su apoyo a la unidad de Salamanca. Y el Instituto de Biología y Genética Molecular de Valladolid hace lo mismo por las unidades de Burgos y Valladolid.
- **Dirección General de Salud Pública**, encargada de coordinar el programa, prestar apoyo financiero y gestionar la aplicación informática.



Tabla I.

| | Unidad de C.G. de Salamanca | Unidad de C.G. de Burgos | Unidad de C.G. de Valladolid |
|---|---|--|--|
| UBICACIÓN | Complejo Asistencial Universitario de Salamanca | Hospital Universitario de Burgos | Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid |
| ÁMBITO DE ACTUACIÓN (ÁREAS DE SALUD) | Salamanca, León, El Bierzo, Zamora y Ávila | Burgos, Soria y Palencia | Valladolid Este, Valladolid Oeste y Segovia |
| LABORATORIO DE GENÉTICA MOLECULAR | Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (CIC-SA) | Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM-VA) | |

- **Dirección General de Asistencia Sanitaria**, que proporciona los recursos humanos y materiales necesarios para las unidades de Consejo Genético.

Resultados del programa

En los 12 años que lleva en funcionamiento el programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León, se han incluido en él un total de 6.960 pacientes y familiares. La procedencia de los pacientes incluidos en el programa es mayoritariamente desde Atención Especializada (78-95%). El resto procede de Atención Primaria.

El número de primeras consultas acumuladas hasta 2015 a pacientes y familiares incluidos en el programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario de mama, ovario y colorrectal en Castilla y León se muestran en la tabla II.

Un detalle importante a destacar es que a las unidades de Consejo Genético pueden acudir pacientes y familiares que posteriormente no sean

incluidos en el programa, por lo que las cifras reales son superiores a las descritas. Además, cada uno de los pacientes requiere de una segunda consulta y de consultas de seguimiento, por lo que la actividad y las cifras de estas unidades se multiplican. A lo largo de todo este periodo, el número de pacientes que se ha ido incluyendo año tras año se ha ido incrementando. Por ejemplo, en el caso del cáncer de mama y ovario, en 2003 se incluyeron 42 pacientes y en 2015 la cifra ascendió a 564. Fue a partir de 2013 cuando se produjo el mayor incremento de inclusiones debido al mayor interés suscitado por el Consejo Genético. Aunque se inició más tarde, estas mismas tendencias se repiten para el cáncer colorrectal (Figs. 1A y 1B). Del mismo modo, el número de estudios realizados por cada laboratorio dentro del programa de Consejo Genético también se ha ido incrementando con el paso de los años, según ha ido incrementándose la demanda de entrada de pacientes en el mismo (Fig. 2).

Tabla II.

| | Cáncer de mama y ovario | | Cáncer Colorrectal | |
|-------------------------------------|-------------------------|------------|--------------------|------------|
| | Pacientes | Familiares | Pacientes | Familiares |
| UNIDAD DE C.G. DE BURGOS | 1.153 | 727 | 215 | 185 |
| UNIDAD DE C.G. DE SALAMANCA | 1.631 | 374 | 908 | 126 |
| UNIDAD DE C.G. DE VALLADOLID | 871 | 168 | 447 | 155 |
| TOTAL | 3.655 | 1.269 | 1.570 | 466 |

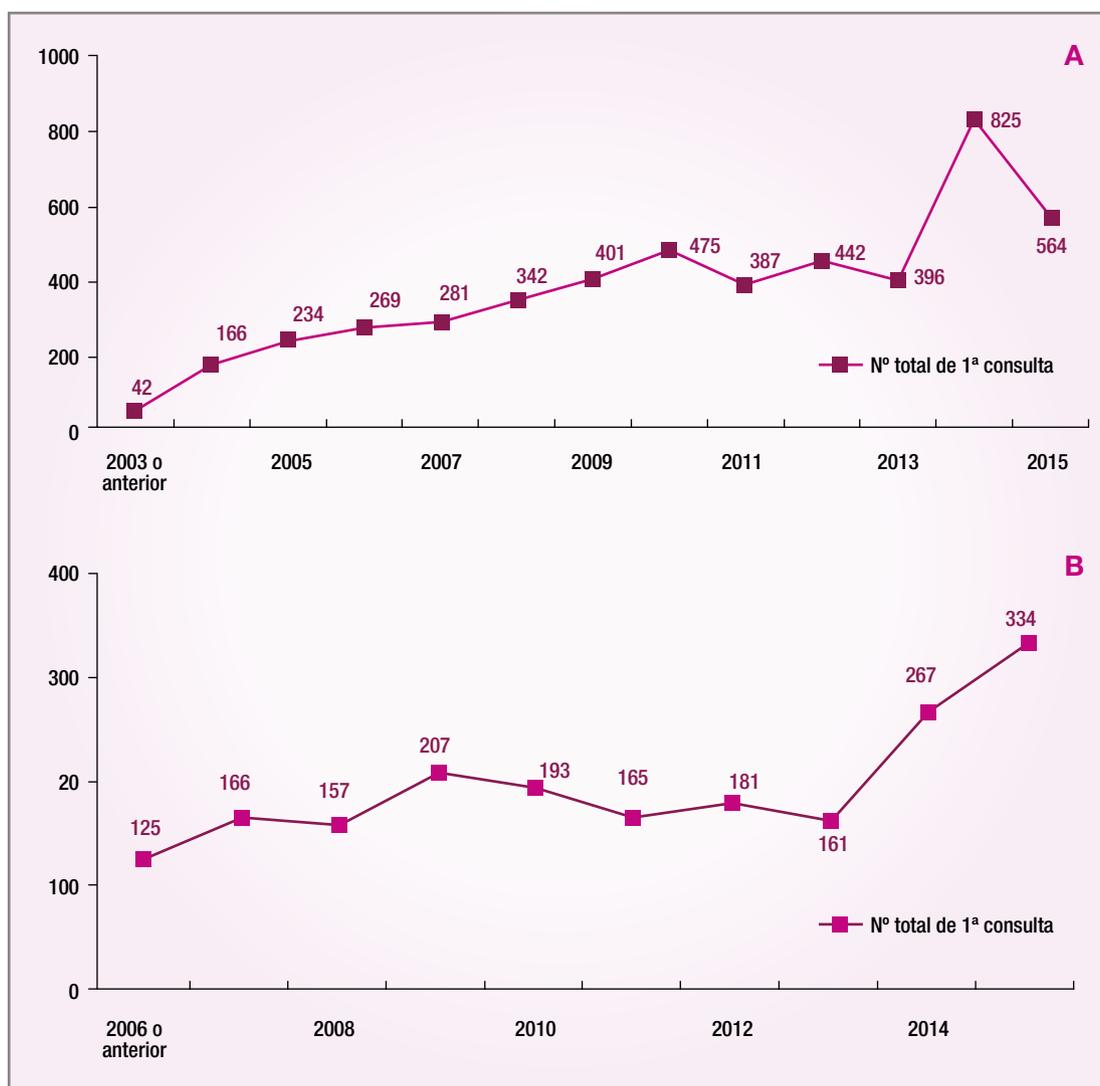


Figura 1. A. Evolución temporal del número de primeras consultas a pacientes y familiares dentro del Programa de consejo genético en cáncer de mama y ovario de Castilla y León. **B.** Evolución temporal del número de primeras consultas a pacientes y familiares dentro del Programa de consejo genético en cáncer colorrectal de Castilla y León. Fuente: Consejería de Sanidad.

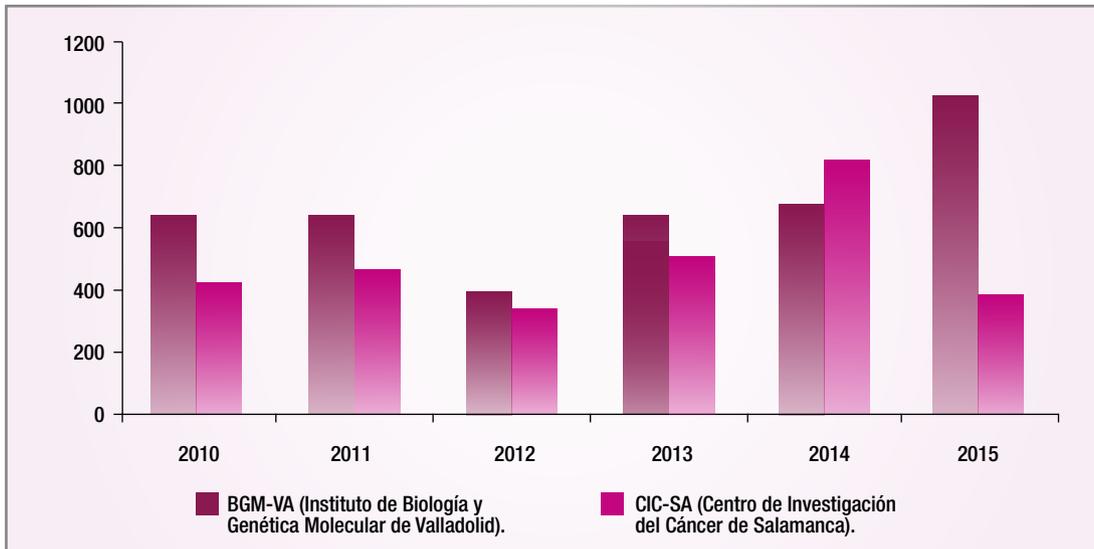
Del total de muestras analizadas hasta ahora, el Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer de Salamanca ha encontrado un 11,7% de mutaciones patogénicas. Por su lado, el Instituto de Biología y Genética Molecular de Valladolid ha encontrado entre un 17,65% y un 23% de mutaciones patogénicas.

Revisión del programa

A mediados de 2015 se inició una revisión del programa de Consejo Genético. Las princi-

pales razones alegadas para revisar el programa del Consejo Genético son: la actualización de los criterios de inclusión en el programa por la SEOM para cáncer de mama y ovario⁽¹⁾; la consideración de nuevas técnicas de orientación en los criterios de cáncer colorrectal; y la necesidad de realizar una reflexión sobre el funcionamiento del programa tras una década de funcionamiento.

Tras la primera reunión celebrada el 17 de diciembre de 2015 se constituyó el equipo de trabajo, formado por la Dirección General de Sa-



lud Pública, la Dirección General de Asistencia Sanitaria, los responsables de las unidades de Consejo Genético de Cáncer y los laboratorio de Biología Molecular y Genética.

Los dos aspectos principales tratados en la reunión de revisión fueron los aspectos de mejora del programa y la actualización de los criterios de inclusión. Para los aspectos de mejora es necesario tener una visión general del proceso, así como un seguimiento regular y viéndolo en conjunto para detectar cualquier disfuncionalidad en el mismo. La actualización de los criterios de inclusión se basa en las recientes publicaciones de la SEOM⁽¹⁾. Estos artículos aportan nuevos criterios de inclusión, nuevas técnicas y nuevos datos científicos que permitirán actualizar los ya existentes previamente en el programa.

El documento del que se disponía hasta ahora sobre el programa de Consejo Genético se verá simplificado a una **Ficha de Proceso**, que será el nuevo documento de referencia una vez se apruebe. Esta simplificación redundará en la mejora de los resultados del programa, tanto para las personas que son atendidas en las unidades de Consejo Genético como para los profesionales que participan en ellas.

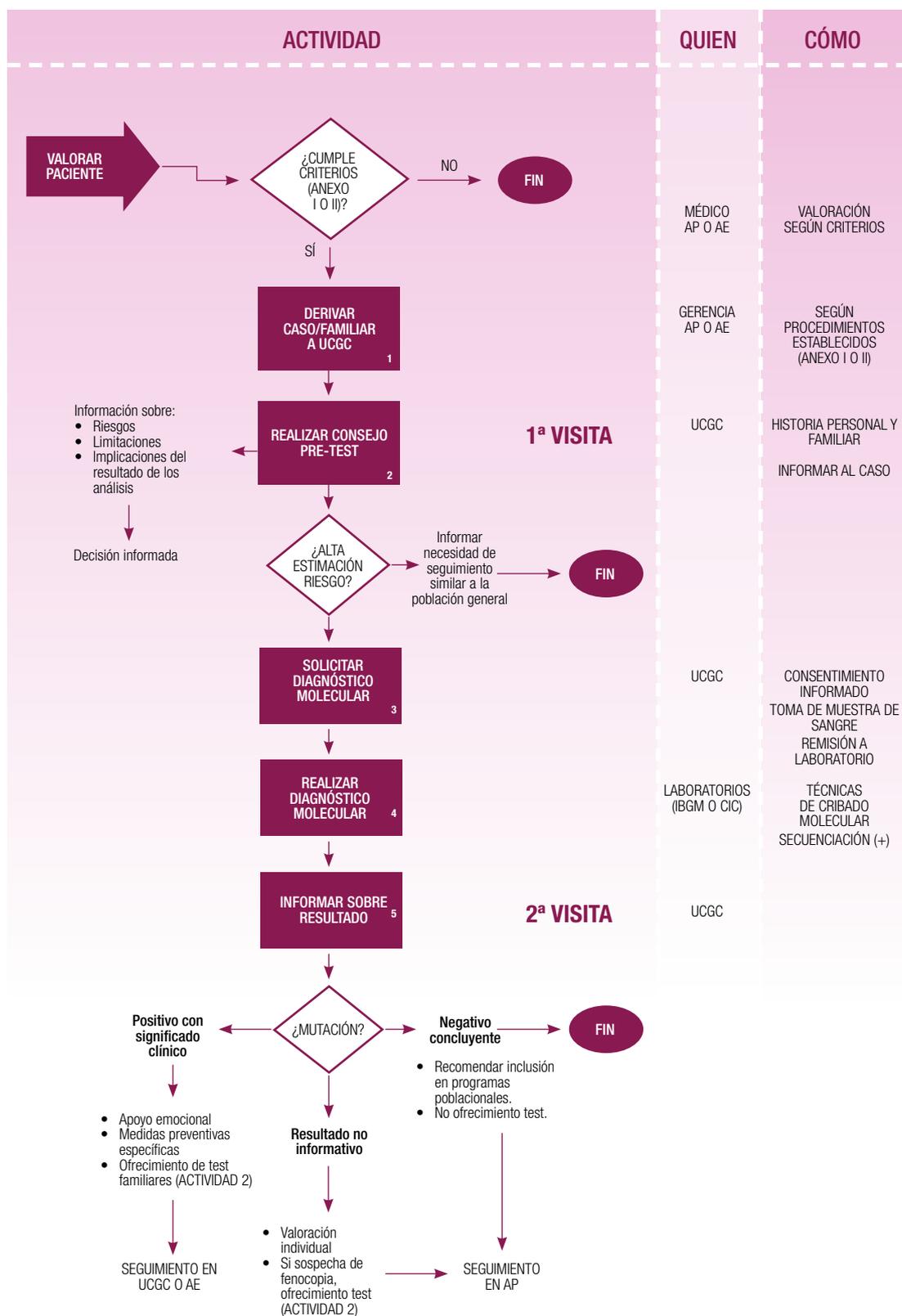
En la Ficha del Proceso está identificado el proceso, su misión y alcance, los agentes que intervienen (propietario, equipo de proceso, destinatarios), los elementos (entradas y proveedores, recursos, salidas o resultados), los indicadores,

el algoritmo de actuación, la descripción de las actividades y varios anexos en los que se indican los criterios de inclusión en cáncer de mama, ovario y colorrectal. A parte de la Ficha de Proceso, también se dispondrá de un documento de apoyo más amplio que recogerá parte de la información que ya se encuentra en el documento actual.

El **algoritmo de actuación** comienza con una valoración del paciente por parte de Atención Primaria o Especializada para comprobar si cumple o no los criterios de inclusión descritos en los anexos de la Ficha del Proceso (Anexo I y II). Si el paciente cumple los criterios de inclusión se asesora a las familias para su posible inclusión en el programa de Consejo Genético.

El paciente o el familiar son derivados a las unidades del Consejo Genético según los procedimientos establecidos en cada una de las gerencias. Una vez en el Consejo Genético, tiene lugar una primera visita en la que se recabará información sobre la historia personal y familiar, y se informará sobre los riesgos, las limitaciones y las implicaciones del resultado de los análisis. De esta forma, en caso de que el paciente sea admitido en el programa, y él quiera entrar, éste conozca toda la información pertinente.

Llegados a este punto, sólo si el paciente tiene una alta estimación de riesgo, será incluido en el programa de Consejo Genético. Una vez incluido en el programa, las unidades de Consejo Genético solicitarán pruebas de diagnóstico mo-



Algoritmo de actuación

**UN CASO INDEPENDIEMENTE DE LA HISTORIA FAMILIAR**

- A.** Cáncer de mama (CM) y cáncer de ovario (CO) epitelial no mucinoso de alto grado sincrónico o metacrónico (o trompa de Falopio o peritoneal primario).
B. CM ≤ 35 años (o CM ≤ 40 años y familia no informativa!).
C. CM bilateral (el primero diagnosticado ≤ 40 años).
D. CM triple negativo ≤50 años.
E. CO epitelial no mucinoso de alto grado (o trompa de Falopio o peritoneal primario).

DOS FAMILIARES DE PRIMER GRADO* CON ALGUNA DE ESTAS COMBINACIONES

- F.** CM bilateral + otro caso de CM <50 años
G. CM en varón
H. CM + CO epitelial no mucinoso de alto grado (o trompa de Falopio o peritoneal primario)
I. 2 casos de CM diagnosticados <50 años

TRES O MÁS FAMILIARES DIRECTOS† CON CM Y/O CO

- J.** ≥3 CM +/- CO epitelial no mucinoso de alto grado (o trompa de Falopio o peritoneal primario).

OTROS CASOS

- K.** Consultar con la UCG.
L. Sujetos sanos pertenecientes a familias con mutación conocida en la familia.

[†] Menos de 2 mujeres que hayan vivido hasta los 45 años o más en cada rama familiar.

^{*} En la misma rama familiar (uno familiar de primer grado de los otros 2).

ANEXO I**Criterios de inclusión en el programa de Consejo Genético en cáncer de mama y ovario hereditario**

lecular, cuyos resultados serán mostrados en una segunda visita. Si los resultados son positivos, se ofrecerá un apoyo emocional, medidas preventivas específicas y pruebas adicionales a los familiares. Si el resultado es negativo, se recomienda la inclusión del paciente en programas poblacionales. En el caso de que el resultado no sea informativo, se lleva a cabo una valoración individual.

Reflexión final

- El programa de Consejo Genético Hereditario en Cáncer será actualizado, teniendo en mente una visión general del proceso, para así garantizar su sostenibilidad en el tiempo y la tendencia a una mayor demanda en el tiempo.

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF):

- A.** Persona con antecedentes familiares de Polipomatosis Adenomatosa.
B. Presencia de más de 100 pólipos en la misma persona, independientemente de su historia familiar.

CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP) O SÍNDROME DE LYNCH (SL).

- C.** Se remitirá a la UCG para valoración de Síndrome de Lynch (SL) con déficit de expresión de alguna proteína del sistema de reparación del ADN: MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2, en su cáncer colorrectal analizado mediante inmunohistoquímica (IHQ). Si éste hubiera fallecido, serían enviados a la UCG sus familiares de primer grado

El estudio de IHQ de proteínas reparadoras se solicitará al Servicio de Anatomía Patológica correspondiente:

- De forma universal, siempre en todo cáncer colorrectal incidente diagnosticado antes de los 70 años de edad.
- En cáncer colorrectal incidente diagnosticado después de los 70 años de edad, solamente si se cumple alguno de los criterios de Bethesda siguientes:
 - Presencia de CCR sincrónico o metacrónico con otros tumores asociados al SL[†], independientemente de la edad.
 - Paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor relacionado con SL[†], diagnosticado antes de los 50 años.
 - Paciente con CCR y dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor relacionado con SL[†], independientemente de la edad.

[†] Tumores relacionados con SL: colorrectal, endometrial, gástrico, ovárico, pancreático, ureteral, de pelvis renal, de vía biliar, cerebral (de estirpe glial como en el síndrome de Turcot), adenomas de glándulas sebáceas y queratocantomas como en el síndrome de Muir-Torre, y carcinomas de intestino delgado.

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR ATENUADA (PAF):

- D.** Presencia de más de 10 pólipos adenomatosos en la misma persona, independientemente de su historia familiar.
E. Pacientes con adenomas colorrectales antes de los 40-45 años

OTROS (A CONSULTAR PREVIAMENTE CON LA UCGC)

- F.** Otros casos (a valorar por la UCGC)
H. Personas (sanas o no) pertenecientes a familias con mutación conocida en la familia.

ANEXO II**Criterios de inclusión en el programa de Consejo Genético en cáncer colorrectal**

- La actualización de los criterios de inclusión del programa se basarán en los artículos publicados por la SEOM sobre cáncer hereditario de mama y ovario y cáncer colorrectal.
- Con el tiempo se pretende mejorar todos aquellos aspectos del programa que permitan mantener buenos resultados y con valor para los pacientes.

Bibliografía

- Llort G, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2015; 17:956-61.



Actualización de los criterios de derivación a las unidades de consejo genético

Dr. Enrique Lastra Aras

Responsable de la Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hereditario del Hospital Universitario de Burgos



Consideraciones generales

Con el objetivo de diagnosticar un posible cáncer hereditario se han de tener en cuenta unas consideraciones generales: el proceso de diagnóstico, las implicaciones de los estudios realizados sobre líneas germinal y somática, y los aspectos ético-legales.

El proceso diagnóstico discurre en tres etapas: una aproximación diagnóstica en la población general, un diagnóstico en la población seleccionada de riesgo y, cuando se identifica una mutación patogénica, un diagnóstico pre-sintomático familiar.

El **diagnóstico en la población general** consiste en la selección de familias con un posible cáncer hereditario. En este escenario se procura que el diagnóstico tenga una elevada sensibilidad, y una probabilidad razonable de poder encontrar una mutación deletérea (arbitrariamente, puede aceptarse que alcance el 10%). En esta aproximación se han empleado tradicionalmente criterios clínicos. Sin embargo, en ocasiones, estos criterios carecen de una sensibilidad adecuada, porque las alteraciones genéticas patogénicas no tienen una penetrancia completa y existe variabilidad fenotípica en la presentación de los síndromes hereditarios de cáncer.

El **diagnóstico en la población de riesgo** debe ser llevado a cabo por personal especializado en las unidades de Consejo Genético. El diagnóstico en familias seleccionadas, sin perder sensibilidad, pretende ser más específico, para intentar identificar cuál es la alteración genética responsable de la predisposición hereditaria al cáncer.

Si se detecta una alteración genética deletérea, se puede llevar a cabo un **diagnóstico presintomático**, para discriminar familiares portadores de no portadores, o incluso un **diagnóstico preimplantacional**, cuando se desee tener descendencia sin un síndrome hereditario de predisposición a cáncer.

Los **estudios en la línea germinal** son imprescindibles para el diagnóstico inequívoco de los síndromes hereditarios de predisposición al cáncer. Los **estudios moleculares en línea somática** suelen perseguir la búsqueda de marcadores pronóstico o predictivos de respuesta a tratamiento. Sin embargo, análisis a nivel somático también pueden ofrecer resultados que hagan sospechar un síndrome de cáncer hereditario, y estudios en la línea germinal también sirven para adoptar decisiones de tratamiento. Es importante saber el ámbito asistencial en el que realizamos los estudios germinales y/o somáticos, así como el objetivo sanitario que persiguen, para procurar la adecuada dotación de estructuras, recursos y funcionamiento que permitan su empleo eficiente. En el campo de la terapéutica, las dinámicas asistenciales requieren una clara preferencia mayor que en el terreno de la prevención.

Finalmente, respecto a los **aspectos ético-legales**, la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, capítulo II de Título V, se encarga de regular cómo tienen que hacerse los estudios genéticos y el proceso de consejo genético en España. El artículo 56 de esta ley, respecto a los requisitos de calidad, especifica que "Todo proceso de consejo genético y de práctica de análisis genéticos con



fines sanitarios deberá ser realizado por personal cualificado y deberá llevarse a cabo en centros acreditados que reúnan los requisitos de calidad que reglamentariamente se establezcan al efecto”. El artículo 55, sobre el Consejo Genético, menciona:

1. “Cuando se lleva a cabo un análisis genético con fines sanitarios será preciso garantizar al interesado un asesoramiento genético apropiado, en la forma en que reglamentariamente se determine, respetando en todo caso el criterio de la persona interesada”;
2. “El profesional que realice o coordine el consejo genético deberá ofrecer una información y un asesoramiento adecuados, relativos tanto a la trascendencia del diagnóstico genético resultante, como a las posibles alternativas por las que podrá optar el sujeto a la vista de aquel”. Adecuándose a esta ley, la SEOM elaboró un artículo de recomendaciones sobre la estructura, funcionamiento, dotación de recursos, e integración en los servicios de salud, para las unidades de consejo genético⁽¹⁾. Para promover la calidad en consejo genético de síndrome hereditarios de cáncer, la SEOM ha creado un programa de acreditación de profesionales médicos implicados en esta práctica asistencial.

Evolución hacia una estrategia universal en el diagnóstico del Síndrome de Lynch

La evolución hacia una estrategia universal se debe a que los criterios clínicos de Bethesda, además de complicados, no son suficientemente sensibles, y perderían el diagnóstico de un 12% de los portadores de síndrome de Lynch; mientras que el cribado molecular en cáncer colorrectal no seleccionado por historia familiar ha demostrado una sensibilidad del 100%^(2,3).

La **estrategia universal** se basa en el estudio a nivel somático de la **inestabilidad de microsatélites**, en todo cáncer colorrectal no seleccionado por historia familiar (Fig. 1). La inestabilidad de microsatélites es una característica prácticamente constante que presentan los tumores colorrectales que son debidos al síndrome de Lynch. La presencia de inestabilidad de microsatélites, no sólo tiene valor diagnóstico para el síndrome de Lynch, sino también tiene valor pronóstico y predictivo de

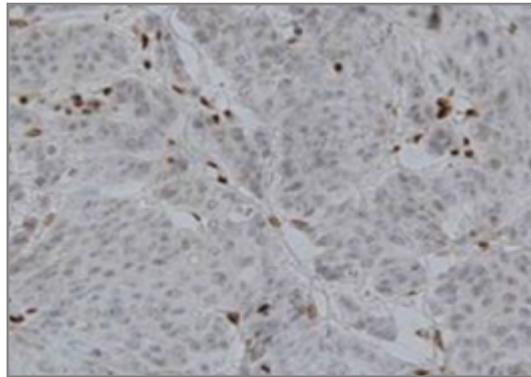


Figura 1. Inmunohistoquímica con déficit de tinción de proteína MLH1, compatible con un tumor colorrectal con inestabilidad de microsatélites.

tratamiento. La EGAPP recomienda la firma de un consentimiento informado por parte del paciente porque el estudio puede conducir al diagnóstico del síndrome de Lynch.

Se ha demostrado que la estrategia universal es coste-efectiva. Para aumentar la eficiencia, se puede plantear el estudio de inestabilidad de microsatélites en todo cáncer colorrectal no seleccionado por historia familiar diagnosticado en < 70 años, y en >70 años sólo si se cumple un criterio de Bethesda. Si la inestabilidad de microsatélites es por déficit de expresión de proteína MLH1, en las unidades de consejo genético habrá que depurar más estudios moleculares (metilación del promotor de MLH1, mutación somática en gen BRAF) para determinar si la neoplasia pudiera ser esporádica⁽⁴⁾ (Fig. 2). Se concluirá el diagnóstico de síndrome de Lynch en el 2,1% de los casos estudiados con una estrategia universal, y se descartará en el 94%.

Evolución hacia una estrategia universal en el diagnóstico del cáncer de mama y ovario hereditario asociado a BRCA

Los motivos que llevan a una estrategia universal en este síndrome son similares a los enunciados previamente. Sin un cribado somático molecular previo tan establecido como en el síndrome de Lynch, la estrategia universal se fundamenta en las prevalencias de mutación en genes *BRCA* de-

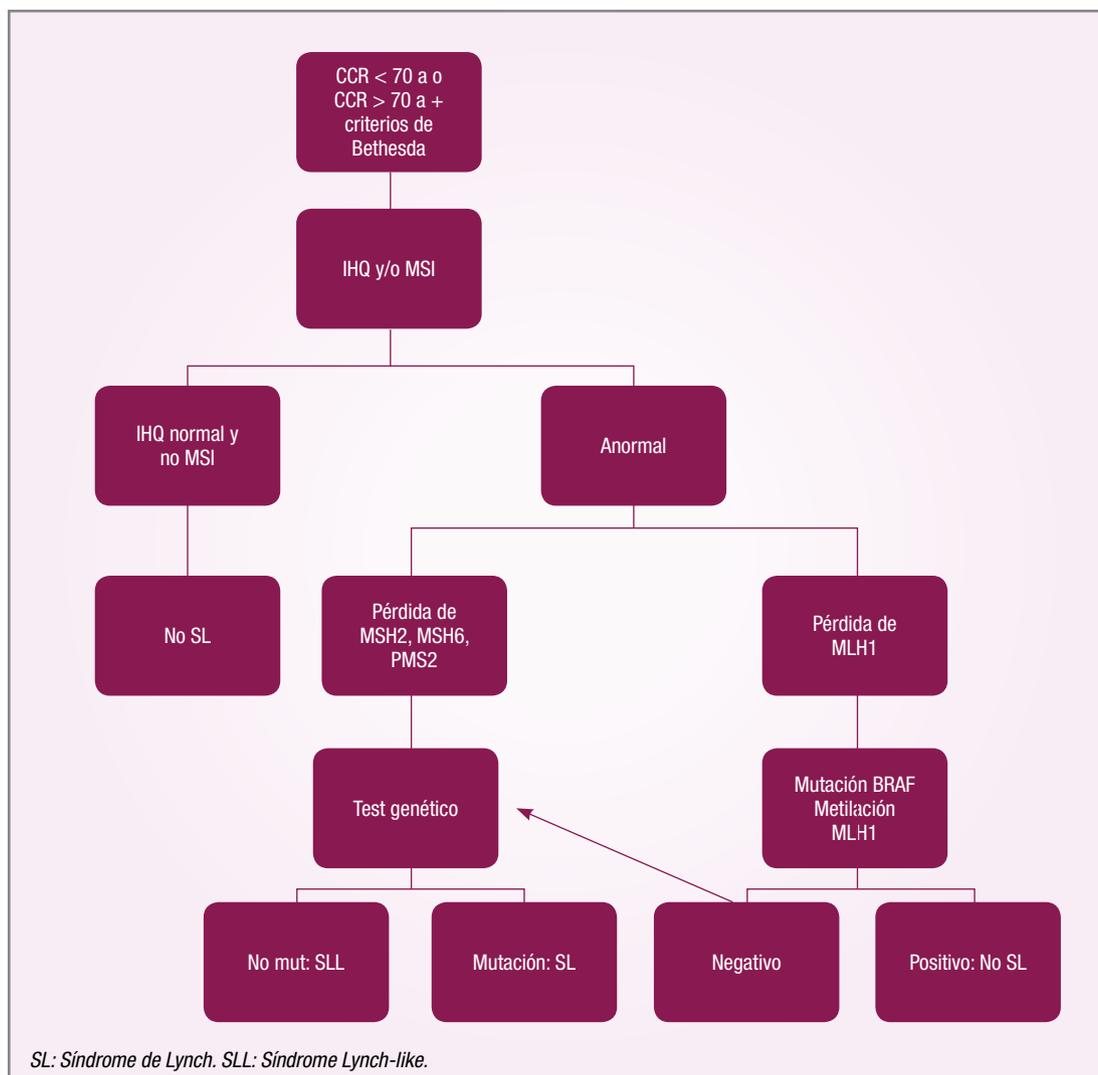


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico del SL.

mostradas para determinados fenotipos de cáncer de mama y cohortes poblacionales de cáncer de ovario. El valor predictivo de tratamiento que otorga el hallazgo de mutaciones en *BRCA* en línea germinal, confiere un interés añadido para la aplicación de la misma.

Entre los criterios clínicos actualizados por SEOM para selección de familias con probable mutación en *BRCA*⁽⁶⁾ (Tabla 1), destacan dos no condicionados por historia familiar y/o personal de cáncer y que, por tanto, obedecerían a una estrategia universal:

1. Cáncer de mama triple negativo en mujeres menores de 50 años; y
2. Cáncer de ovario (o trompa de Falopio o peritoneal primario) epitelial no mucinoso de alto grado.

En mujeres diagnosticadas entre los 35 y 50 años de cáncer de mama triple negativo no seleccionadas por historia familiar, la prevalencia de las mutaciones en *BRCA* puede cifrarse en un 11%⁽⁶⁾, lo que justifica la inclusión de este criterio.

En **cáncer de ovario** epitelial no mucinoso, independientemente de la historia familiar,



Tabla 1. Criterios de selección para estudio genético *BRCA*.

UN CASO INDEPENDIENTEMENTE DE LA HISTORIA FAMILIAR

- A. Cáncer de mama (CM) y cáncer de ovario (CO) sincrónico o metacrónico
- B. CM ≤ 35 años (o CM ≤ 40 años y familia no informativa)[†]
- C. CM bilateral (el primero diagnosticado ≤ 40 años)
- D. CM triple negativo ≤ 50 años
- E. CO epitelial no mucinoso de alto grado (o trompa de falopio o peritoneal primario)

DOS FAMILIARES DE PRIMER GRADO[‡] CON ALGUNA DE ESTAS COMBINACIONES

- F. CM bilateral + otro caso de CM < 50 años
- G. CM en varón
- H. CM + CO
- I. 2 casos de CM diagnosticados < 50 años

TRES O MÁS FAMILIARES DIRECTOS[‡] CON CM Y/O CO

- J. ≥ 3 CM \pm CO

[†] Menos de 2 mujeres que hayan vivido hasta los 45 años o más en cada rama familiar.
[‡] En la misma rama familiar.

se han reportado prevalencias de mutación en *BRCA* $> 10\%$. En un estudio canadiense⁽⁷⁾, estos resultados se vieron favorecidos por la frecuencia de mutaciones fundadoras encontradas debido al carácter inmigrante de la población estudiada, y por la presencia de cáncer de ovario de buen pronóstico. En este análisis, la prevalencia de mutación en población sin criterios es $< 10\%$. En un estudio australiano, la tasa de mutaciones en *BRCA* fue del 14%, alcanzando el 17% para pacientes con cáncer de ovario seroso y del 23% para los serosos de alto grado⁽⁸⁾. Revisando las diferentes histologías en mujeres portadoras, casi todas tenían algún componente seroso de alto grado. En este trabajo, no se dispone de suficiente información de calidad sobre la historia familiar (auto-reportada), pero los datos hacen dudar sobre la pérdida de diagnósticos con los criterios clínicos, y resulta improbable que la prevalencia de mutación en población sin criterios clínicos sea $> 10\%$.

Por los matices mencionados en estos dos ensayos, puede considerarse la estrategia universal en cáncer de ovario epitelial no mucinoso como una alternativa equiparable, pero no superior, a la estrategia clásica de selección con criterios clínicos. La estrategia universal podría detectar familias con síndrome hereditario antes de que aparezcan

otros casos de cáncer en la familia para que se cumplan los criterios clínicos; si bien, no es una situación frecuente que el síndrome en la familia debute con cáncer de ovario, por la penetrancia y edades de riesgo para cáncer de mama y cáncer de ovario que confieren las mutaciones en *BRCA*.

La pretensión añadida de un objetivo terapéutico con esta estrategia universal, por el papel predictivo de respuesta a inhibidores de PARP en mujeres con cáncer de ovario y mutación en *BRCA*, no ha de traducirse necesariamente en un beneficio asistencial, porque en población de cáncer de ovario no seleccionada se ha descrito mayor prevalencia de mutación en *BRCA* en línea somática que en línea germinal⁽⁹⁾, y el análisis del tumor ofrece el estudio del valor predictivo de otros marcadores moleculares, incluyendo aquellos relacionados con la vía de recombinación homóloga.

La principal **desventaja** de la estrategia universal en cáncer de ovario respecto a la estrategia clásica es que deberían hacerse más estudios genéticos, acompañados de los respectivos procesos clínicos de Consejo Genético como se exige legalmente. De esta manera, resulta difícil que algún estudio pueda demostrar una relación coste-efectividad favorable para la estrategia universal en cáncer de ovario. Para ello, deberían

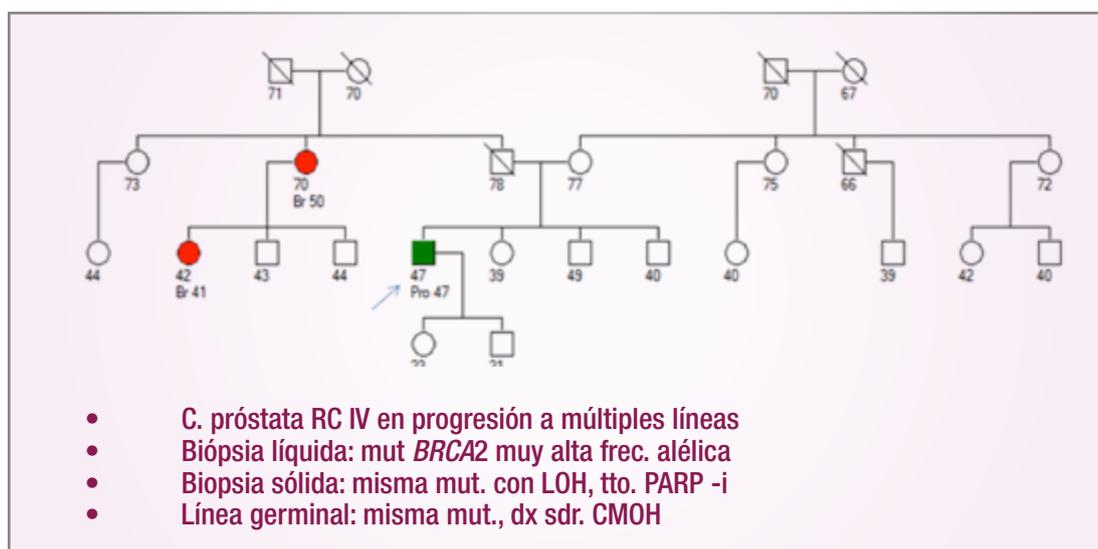


Figura 3. Relaciones diagnóstico-terapéuticas entre las determinaciones somáticas y germinales.

derivarse muchos más beneficios preventivos y terapéuticos en portadoras de mutación *BRCA* con respecto a los actualmente conocidos.

Asumiendo una equivalencia entre las estrategias universal y clásica en el diagnóstico del síndrome cuando hay presencia de cáncer de ovario, conscientes de una probable relación coste-efectividad desfavorable para la estrategia universal, compensada con una mayor eficiencia por la actualización de otros criterios de selección, entendiendo el deber de cuidado de todo profesional médico, así como el derecho a tratamiento con inhibidores PARP de las pacientes con cáncer de ovario y mutación *BRCA* (con otras alternativas hábiles pero no estructuradas actualmente para ello), el programa de consejo genético en cáncer hereditario de la junta de Castilla y León **puede asumir** los casos incidentes de cáncer de ovario (trompa/peritoneo) no mucinoso epitelial de alto grado bajo una estrategia universal de diagnóstico. Sin embargo, la inclusión de esta estrategia universal diagnóstica se realiza en un programa diseñado para prevenir y no para tratar, con las dinámicas relativas al campo de la profilaxis. Si adicionalmente se pretende que el programa preventivo en cáncer hereditario de la junta de Castilla y León satisfaga plenamente también objetivos terapéuticos, en el modo y plazo preferente que

exige este ámbito asistencial, y respetando la legalidad vigente relativa al consejo genético en cáncer hereditario, se han de llevar a cabo las inversiones necesarias en la estructura, funcionamiento y recursos del programa. Del mismo modo, la mejora del programa es necesaria para poder asumir los casos prevalentes de cáncer de ovario dentro de la estrategia universal.

En el área de investigación del programa, se insta a desarrollar estrategias universales más eficientes para el diagnóstico del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario asociado a *BRCA*, a través de una mayor explotación de la vía somática (menos comprometida desde el punto de vista ético-legal) en la búsqueda de marcadores para dicho diagnóstico, también predictivos de tratamiento, y con valor pronóstico. Recordemos que si existe una estrategia universal eficiente para el diagnóstico del síndrome de Lynch es porque hay un cribado somático previo muy eficaz, con valor pronóstico y predictivo añadidos.

Influencia de las nuevas tecnologías

En la promoción de la investigación en cáncer hereditario debemos contemplar el impulso que nos ofrecen las nuevas tecnologías. Las técnicas de secuenciación masiva han alcanzado un gran nivel de validación analítica y clínica, tanto en es-



tudios en línea germinal como a nivel somático (incluso con secuenciación no invasiva tumoral mediante biopsia líquida), y es necesario avanzar hacia la validación de su utilidad clínica diagnóstica, pronóstica y predictiva. La secuenciación masiva, de forma relevante en el diagnóstico de síndromes hereditarios de cáncer, nos plantea también nuevos problemas ético-legales que hay resolver⁽¹⁰⁾.

Consideraciones futuras

El conocimiento de las implicaciones entre marcadores biológicos moleculares somáticos y germinales, analizados e interpretados de forma masiva, en escenarios universales, y de forma eficiente, va a suponer un espaldarazo importante en el diagnóstico del cáncer y de los síndromes hereditarios de predisposición a cáncer, así como en la clasificación pronóstica de los tumores y en la búsqueda de terapias antineoplásicas dirigidas (Fig. 3).

Bibliografía

1. Lastra-Aras E, et al. SEOM recommendations on the structure and operation of hereditary cancer genetic counseling units (HCGCUs). *Clin Transl Oncol*. 2013;15:20-5.
2. Vasen HF, 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.
3. Moreira L, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*. 2012; 308(15):1555-65.
4. Balmaña J, et al. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2013;24(Suppl 6):vi73-80.
5. Llorc G, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015;17:956-61.
6. Couch FJ, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):304-11.
7. Risch HA, et al. Population *BRCA1* and *BRCA2* mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(23):1694-706.
8. Alsop K, et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654-63.
9. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609-15.
10. Domchek SM, et al. Multiplex genetic testing for cancer susceptibility: out on the high wire without a net? *J Clin Oncol*. 2013;31(10):1267-70.



Criterios de seguimiento de los pacientes con síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario bajo el programa de consejo genético en cáncer



Dra. Teresa Martín Gómez

Responsable de la Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hereditario del Hospital Universitario de Salamanca

El principal objetivo de un programa de Consejo Genético es reducir la mortalidad y morbilidad por cáncer para, de esta manera, prevenir el cáncer o conseguir un diagnóstico precoz. Para ello se promueve la detección precoz de las neoplasias asociadas a las mutaciones que se han hallado.

Todo programa de prevención debe promover hábitos de vida saludables, estrategias para la detección temprana de tumores de cáncer de mama y ovario, cirugía reductora de riesgo y quimioprevención.

Hábitos de vida saludables

Algunas de las recomendaciones que se les pueden indicar a mujeres portadoras de mutación en el gen *BRCA* incluyen el ejercicio físico regular, el mantenimiento de un peso estable, moderar el consumo de alcohol y promover la lactancia materna.

El aumento de peso podría ser un factor de riesgo en portadoras de la mutación. La pérdida de peso y la actividad física regular durante la adolescencia-juventud parecen reducir el riesgo de cáncer de mama⁽¹⁾. Aunque con más controversia, también existe evidencia acerca de cómo la lactancia materna puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Concretamente, aquellas pacientes portadoras de la mutación en *BRCA1* se benefician de una reducción del riesgo del 32% si mantienen la lactancia durante, al menos, un año.

Además, parece que el riesgo disminuye aún más si la lactancia se prolonga⁽²⁾.

Estrategias para la detección temprana

Según la Guía de la SEOM, existen varias estrategias para la detección temprana del cáncer de mama en portadoras de mutaciones en *BRCA*⁽³⁾. La primera de ellas es la **autoexploración mamaria**, la cual se aconseja realizar desde los 18 años. Gracias a ellas, la paciente puede conocer la anatomía de la glándula mamaria y comprobar si se ha producido algún cambio, y ayuda a concienciar y a implicarse en el programa de seguimiento. Sin embargo, no está demostrado que sea una medida eficaz para reducir la mortalidad. Además, es importante destacar que una autoexploración mal hecha puede conducir al alarmismo.

El **examen clínico** efectuado por un profesional sanitario es otra estrategia que explora no sólo la glándula mamaria, sino también los territorios de drenaje ganglionar. Se trata de una exploración que se recomienda cada 6-12 meses desde los 25 años de edad. Aunque posee una baja sensibilidad, tiene un efecto psicológico beneficioso para la paciente.

La **mamografía** es otra estrategia instaurada en los programas de seguimiento desde hace mucho tiempo, tanto en el cribado de la población general como en el de las portadoras de estas mutaciones. A través de la mamografía



periódica se sabe que hay una significativa proporción de cánceres de mama diagnosticados como cánceres de intervalo, es decir, aquellos que aparecen entre una mamografía y otra. Es el único referente validado en el contexto de la detección precoz en la población general y está demostrado que reduce la mortalidad por cáncer. Se recomienda a partir de los 30-35 años de edad con una periodicidad anual. En la población particular de portadoras de mutaciones en *BRCA* existe una preocupación por los efectos acumulativos de la radiación. Aun así, varios estudios han demostrado que la mamografía no incrementa la mortalidad⁽⁴⁾. En los varones, no existen datos que avalen el cribado mamario con estudios de imagen. Pero puede considerarse una mamografía basal a los 40 años, especialmente si existe ginecomastia, y en portadores de mutación en *BRCA2*.

El uso de la **resonancia magnética** es una estrategia incorporada recientemente en las guías clínicas^(3,5-7). Como complemento del estudio de mamografía, gracias a ella se incrementa de forma significativa la sensibilidad del cribado mamario en esta población de portadoras de mutación. Ambas pruebas deben realizarse con 1-2 meses de diferencia, y debe efectuarse anualmente desde los 30 hasta los 70 años de edad⁽⁷⁾. Para mujeres menores de 30 años, sólo se lleva a cabo la resonancia. Aun así, la resonancia posee varias limitaciones, como su elevado coste económico, tiene una lista de espera larga, requiere de un considerable tiempo de exploración, puede generar una sensación de claustrofobia entre las pacientes y es incompatible con la presencia de implante metálicos.

La **ecografía mamaria**, aunque no está incluida en la guía de la SEOM, es otra importante estrategia que, en manos expertas, puede llegar a proporcionar la misma o más información que una resonancia⁽⁸⁾. Además, es útil en mamas densas, no implica el uso de radiaciones y tiene una sensibilidad de 32-44% en mujeres de alto riesgo. Esta sensibilidad puede incrementarse si se emplea junto con la mamografía.

La **ecografía transvaginal** se emplea para hacer un seguimiento del cáncer de ovario. En las portadoras de mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* que no hayan sido sometidas a una salpingoo-

forectomía profiláctica, se hace un seguimiento mediante la determinación del marcador CA125 y una ecografía transvaginal desde los 35 años y cada 6-12 meses⁽⁹⁾. Aun así, las pacientes deben ser informadas de que la detección precoz del cáncer de ovario no está garantizada.

Para la detección del cáncer de próstata en varones se recomienda hacer un cribado mediante tacto rectal y determinación del marcador PSA una vez al año, sobre todo a los portadores de mutación en *BRCA2* desde los 40 años de edad, individualizándolo en los que poseen la mutación en *BRCA1*.

Tanto en mujeres como en varones, se ha de considerar, en función de la historia familiar, pruebas dirigidas a detectar cáncer de páncreas y/o melanoma. Además, a partir de los 40 años se recomienda realizar un cribado de cáncer colorrectal en pacientes portadores de la mutación en *BRCA1*⁽¹⁰⁾.

Cirugía reductora de riesgo

Mientras que las anteriores estrategias estaban encaminadas a la detección temprana del cáncer, la cirugía reductora se emplea como método de prevención primaria. Para el cáncer de mama y ovario existen dos procedimientos: la mastectomía profiláctica y la salpingooforectomía bilateral.

La **mastectomía profiláctica** disminuye el riesgo de cáncer de mama en un 90%. Sin embargo, no se ha confirmado su beneficio en la supervivencia de las pacientes con respecto al seguimiento. La mastectomía contralateral preventiva de riesgo en la mujer que ya ha tenido cáncer de mama se asocia a una mejor supervivencia global. El beneficio en la supervivencia es mayor en menores de 40 años, en aquellas con un grado de diferenciación 1-2, en tumores que no son triple negativos o en pacientes no tratadas con quimioterapia adyuvante. Esta estrategia supone una buena opción para portadoras sanas de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*, y en mujeres menores de 40 años con un diagnóstico previo de cáncer de mama.

Mediante la **salpingooforectomía bilateral** se consigue reducir el riesgo de cáncer de ovario/trompa/peritoneo en un 80%. Aun así, presenta un riesgo residual de carcinoma peritoneal primario de entre 1-4%. De forma adicional, además de



conseguir reducir drásticamente el riesgo de cáncer de ovario, también permite reducir el riesgo de cáncer de mama un 50%, sobre todo en mujeres premenopáusicas⁽¹¹⁾. Esta intervención se ofrece a mujeres portadoras de las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* entre los 35 y 40 años después de haber cumplido sus deseos genésicos.

Quimioprevención

A día de hoy, la quimioprevención sólo se puede aplicar dentro de los ensayos clínicos. Aun así, se sabe que **tamoxifeno** protege del cáncer de mama contralateral y, administrado de forma adyuvante, reduce el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutación en *BRCA* con cáncer de mama previo⁽¹²⁾. Sin embargo, el beneficio de tamoxifeno como método de prevención primaria aún no se ha demostrado en esta población. Otros fármacos, como **letrozol**, también se están estudiando como métodos de quimioprevención en pacientes portadoras de mutación en *BRCA1* o *BRCA2*.

Por otro lado, los **anticonceptivos orales** previenen el cáncer de ovario, pero existe un conflicto sobre su efecto en el riesgo de cáncer de mama. Las portadoras de mutación en *BRCA1* deben ser advertidas a la hora de evitar el uso de anticonceptivos si el propósito de dicho tratamiento es evitar el cáncer de ovario antes de los 25 años⁽¹³⁾.

Recomendaciones en el seguimiento de pacientes sin mutación en *BRCA*

Entre todos los casos que piden asesoramiento dentro del Consejo Genético, pueden aparecer casos en los que se cumplen los criterios de estudio, pero no se detecta ninguna mutación en el gen *BRCA*. Esta situación es lo que se denomina test no informativo. Se trata de una población de alto riesgo por su historia familiar. Para realizar el seguimiento de cáncer de mama en este grupo se aplican las mismas estrategias que las empleadas en mujeres portadoras. Aun así, puesto que suele tratarse de un grupo con un mayor riesgo de cáncer de mama, no se establece un seguimiento ginecológico específico para otro tipo de tumores. Tampoco existen datos para recomendar la cirugía reductora de riesgo. Por otro lado, sí puede emplearse una quimioprevención utilizando tamoxifeno o raloxifeno.

Conclusiones

- No es posible establecer recomendaciones categóricas sobre qué opción es la más conveniente para cada paciente.
- El asesoramiento debe ser siempre individualizado.

Bibliografía

1. King C, et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science*. 2003;302(5645):643-6.
2. Jernström H, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(14):1094-8.
3. Llorc G, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):956-61.
4. Narod SA, et al. Screening mammography and risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):402-6.
5. Saslow D, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57(2):75-89.
6. Sardanelli F, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1296-316.
7. Phi XA, et al. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in *BRCA* mutation carriers age ≥ 50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):349-56.
8. Crystal P, et al. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(1):177-82.
9. Olivier RI, et al. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;100(1):20-6.
10. Evans DG, et al. Is there really an increased risk of early colorectal cancer in women with *BRCA1* pathogenic mutations? *Clin Genet*. 2016;89(3):399.
11. Rebbeck TR, et al. 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.
12. Phillips KA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3091-9.
13. Kotsopoulos J, 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.



Criterios de seguimiento de los pacientes con síndrome de cáncer colorrectal hereditario bajo el programa de consejo genético en cáncer

Dra. Rosario Vidal Tocino

Responsable de la Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hereditario del Hospital Universitario de Salamanca

El cáncer colorrectal ocupa el tercer puesto en incidencia en el mundo con más de 1,6 millones de afectados, y el cuarto puesto en mortalidad, con 690.000 casos. En España, es el primero en incidencia, con 32.000 casos, y el segundo en mortalidad, con 14.700 casos. La supervivencia de los pacientes afectados por este cáncer depende del estadio del tumor en el momento del diagnóstico. Así, la supervivencia a 5 años del estadio I es del 97%, descendiendo hasta el 7% cuando se trata de un estadio IV (Tabla I).

Los principales factores de riesgo del cáncer colorrectal son la edad, la dieta, el estilo de vida, haber tenido una patología colónica previa y factores genéticos. Los factores genéticos pueden estar determinados por polimorfismos o por cambios genéticos que se rigen por las leyes mendelianas.

Aunque la mayoría de los cánceres colorrectales son de tipo esporádico (80%), existe un porcentaje no desdeñable de tipo familiar (15%) y hereditario (5%). Tener un familiar de primer o segundo grado afectado de cáncer colorrectal aumenta el riesgo de padecerlo (Fig. 1).

Los principales síndromes hereditarios del cáncer colorrectal son la poliposis adenomatosa familiar, otras poliposis y el síndrome de Lynch.

Poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar es el paradigma del cáncer colorrectal hereditario. Sin

Tabla I. Supervivencia del cáncer colorrectal a 5 años.

| Estadio | Supervivencia 5 años |
|---------------------|----------------------|
| ESTADIO I | 97% |
| ESTADIO IIA | 87% |
| ESTADIO IIB | 71% |
| ESTADIO IIIA | 87% |
| ESTADIO IIIB | 68-75% |
| ESTADIO IIIC | 27-50% |
| ESTADIO IV | 7% |

embargo, es poco frecuente. Es la responsable de entre el 0,5-1% de todos los cánceres colorrectales y afecta a ambos sexos por igual. Se define como la aparición de más de 100 pólipos adenomatosos en el colon y en el recto. Aparece en edades muy tempranas y supone un riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal del 100% si no se hace nada para remediarlo.

Está causada por una mutación en el gen APC, un gen supresor que posee una herencia autosómica dominante. Su penetrancia en el colon es del 100% y fuera de él es variable, dando lugar a las llamadas manifestaciones extracolónicas. Es

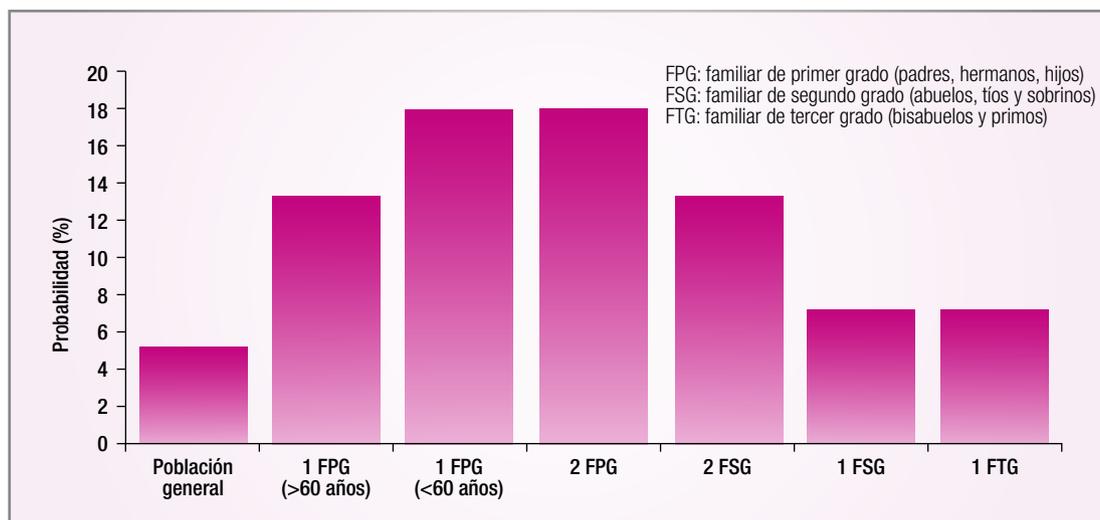


Figura 1.

importante destacar que el 25% de los pacientes afectados de poliposis adenomatosa familiar no presentaban historial familiar previa, por lo que se trata de mutaciones *de novo*.

Las manifestaciones colónicas se caracterizan por la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos en el colon y en el recto. Suelen aparecer de media a los 16 años de edad, alcanzando su máxima incidencia en la segunda o tercera década de vida. El diagnóstico se suele hacer a una edad media de 45 años. El riesgo de desarrollar cáncer colorrectal como consecuencia de una poliposis adenomatosa es el mismo que al debido por un pólipo adenomatoso esporádico. Sin embargo, el riesgo con la poliposis es mayor porque posee un mayor número de pólipos y estos aparecen a una edad mucho más temprana.

Las principales estrategias para abordar una poliposis adenomatosa en el colon incluyen las endoscopias periódicas para hacer un seguimiento, la cirugía profiláctica y la quimioprevención. Tras la cirugía, también se recomienda hacer una endoscopia de seguimiento. La cirugía profiláctica de elección es la proctocolectomía con anastomosis íleo-anal, y como técnica alternativa, la colectomía total con anastomosis íleo-rectal. Sin embargo, con esta última técnica puede haber riesgo de pólipos en el recto, lo que conlleva un aumento del riesgo de cáncer en el recto. Respecto a la quimioprevención, se sabe que los antiinflamato-

rios no esteroideos tienen un efecto regresor, aunque incompleto, de los adenomas. Aun así, se desconoce el grado de protección de estos fármacos en el cáncer colorrectal.

Las manifestaciones extracolónicas que pueden aparecer en la poliposis adenomatosa son múltiples. Una de ellas son los pólipos del tracto gastrointestinal superior, que son muy infrecuentes, pero pueden ser de diferente tipo y con diferente grado de malignidad, como los pólipos de glándulas fúndicas, los adenomas gástricos, los pólipos duodenales y los adenomas de vesícula y conductos biliares. La principal estrategia para manejar estos pólipos es la gastroduodenoscopia. Se suele llevar a cabo entre los 25-30 años, o incluso antes si hay historia familiar previa, con un intervalo que dependerá de los hallazgos.

Otra manifestación extracolónica son los tumores desmoides y el cáncer de duodeno. A pesar de ser raros, son la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con poliposis adenomatosa familiar colectomizados. No son exclusivos de síndromes hereditarios, pues pueden aparecer de forma esporádica. Se caracterizan por ser lesiones fibrosas benignas sin capacidad de metastatizar. La localización más frecuente de los tumores desmoides hereditarios es intraabdominal. No existe un sistema de cribado concreto para estas manifestaciones. Sólo se recomienda hacer las pruebas diagnósticas



cuando haya una sospecha. Su tratamiento es multimodal y complejo.

Las lesiones cutáneas también son otro tipo de manifestaciones extracolónicas que pueden aparecer en la población general y no suelen ayudar al diagnóstico. Aparecen generalmente antes de la pubertad y pueden preceder a la poliposis. Los osteomas y las alteraciones en la dentición, aunque no tienen potencial maligno, pueden ser otro tipo de manifestaciones extracolónicas. La hipertrofia congénita de epitelio pigmentario de la retina es algo característico de la poliposis adenomatosa familiar. De hecho, cuando son bilaterales y múltiples tienen una elevada especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de la poliposis adenomatosa familiar. Los adenomas suprarrenales son otra manifestación extracolónica que, aunque tienen una baja incidencia, son más frecuentes en la poliposis adenomatosa familiar que en la población general.

La poliposis adenomatosa familiar también puede incrementar el riesgo de otros tumores como el de tiroides, hepatoblastoma, meduloblastoma, páncreas, vesícula y conductos biliares, duodeno y estómago, todos ellos asociados al riesgo de malignización de pólipos en estas localizaciones.

El seguimiento de la poliposis adenomatosa familiar depende de tres situaciones que se pueden dar. La primera de ellas es cuando los individuos presentan riesgo por antecedentes familiares pero no se conoce el resultado de su test genético. En estos pacientes se recomienda una sigmoidoscopia flexible desde los 10-12 años y, de forma anual, hasta los 25 años. A partir de ahí, si no se encuentran pólipos, se puede espaciar en el tiempo cada dos años hasta los 50 años. En caso de detectar pólipos, habría que hacer una colonoscopia. En estos pacientes también se recomienda realizar una evaluación clínica, que incluye una exploración tiroidea y un estudio del fondo de ojo para detectar hipertrofia congénita de epitelio pigmentario de la retina. En niños se recomienda un despistaje de hepatoblastoma.

La segunda situación se da en pacientes con un test genético positivo pero que se muestran asintomáticos. Para ellos se recomienda una sigmoidoscopia flexible desde los 10-12 años. En caso de hallar pólipos adenomatosos se reco-

mienda una colonoscopia cada 6-12 meses hasta el momento de la intervención quirúrgica. También se recomienda una endoscopia del tracto digestivo superior. En caso de hallar pólipos, estos se researían y se haría un seguimiento según la clasificación de Spigelman. También se recomienda una exploración tiroidea y del fondo de ojo.

Finalmente, la tercera situación corresponde a pacientes en los que se ha llevado a cabo una cirugía profiláctica. En estos pacientes se recomienda una gastroduodenoscopia y endoscopia de ampolla de Vater a partir de los 20-25 años, o tras un diagnóstico de pólipos en el colon. Como en las anteriores situaciones, también se recomienda una exploración tiroidea y una endoscopia del extremo del íleo cada 3 años, o rectal cada año.

Otras poliposis

Entre otras poliposis cabe destacar la poliposis atenuada, que puede estar asociada al gen *APC* o la asociada al gen *MYH*. La asociada al gen **APC** tiene un menor número de pólipos (15-100) y es más frecuente en el colon derecho. Suele aparecer de forma más tardía que la poliposis adenomatosa familiar y puede confundirse con el síndrome de Lynch. Su seguimiento se hace principalmente mediante una colonoscopia anual y mediante una gastroduodenoscopia, pero no mediante una sigmoidoscopia.

La poliposis atenuada asociada al gen **MYH** tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Tiene un alto riesgo de desarrollar cáncer colorectal y, en ocasiones, sin presencia de pólipos. No muestra las manifestaciones extracolónicas de la poliposis adenomatosa familiar pero sí pueden aparecer adenomas duodenales. Como está asociada a otros tumores como el de endometrio u ovario, está más cerca de ser un síndrome de Lynch. Su manejo se realiza mediante colonoscopia anual desde los 20 años y mediante gastroduodenoscopia desde los 25-30 años, con una frecuencia que depende de los hallazgos. En caso de detectarse pólipos, se realiza principalmente una proctocolectomía total o, como opción, una colectomía.

Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch, o cáncer de colon hereditario no polipósico, es el síndrome de cáncer



colorrectal más frecuente que afecta a ambos sexos. Los pacientes con este síndrome desarrollan tumores fundamentalmente en el colon derecho y a una edad temprana (< 45 años). Está asociado con una alta incidencia de tumores sincrónicos y metacrónicos, y a otros tumores como el de endometrio, ovario, gástrico y de las vías urinarias. Los tumores de colon asociados al síndrome de Lynch se caracterizan porque generalmente están pobremente diferenciados y con una rápida transformación del adenoma en carcinoma (2-3 años).

El síndrome de Lynch se debe a alteraciones de genes reparadores de bases desapareadas del DNA (*mismatch repair*, MMR), lo que genera un fenotipo mutador. Estas alteraciones producen una inestabilidad de los microsatélites que se puede detectar mediante la detección de inestabilidad de microsatélites o mediante la detección de la expresión de estos genes por inmunohistoquímica en el tumor. Sin embargo, es importante saber que algunas familias con síndrome de Lynch tienen una expresión normal de las proteínas a pesar de tener alguna alteración genética.

El seguimiento del cáncer colorrectal de los pacientes con síndrome de Lynch se realiza mediante colonoscopia, la cual ha demostrado ser capaz de detectar precozmente los adenomas y el cáncer colorrectal. Gracias a ello, se ha conseguido disminuir la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal⁽¹⁾. Aun así, no hay un consenso sobre cuál es el intervalo de realizar las colonoscopias, aunque los expertos las recomiendan no superar los 2 años entre exploraciones. Se sabe que el estadio del cáncer colorrectal diagnosticado en estos pacientes es más favorable cuando se hacen colonoscopias periódicas. Los tumores de intervalo suelen presentar un estadio más avanzado cuando el tiempo entre colonoscopias supera los dos años.

De forma general, se recomienda que la colonoscopia se inicie a partir de los 20-25 años con un intervalo de 1-2 años, siendo anual en los pacientes mayores de 40 años. También se recomienda la gastroduodenoscopia en aquellos pacientes con antecedentes familiares de cáncer gastroduodenal a partir de los 30-35 años. Otras recomendaciones de seguimiento incluyen la citología urinaria, ecografía abdominal, ecografía

transvaginal, aspirado endometrial, determinación del marcador CA125 y el cribado del cáncer de mama y otros tumores.

Respecto a la cirugía reductora del riesgo, se ha comprobado que aquellas mujeres con síndrome de Lynch que se sometieron a una salpingo-forectomía bilateral tenían un riesgo de desarrollar cáncer de ovario nulo, y las que se sometieron a una histerectomía, también tenían un riesgo de cáncer de endometrio nulo⁽²⁾. Por ello, se recomienda emplear estas técnicas quirúrgicas a estas mujeres tras cumplir sus deseos genésicos. Sin embargo, no existe ninguna evidencia para recomendar la colectomía profiláctica, aunque puede ser una opción cuando el seguimiento presenta dificultades.

Finalmente, respecto a la quimioprevención, parece que la administración de ácido acetilsalicílico administrado durante más de dos años es capaz de disminuir el riesgo de cáncer colorrectal hereditario en este grupo de pacientes⁽³⁾. Aun así, no existe ninguna recomendación a este respecto, por lo que son necesarios más estudios.

Cáncer de colon hereditario tipo X

El cáncer de colon hereditario tipo X es aquel que cumple los criterios clínicos sobre el síndrome de Lynch pero que no presenta mutación en el gen *MMR*. Sólo se manifiesta en el colon sin ningún tipo de manifestación extracolónica. Aun así, su riesgo es 2-3 veces superior al de la población general. Su seguimiento se realiza mediante colonoscopias cada 3 años a partir de los 45 años de edad o 10 años antes del caso de cáncer colorrectal más joven de la familia.

Conclusiones

- El cáncer colorrectal presenta una elevada incidencia y una elevada mortalidad.
- La supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal depende del estadio en el que se haya diagnosticado. De ahí la importancia de un diagnóstico precoz.
- La mayoría de los cánceres colorrectales son esporádicos, pero existe un porcentaje importante de casos con agregación familiar, y un porcentaje aún más bajo en el caso de que tenga un claro componente hereditario.



- El cáncer colorrectal hereditario tiene una escasa incidencia, pero un alto riesgo cuando subyace a una mutación.
- El paradigma del cáncer colorrectal hereditario es la poliposis adenomatosa familiar, y el más frecuente es el síndrome de Lynch.
- El cáncer colorrectal con agregación familiar, sin mutación conocida, eleva el riesgo familiar de cáncer colorrectal.
- El seguimiento del cáncer colorrectal hereditario se basa en estudios observacionales y de opinión de expertos. Ha de hacerse de forma individualizada y según el riesgo.
- La colonoscopia tiene un valor muy importante, tanto en la prevención primaria como secundaria.
- No hay que olvidar los cribados poblacionales y las recomendaciones sobre el estilo de vida.

Bibliografía

1. Lindor NM, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2006;296(12):1507-17.
2. Schmeler KM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(3):261-9.
3. Burn J, 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.
4. Guillén-Ponce C, et al. Clinical guideline seom: hereditary colorectal cáncer. *Clin Transl Oncol* 2015; 17:962-71.



Implicaciones terapéuticas del diagnóstico genético en cáncer hereditario. El paradigma del cáncer de ovario



Dr. Luis Enrique Abella Santos

Responsable de la Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hereditario del Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid)

El ácido desoxirribonucleico (ADN) contiene en su código la información necesaria para el desarrollo de todos los procesos del cuerpo humano. La aparición de daños en el ADN puede ocasionar alteraciones en la fisiología de las células del organismo que en ocasiones pueden conducir al inicio del proceso de carcinogénesis. Cuando una de estas alteraciones genéticas ocurre en algún punto de la línea celular precursora de los gametos (óvulos y espermatozoides), puede ser transmitirse a la descendencia. De ser así, esta alteración genética estará presente en todas y cada una de las células del organismo descendiente.

Todos tenemos dos copias o alelos de cada gen, una heredada del padre y otra de la madre. Es preciso tener activo al menos uno de los dos alelos de un gen para que éste funcione. Los individuos que heredan una alteración genética germinal nacen con una copia inactiva de dicho gen en todas sus células. Si a lo largo de su vida se produce en alguna célula la inactivación del alelo sano (por ejemplo, por una mutación adquirida), ese gen dejaría de funcionar. Cuando esto ocurre en un gen de susceptibilidad para el cáncer aumenta la probabilidad de desarrollar un cáncer⁽¹⁾. Esto es lo que ocurre en los síndromes de predisposición hereditaria para el cáncer como el Síndrome de Lynch (SL) o el Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (SCMOH).

A través del diagnóstico genético es posible identificar aquellos individuos portadores de una

mutación en genes de susceptibilidad para el cáncer y así poder aplicar en ellos y sus familiares medidas eficaces de prevención y diagnóstico precoz⁽²⁾.

Si bien la prevención y el diagnóstico precoz han sido y siguen siendo las aplicaciones principales del diagnóstico genético, las alteraciones genéticas que ocasionan susceptibilidad para desarrollar cáncer, pueden ser empleadas como diana terapéutica convirtiéndose en el “talón de Aquiles” de la célula tumoral. Sin embargo, hasta muy recientemente, las implicaciones del diagnóstico genético en el tratamiento del cáncer hereditario eran escasas. Esencialmente, los casos de cáncer hereditario se han tratado siguiendo el mismo algoritmo terapéutico que los casos esporádicos.

Afortunadamente los avances en el conocimiento de la biología del cáncer y de las terapias dirigidas han llevado al desarrollo de nuevos fármacos y desde enero de 2016 disponemos en España de la primera terapia personalizada para el tratamiento del cáncer de ovario en individuos con una mutación en BRCA1 o BRCA2.

Los Genes BRCA 1/2

BRCA1 y BRCA2 son dos genes humanos localizados en los cromosomas 17 y 13 respectivamente que codifican para dos proteínas que reciben el mismo nombre. Las funciones específicas de los genes BRCA1 y BRCA2 son complejas y en algunos aspectos aún no se han conseguido entender bien. A grandes rasgos, se trata de genes

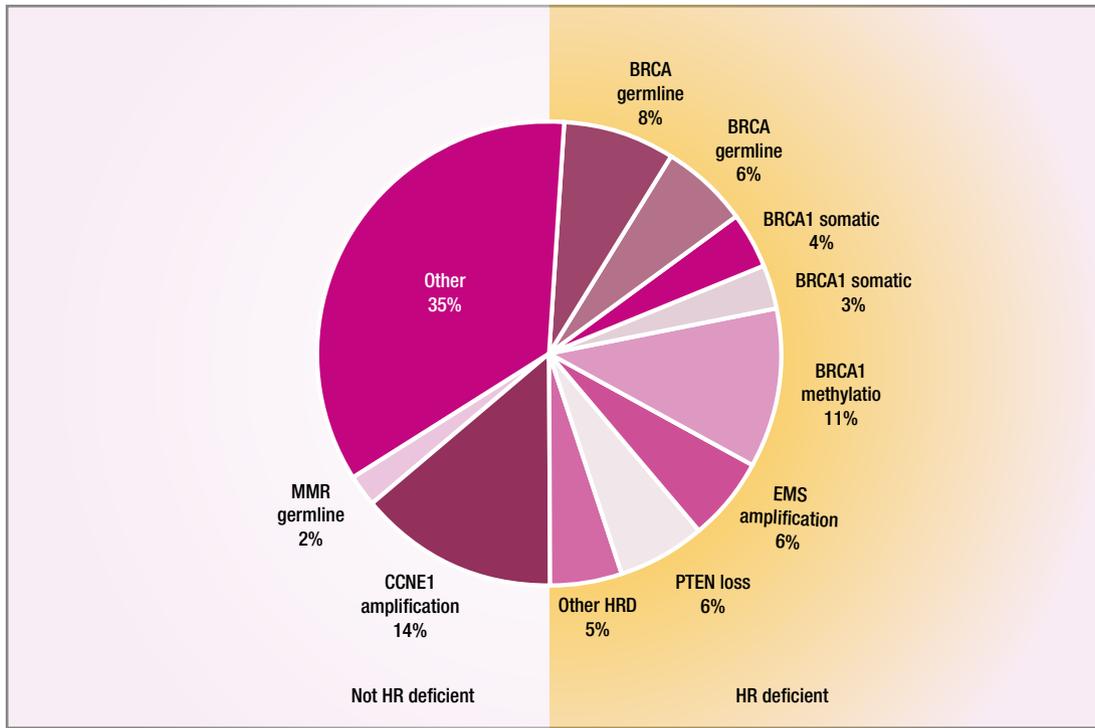


Figura 1.

supresores de tumores que comúnmente tienen la función de controlar el crecimiento y la muerte celular, ya que ayudan a reparar el ADN dañado y por tanto tienen el papel de asegurar la estabilidad del material genético de las células.

Así, una de sus principales funciones conocidas es su participación en el proceso de reparación del ADN por recombinación homóloga (HRR, Homologous Recombination Repair). Los genes BRCA1/2 son parte integral de esta vía HRR, que repara las roturas de las dobles cadenas de ADN que se producen constantemente en nuestro organismo. Cuando se pierde la función de BRCA1 o BRCA2 la célula pierde la capacidad de reparar los daños del DNA por esta vía^(3,4). Como resultado de ello, las células tienen más probabilidad de sufrir alteraciones genéticas que pueden conducir al desarrollo de cáncer.

El paradigma del Cáncer de Ovario

El cáncer de Ovario es el quinto cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres en España con 10,3 nuevos casos al año por cada 100.000 habitantes⁽⁵⁻⁷⁾. Las mujeres portadoras de muta-

ciones germinales en BRCA1/2 tienen un riesgo aumentado de desarrollar un cáncer de ovario, sobre todo del tipo más frecuente, el carcinoma seroso de alto grado⁽⁸⁾.

Hasta en el 50% de los carcinomas serosos de alto grado de ovario las células tumorales presentan defectos en la vía HRR. En casi un 15% estos defectos se deben a mutaciones heredadas de BRCA1/2, pero también se encuentran mutaciones somáticas en BRCA1/2 y otro tipo de alteraciones en otros puntos de la vía⁽⁹⁾ (Fig. 1). Estos tumores con defectos en la vía HRR presentan características fenotípicas similares a las resultantes de las mutaciones germinales en BRCA1/2 lo que ha dado lugar a la acuñación del término “BRCAness” para referirse a ellas. Una de estas características BRCAness es una mayor sensibilidad a determinados fármacos como los compuestos de platino (la base del tratamiento sistémico del cáncer de ovario) y los inhibidores de PARP.

PARP es una proteína que juega un papel fundamental para la reparación de roturas de cadena simple en el ADN. PARP detecta la rotura, se une a ella y recluta a las proteínas de la vía de reparación

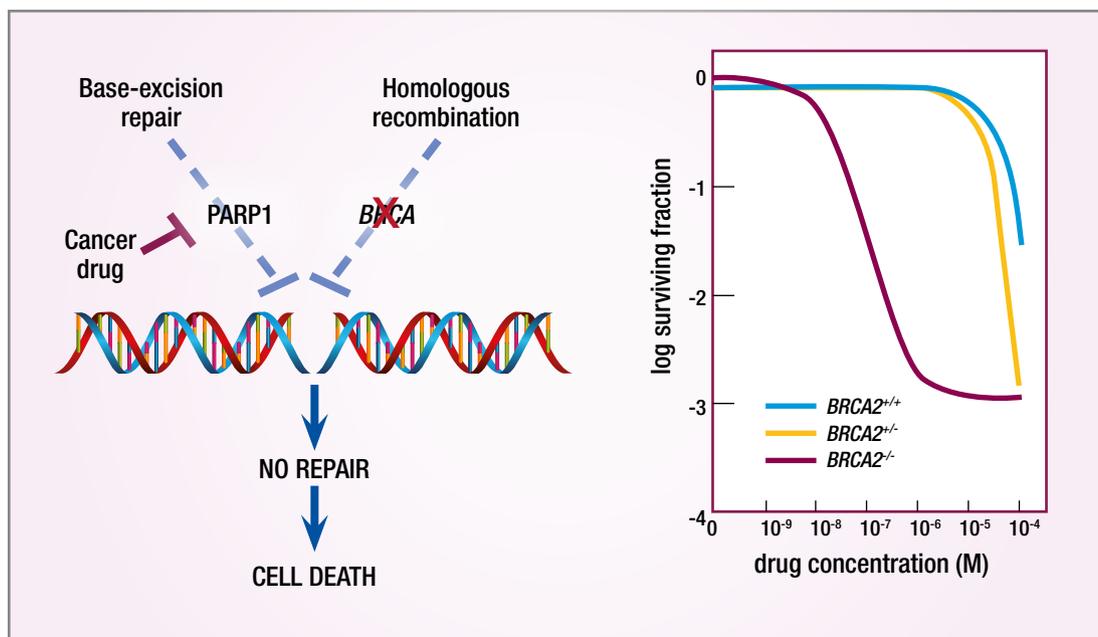


Figura 2. Inhibidores de PARP.

del ADN por excisión de bases (BER, Base Excision Repair)⁽¹⁰⁾. La inhibición de PARP conduce a la acumulación de roturas de cadena simple en el DNA, lo cual lleva a la aparición de roturas de doble cadena a nivel de la horquilla de replicación. En células normales, la reparación por recombinación homóloga, que requiere los genes funcionales BRCA 1 y 2, es eficaz a la hora de reparar estas roturas del ADN. Sin embargo, en las células cancerígenas sin genes BRCA1 o BRCA2 funcionales, las roturas de ADN no pueden ser reparadas a través de HRR, haciéndolas vulnerables a la inhibición de PARP (Fig.2). Este concepto, en el que la combinación de dos o más alteraciones genéticas no letales de forma independiente ocasiona la muerte celular, se conoce como letalidad sintética⁽¹¹⁾.

Olaparib es un potente inhibidor oral de PARP que, aprovechando el concepto de la letalidad sintética, resulta citotóxico para las células con defectos en la reparación homóloga del DNA mientras que respeta aquellas células con dicho sistema de reparación competente. Ya en los ensayos clínicos fase I, olaparib mostró importante actividad antitumoral especialmente en pacientes con cáncer de ovario avanzado y mutación germinal de BRCA 1/2⁽¹²³¹³⁾.

El tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado consiste en una cirugía citorréductora seguida de un tratamiento de quimioterapia con platino (cisplatino o carboplatino) y un taxano, habitualmente paclitaxel⁽¹⁴⁾. A pesar de la alta sensibilidad del cáncer de ovario al tratamiento inicial con platino y taxano (después de la cirugía citorréductora), la mayoría de las mujeres diagnosticadas con enfermedad en estadio avanzado sufrirá una recurrencia. La enfermedad recurrente puede ser platino-refractaria, si la enfermedad progresa durante el tratamiento con quimioterapia basada en platino, platino resistente si la enfermedad progresa durante los 6 meses posteriores al tratamiento, platino-parcialmente sensible, si la recurrencia se produce en un periodo mayor a 6 meses e inferior a 12 meses y platino sensible si el cáncer recurre transcurrido un tiempo superior a 12 meses tras la última dosis de platino⁽¹⁵⁾. Esta clasificación es pronóstica y además determina la elección de las terapias sucesivas.

Olaparib está autorizado en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible



a platino, en recaída, que están en respuesta (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino⁽¹⁶⁾. La dosis recomendada para la indicación aprobada es de 400 mg dos veces al día.

El estudio pivotal, que llevó a la aprobación de olaparib por las agencias reguladoras, fue el Estudio 19. Otros dos estudios resultan fundamentales para la interpretación del estudio pivotal, el Estudio 12 y el Estudio 41.

- En el Estudio 12 se compararon dos niveles de dosis de Olaparib (200 mg dos veces al día y 400 mg dos veces al día) con doxorrubicina liposomal pegilada, en una población de mujeres con cáncer de ovario metastásico asociado a mutación en BRCA1/2, que habían progresado a la terapia previa con compuestos de platino en menos de 12 meses. La eficacia clínica entre los 3 brazos del estudio fue similar y Olaparib resultó bien tolerado en ambos niveles de dosis, siendo los efectos adversos más frecuentes náuseas, cansancio y vómitos. Estos resultados sirvieron para sugerir que la monoterapia con Olaparib 400 mg cada 12 horas era una dosis adecuada para explorar en estudios sucesivos⁽⁵¹⁷⁾.
- El segundo ensayo clave es el llamado Estudio 41. Se trata de un estudio fase II, multicéntrico y aleatorizado, realizado en una muestra de pacientes con recaída platino-sensible de carcinoma seroso de alto grado de ovario. Las pacientes asignadas al brazo experimental recibieron 6 ciclos de quimioterapia (carboplatino-paclitaxel) combinado con olaparib y posteriormente monoterapia de mantenimiento con olaparib hasta la progresión. Las pacientes asignadas al brazo comparador recibían 6 ciclos del mismo esquema de quimioterapia sin olaparib. La administración de olaparib se asoció a un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión, siendo el beneficio mayor en las pacientes con mutación en BRCA. La toxicidad del brazo con olaparib fue tolerable observándose un perfil de efectos adversos similar al de estudios previos⁽¹⁸⁾. Este estudio destacó el papel principal de olaparib como terapia de mantenimiento después de la respuesta al platino en pacientes con recidiva sensible al platino
- Finalmente, el Estudio 19, el ensayo de registro de olaparib. Es un estudio fase II, multicéntrico

y aleatorizado que evaluaba la eficacia de olaparib comparado con placebo, como terapia de mantenimiento de pacientes con recaída platino-sensible de cáncer de ovario seroso epitelial de alto grado que habían obtenido una respuesta tras dos o más regímenes de quimioterapia basada en platino (Fig. 3). Los criterios de inclusión del estudio no exigían demostrar la existencia de una mutación en BRCA aunque sí se preveía un análisis de subgrupos según el estado mutacional de BRCA1/2. No obstante, al seleccionar como población del estudio pacientes con tumores que presentan una gran sensibilidad a platinos, de alguna manera, se está seleccionando un perfil de cáncer de ovario con fenotipo BRCAness y por tanto con una mayor prevalencia de defectos en HRR. El estudio resultó positivo en su objetivo primario al aumentar de manera estadísticamente significativa la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 4,8 a 8,4 meses, con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 65% en las pacientes que recibían olaparib en comparación con placebo. Al analizar el subgrupo de pacientes con mutación de BRCA el beneficio de olaparib se hizo aún más relevante al aumentar la mediana de SLP en 6,9 meses respecto a placebo (de 4,3 a 12,2 meses) y obtener una reducción del riesgo de progresión o muerte del 82% comparado con placebo. El perfil de toxicidad observado con olaparib no se diferenciaba significativamente del observado en los ensayos clínicos previos^(19,20) (Fig.3).

Conclusión

- **Las alteraciones genéticas que provocan síndromes de cáncer hereditario pueden convertirse en el talón de Aquiles de dichos tumores. Olaparib es un claro ejemplo de como estas alteraciones pueden convertirse en dianas terapéuticas. Sin embargo, no debemos interpretar de manera errónea que su beneficio se limita a las pacientes con una mutación germinal (heredada) en los genes BRCA1/2. La indicación aprobada de olaparib incluye también los casos de cáncer de ovario con mutaciones somáticas (aquellas aparecidas en las células del tumor). Y posiblemente el beneficio se**

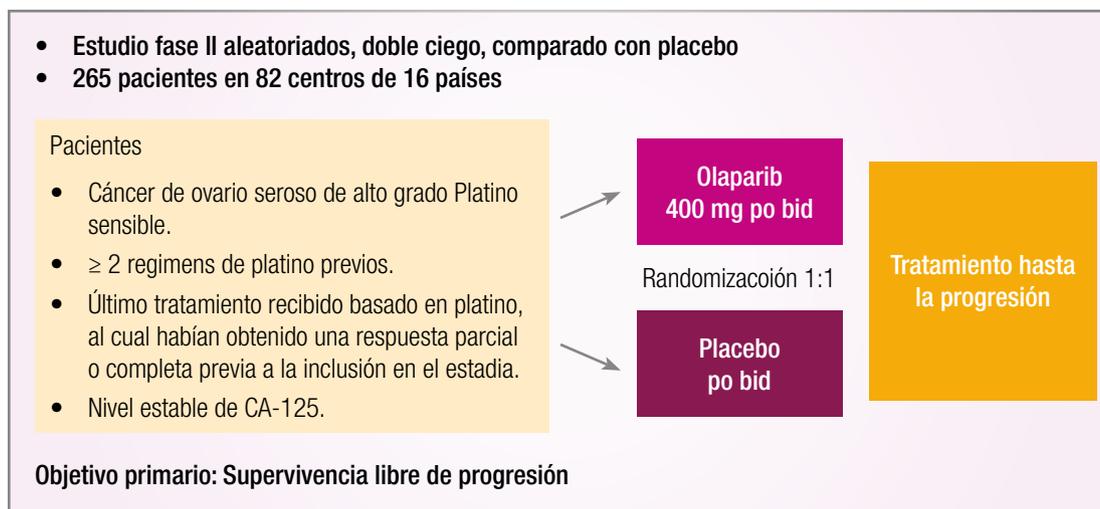


Figura 3. Diseño Estudio 19.

extienda también a aquellos tumores que presenten otro tipo de defectos heredados o adquiridos en la vía de reparación por recombinación homóloga. El reto que se presenta es aprender a seleccionar de manera más eficiente aquellas pacientes que puedan beneficiarse de esta y otras terapias.

Bibliografía

1. American Cancer Society. Síndromes de cáncer en las familias. Acceso 1/11/16. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/queesloquecausaelcancer/otrosagentescancerigenos/la-herencia-y-el-cancer>.
2. Robles L, Balmaña J, Barrel I, Grandes S, Graña B, Guillén C, et al. Consenso en cáncer hereditario entre la Sociedad Española de Oncología Médica y las sociedades de atención primaria. *Semergen* 2013; 39(5):259-266.
3. Moynahan ME, Chiu JW, Koller BH, Jasin M. BRCA1 controls homology-directed DNA repair. *Mol Cell* 1999;4:511-8.
4. Moynahan ME, Pierce AJ, Jasin M. BRCA2 is required for homology-directed repair of chromosomal breaks. *Mol Cell* 2001;7:263-72.
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
6. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.
7. EUCAN [Internet]. ARCI: OMS; [último acceso el 16/10/16]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>
8. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1694-706.
9. Press JZ, De Luca A, Boyd N, et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer* 2008;8:17.
10. Patel AG, Sarkaria JN, Kaufmann SH. Nonhomologous end joining drives poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor lethality in homologous recombination-deficient cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3406-11.
11. Nijman SM. Synthetic lethality: general principles, utility and detection using genetic screens in human cells. *FEBS Lett* 2011;585:1-6.
12. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al: Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123- 134.
13. Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al: Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: Frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol* 2010;28:2512-2519.
14. du Bois A, Quinn M, Thigpen T. 2004 consensus state-



- ments on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIIG OCCC 2000). *Ann Oncol*; 16 (Supplement 8) viii7-viii12.
15. Ficha técnica de Olaparib (LYNPARZA®). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003726/WC500180151.pdf
 16. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24 (Supplement 6): vi24–vi32.
 17. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:372-9.
 18. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:87-97.
 19. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382–92.
 20. Ledermann J 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 Oncology*. 2014. 15:852-861.





Con la colaboración de:

