

Curso 2015-2016



Universidad de Valladolid

Facultad de Enfermería

GRADO EN ENFERMERÍA

CÁNCER HEREDITARIO Y CONSEJO GENÉTICO

Autor/a: Sara Borge Olmedo

Tutor/a: Carmen Domínguez Lobatón

RESUMEN.

El término **cáncer** engloba múltiples enfermedades, todas ellas caracterizadas por el crecimiento y división descontrolada de células a partir de poblaciones celulares mutadas. El origen de estas mutaciones se relaciona con la exposición a factores de riesgo, que aumentan las probabilidades de desarrollar cáncer. Estos factores, en muchos casos, son evitables. Sin embargo, existen situaciones en las que los factores de riesgo son inevitables: presencia en el sujeto de mutaciones genéticas heredadas. Los sujetos portadores de genes mutados heredados presentan una predisposición al cáncer más elevada respecto a la población general. Frente al **cáncer hereditario** y la imposibilidad de evitar el factor desencadenante de la enfermedad, se ha puesto en marcha el **consejo genético**. Es una herramienta preventiva mediante la cual se capta a sujetos en riesgo de padecer una enfermedad genética heredada, estableciendo medidas de seguimiento y control. El descubrimiento de mutaciones genéticas específicas asociadas al **cáncer de mama y ovario hereditario** y al **cáncer colorrectal hereditario** han permitido establecer Programas de Consejo Genético con sus correspondientes criterios de inclusión y seguimiento. De acuerdo con lo descrito, es objeto de este trabajo la descripción clara y concisa de los principales síndromes hereditarios asociados al cáncer, así como de los fundamentos y el funcionamiento de los Programas de Consejo Genético en España en general, y en Castilla y León en particular. Los profesionales sanitarios, tanto personal médico como de enfermería, han de formarse en este campo, ya que el éxito de estos programas requiere de la colaboración de los distintos niveles asistenciales.

Palabras clave: prevención del cáncer, consejo genético, cáncer de mama y ovario hereditario, cáncer colorrectal hereditario.

ABREVIATURAS.

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

CMOH: Cáncer de Mama y Ovario Hereditario.

CCR: Cáncer Colorrectal.

PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar.

CCHNP: Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

UCGC: Unidad de Consejo Genético en Cáncer.

AECC: Asociación Española Contra el Cáncer.

IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.

IBGM: Instituto de Biología y Genética Molecular.

CIC: Centro de Investigación en Cáncer.

ÍNDICE DE CONTENIDOS.

INTRODUCCIÓN / JUSTIFICACIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	4
METODOLOGÍA.....	5
DESARROLLO DEL TEMA.....	6
1. EL CÁNCER: MAGNITUD DE LA ENFERMEDAD.....	6
1.1. IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN.....	7
2. CÁNCER HEREDITARIO.....	9
2.1. CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO.....	9
2.2. CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO.....	12
2.3. CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER HEREDITARIO.....	13
3. CONSEJO GENÉTICO EN CASTILLA Y LEÓN.....	14
3.1. FUNCIONAMIENTO DE LAS UNIDADES DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER.....	15
3.2. CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO EN CASTILLA Y LEÓN.....	17
3.3. CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO EN CASTILLA Y LEÓN.....	19
3.4. BENEFICIOS Y LIMITACIONES DEL CONSEJO GENÉTICO.....	22
CONCLUSIONES E IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	25
ANEXOS.....	27

INTRODUCCIÓN / JUSTIFICACIÓN.

En nuestro organismo los procesos de crecimiento, división y muerte celular están estrictamente regulados por señales que las células reciben de su entorno. Estas señales ponen en marcha cascadas de señalización intracelular, que regulan genes que controlan el ciclo de celular y el proceso de muerte celular por apoptosis. Existen distintos tipos de genes relacionados con el control de estos procesos: los proto-oncogenes o genes proliferativos, que favorecen el crecimiento y proliferación celular; los genes supresores de tumores o genes antiproliferativos, que inhiben el crecimiento y división celular; los genes reparadores del ácido desoxirribonucleico (ADN), que actúan cuando el material genético sufre mutaciones; y los genes apoptóticos, que promueven la muerte celular cuando los mecanismos de reparación del material genético no consiguen su objetivo.

Se puede definir una célula cancerosa como aquella que ha perdido la capacidad para responder a los mecanismos que controlan su proliferación, supervivencia o muerte celular y que, por tanto, se divide donde y cuando no debería hacerlo (1).

La acumulación de mutaciones o alteraciones en el material genético celular conduce a un crecimiento y división descontrolado de las células, dando lugar a la formación de masas celulares denominadas tumores. Se consideran tumores benignos aquellos que no tienen capacidad de infiltrar otras zonas del cuerpo y siguen un ritmo de crecimiento lento. Por el contrario, los tumores malignos (cáncer) presentan un crecimiento acelerado y tienen capacidad de infiltrar órganos vecinos (metastatizar), es decir, se diseminan por vía sanguínea o linfática a regiones del organismo distantes de la localización del foco inicial del tumor (tumor primario), generando tumores secundarios (metástasis). Existen numerosos factores externos, capaces de inducir alteraciones en el material genético de la célula, que se relacionan con la aparición de cáncer. Entre ellos, se encuentran los siguientes:

- Carcinógenos externos de naturaleza química: como asbestos, bencenos y gas radón, que se han asociado a un aumento del riesgo de padecer cáncer de pulmón y leucemias, respectivamente.
- Carcinógenos externos de naturaleza física: como radiaciones ionizantes y ultravioletas, que se han asociado a un aumento de riesgo de padecer melanomas, entre otros.

- Carcinógenos externos de naturaleza biológica: algunos tipos de cáncer se relacionan con infecciones persistentes, destacando la relación del virus del papiloma humano con el cáncer de cuello de útero y el virus de la hepatitis B con el cáncer hepático.

Estos carcinógenos provocan generalmente mutaciones somáticas que no afectan a la línea germinal y que no son por tanto heredables a la descendencia. Las células somáticas alteradas pierden el control de su crecimiento, pudiendo generar tumores a lo largo de la vida del individuo (2, 3).

Existe, no obstante, un porcentaje de casos de cáncer que se relacionan con la existencia de mutaciones que afectan a las células germinales, es decir, mutaciones heredadas transmitidas de una generación a otra, lo que se conoce como **cáncer hereditario**. Las personas que heredan estas mutaciones tienen un riesgo mayor de sufrir cáncer, es decir, presentan una predisposición hereditaria al desarrollo de determinados tipos de cánceres a lo largo de su vida.

Es importante diferenciar entre cáncer hereditario y tendencia familiar a desarrollar cáncer. La tendencia familiar a desarrollar cáncer se relaciona con los hábitos alimentarios, el estilo de vida y los factores ambientales, pudiendo también deberse a una coincidencia dentro de la familia o a alteraciones genéticas no identificadas. Actualmente se considera que un 20% de los cánceres presentan agregación familiar, mientras que entre un 5% y un 10% de todos los casos diagnosticados son realmente **cánceres hereditarios** debidos a la herencia de una mutación genética conocida (4).

Los principales **síndromes de cáncer hereditario** son el cáncer de mama y ovario hereditario (**CMOH**) y dos tipos de cáncer colorrectal (CCR): la poliposis adenomatosa familiar (**PAF**) y el cáncer de colon hereditario no polipósico (**CCHNP**) o síndrome de Lynch. En la década de los años noventa se localizaron mediante análisis de ligamiento los principales genes implicados en estos cánceres hereditarios: **BRCA1**, **BRCA2**, **APC**, **MLH1** y **MSH2** (5-9).

El cáncer constituye una de las principales causas de morbimortalidad del mundo. Según la *Organización Mundial de la Salud (OMS)*, en 2012 se diagnosticaron aproximadamente 14 millones de nuevos casos y las estimaciones poblacionales indican que este número aumentará un 70% en las próximas décadas. Se calcula que uno de cada

tres varones y una de cada cinco mujeres tendrá cáncer a lo largo de su vida. Por ello, la búsqueda de soluciones para disminuir su frecuencia y gravedad, así como la mejora de la calidad de vida de todas las personas que padecen la enfermedad, no sólo es una prioridad para todos los sistemas sanitarios, sino que constituye una de las preocupaciones más importantes de la sociedad (10).

En 1995 se constituyó en España la *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*, una asociación científica de ámbito nacional sin ánimo de lucro que integra a más de 2.000 médicos especialistas en oncología y que tiene como finalidad primordial avanzar en la lucha contra el cáncer. Está comprometida en informar y formar sobre el cáncer a los pacientes oncológicos y en proporcionar herramientas a los oncólogos médicos para facilitar su práctica clínica y ofrecer una asistencia de excelencia. Estimula el estudio y la investigación del cáncer y da a conocer la evolución y los avances médicos logrados en las últimas décadas en el tratamiento de los distintos tipos de tumores. A principios de 2001 se creó dentro de la *SEOM* la **Sección de Cáncer Hereditario** con el objetivo de aglutinar a todos los profesionales del cáncer hereditario de manera que se pudiese mejorar la atención a las familias de riesgo, así como para iniciar aspectos formativos y de investigación dentro de la Sección y homologar criterios clínico-terapéuticos en la prevención, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estos tipos de cánceres.

Con los logros del **Proyecto Genoma humano** publicados entre 2001 y 2003, que permitieron la identificación de la secuencia de bases de los más de 20.000 genes que componen nuestro genoma, el **consejo genético** en cáncer hereditario adquirió una enorme importancia (11-13).

En la última década se han venido implantando de forma progresiva en las distintas Comunidades Autónomas **Unidades de Consejo Genético en Cáncer hereditario (UCGC)**. Estas unidades valoran el riesgo de cada individuo de una determinada familia susceptible de desarrollar cáncer. Estos programas tienen como objetivo la prevención primaria (un ejemplo de ello son las cirugías preventivas, que disminuyen la probabilidad de padecer algunos tipos de cáncer) y la prevención secundaria (se pretende realizar un diagnóstico precoz, con elevadas posibilidades de curación).

Las nuevas y poderosas técnicas de secuenciación masiva están ampliando enormemente las posibilidades de estudio de las diferentes mutaciones presentes en los distintos tipos de cáncer y permitiendo la aplicación de una **medicina personalizada** adecuada a cada tipo de paciente. En cáncer hereditario, el principal desafío para el futuro es poder aplicar

todo el conocimiento en genómica del cáncer, en el manejo clínico de las familias e individuos en riesgo. Es necesario que todos los progresos que se logren, que muestren beneficio para los enfermos, se incorporen de manera equitativa a todos los individuos, de manera que el acceso al mejor tratamiento disponible para su enfermedad sea universal y no privilegio de unos pocos (14).

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es ofrecer una visión general sobre la situación del cáncer hereditario en España y Castilla y León, profundizando en la importancia del consejo genético como medida preventiva en este campo.

Los objetivos específicos establecidos son los siguientes:

- Describir y analizar los términos, factores y definiciones asociadas al cáncer hereditario con el fin de establecer las particularidades de esta enfermedad y diferenciarla así del resto de tipos de cáncer.
- Delimitar y analizar los principales síndromes hereditarios asociados al cáncer y los genes implicados, mostrando una visión actualizada de los criterios de inclusión y medidas de seguimiento vigentes en la comunidad de Castilla y León.
- Describir el funcionamiento de las unidades de consejo genético y el proceso de asesoramiento, remarcando la importancia de la participación de los distintos niveles asistenciales y, por consiguiente, de la formación sanitaria en este ámbito.

METODOLOGÍA.

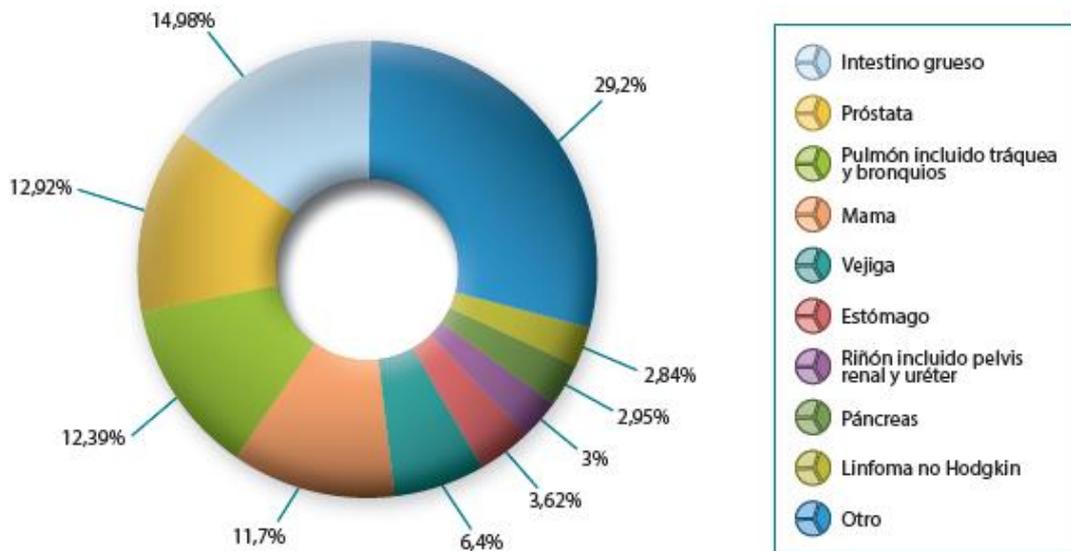
Para conseguir los diferentes objetivos propuestos en este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el cáncer hereditario y consejo genético. La bibliografía seleccionada se ha recogido de: artículos de revistas científicas obtenidos a través de bases de datos especializadas en ciencias de la salud, como MedlinePlus y PubMed; revisión de documentos de consenso elaborados por organismos de reconocimiento internacional, como la *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*, *Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC)*, *Asociación Española Contra el Cáncer (AECC)*, *Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)*, *Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI)*; y la sede web del *Portal de salud de Castilla y León*. Los criterios de búsqueda de las fuentes bibliográficas atienden a los términos clave del trabajo: cáncer hereditario, consejo genético, prevención del cáncer, Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (CMOH) y Cáncer Colorrectal Hereditario (CCR).

DESARROLLO DEL TEMA.

1. EL CÁNCER: MAGNITUD DE LA ENFERMEDAD.

El cáncer es una de las causas más importantes de morbilidad en todo el mundo. Según la *OMS*, en 2012 se diagnosticaron 14 millones de casos nuevos de esta enfermedad, siendo responsable de 8.2 millones de defunciones a nivel mundial en ese mismo año, estimándose que el número de nuevos casos se incremente en un 70% en los próximos 20 años (10). La *SEOM* publica anualmente un informe sobre las estimaciones de incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer en España y su situación en Europa. La información revisada en estos informes varía en función de los últimos datos publicados. Se toma en consideración la bibliografía más relevante, los datos proporcionados por el *Instituto Nacional de Estadística (INE)* y por los grupos cooperativos *EUROCARE* y *REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer)*, así como los de la *Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC)* de la *OMS*. En su informe más reciente “Las cifras del Cáncer en España”, publicado el 2 de febrero de 2016, se estima que en 2012 se diagnosticaron más de 2,5 millones de casos nuevos de cáncer en la Unión Europea y que, en España, la cifra fue de 215.534 (86.984 en mujeres y 128.550 en hombres). Para 2020 se calcula que las cifras de nuevos casos diagnosticados en España alcanzarán los 246.713 (97.715 en mujeres y 148.998 en hombres) (15). La siguiente gráfica refleja la incidencia de los distintos tipos de cáncer en España en 2012:

Figura 3.- Incidencia de tumores en España en el año 2012. (Porcentajes).



Gráfica de porcentajes de la incidencia de tumores en España en 2012, extraído del artículo “Cifras de cáncer en España”, publicado por la SEOM en 2016. Estimaciones proporcionadas por la IARC, organismo que forma parte de la SEOM (15).

1.1. IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN.

La magnitud del cáncer ha convertido esta enfermedad en un importante problema de salud pública, siendo la prevención una de las principales herramientas de los sistemas asistenciales. El desarrollo de tumores está íntimamente relacionado con la exposición a factores de riesgo que, en un alto porcentaje, son evitables. El hábito que se considera la principal causa de cáncer en la Unión Europea es el tabaquismo, por lo que éste sería el factor de riesgo más susceptible de ser prevenido. Se estima que un estilo de vida saludable (mantenimiento de un peso corporal normal, realización de ejercicio físico diario, consumo de alimentos principalmente de origen vegetal, limitación de la ingesta de alimentos y carnes procesadas, así como de bebidas alcohólicas) puede reducir el riesgo de padecer cáncer hasta en un 18 %. Con el fin de prevenir el desarrollo del cáncer, la OMS publicó por primera vez en 1987 un Código europeo Contra el Cáncer. La IARC, organismo especializado de la OMS, ha actualizado en 2014 este listado de recomendaciones adaptándolo a los más recientes descubrimientos en la materia. El

código contiene doce recomendaciones que pueden ser seguidas por la población general fácilmente, sin conocimientos ni ayuda especiales (16). (Anexo I).

Existen distintos niveles de prevención aplicables dentro de la oncología. La prevención primaria consiste en la reducción de la incidencia del cáncer, es decir, reducir el número de casos nuevos de esta enfermedad. Este nivel de prevención pretende evitar la exposición a factores de riesgo que favorecen la aparición de la enfermedad ya que, sin dejar de lado la predisposición genética, una parte importante de los cánceres se relacionan con factores evitables. Es muy importante en este nivel de prevención la educación para la salud encaminada a advertir de los peligros de los factores evitables mencionados.

La prevención secundaria pretende detectar la enfermedad en estadios precoces con el fin de evitar su progresión. Una herramienta muy importante es la educación sanitaria acerca de los signos y síntomas de alarma relacionados con los distintos tipos de cáncer, sensibilizando a la población sobre la importancia del reconocimiento de los mismos. La prevención secundaria también engloba a los programas de cribado poblacional, que consisten en la detección de la enfermedad en fases precoces mediante intervenciones dirigidas a grupos de población concretos. La efectividad del cribado está claramente demostrada en el cáncer de mama, cérvix y colorrectal, existiendo otros tipos de cáncer en los que la efectividad de los programas no se evidencia con exactitud. Por último, la prevención terciaria pretende disminuir la mortalidad provocada por el cáncer, mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes ya diagnosticados, y tratar de minimizar las secuelas.

Existen métodos de prevención basados en el uso de medicamentos, es lo que se conoce como prevención farmacológica. Diversas investigaciones se han centrado en demostrar el efecto preventivo de ciertos medicamentos frente a la aparición de cánceres como el de pulmón, colon, próstata o mama. Las recomendaciones más fiables de prevención farmacológica son las dirigidas al cáncer de mama, ya que en los estudios dentro de este campo se han obtenido resultados prometedores. Una muestra importante de ello es la aplicación del bloqueo estrogénico en pacientes con riesgo elevado de padecer cáncer de mama, debido a la sensibilidad de la glándula mamaria frente a la acción de los estrógenos (3).

2. CÁNCER HEREDITARIO.

Como ya se ha mencionado en la introducción, la mayoría de los cánceres se originan por el acúmulo de mutaciones somáticas que no afectan a la línea germinal y que no son, por tanto, heredables a la descendencia. No obstante, un 20% de los pacientes oncológicos presentan una historia familiar previa de cáncer, lo que puede asociarse a estilos de vida, factores externos, coincidencias dentro de la familia o factores genéticos. En un 5-10% de los casos existe una alteración genética heredada identificada, relacionada con el origen de la enfermedad. Se trata de mutaciones que afectan a células germinales transmitidas de una generación a otra, lo que se conoce como cáncer hereditario. La existencia de estas mutaciones supone una predisposición, un aumento adicional del riesgo de desarrollar cáncer.

Actualmente, se conoce la existencia de mutaciones en genes concretos relacionados con la aparición de determinados tipos de tumores. Los síndromes hereditarios más frecuentes son el Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (CMOH), relacionados directamente con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2; y el Cáncer Colorrectal (CCR). Éste último engloba dos síndromes, el Cáncer de Colon Hereditario No Polipósico (CCHNP) o síndrome de Lynch, relacionado con mutaciones en los genes MLH1 y MSH2; y la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), relacionada con mutaciones en el gen APC. No obstante, existen casos de cáncer con historia familiar en los que no ha sido posible hasta ahora identificar una alteración genética concreta (4).

2.1. CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres a nivel mundial. Según la *OMS*, supone el 22.7% de todos los cánceres femeninos. Es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres en España. La detección temprana en un periodo asintomático mejora notablemente el pronóstico de la enfermedad, de tal manera que un diagnóstico precoz conlleva un gran aumento de las posibilidades de curación, aumentando la supervivencia entre un 25 y 30% en mujeres de edad superior a los 49 años (17, 18). Por otro lado, el cáncer de ovario representa el 3% de los tumores femeninos y es la cuarta causa de muerte por cáncer en la mujer (15). Las fases iniciales de la enfermedad suelen ser asintomáticas. Debido a esto, en el 70-80% de los casos el

diagnóstico se produce de forma tardía, lo que convierte al cáncer de ovario en la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico (17, 19).

El componente genético hereditario se encuentra presente en un 5-10% de los casos de cáncer de mama y de ovario, siendo mutaciones en BRCA1 y BRCA2 las responsables de gran parte de los casos (17). En 1866 se detectó el primer indicio de la existencia de un componente hereditario en el cáncer de mama familiar. Brocca detectó la muerte de 24 mujeres por cáncer de mama en la familia de su mujer (20). Desde entonces, se han detectado un gran número de familias con cáncer de mama y/u ovario en varios miembros, lo que lleva a la conclusión de la existencia de un componente hereditario, ya que no se puede determinar como única causa la acción de factores ambientales o coincidencias familiares. En un estudio realizado en 1993 por Slattery y Kerber en EEUU (21), se evidenció que el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres cuya madre o hermana tienen la enfermedad es 2 o 3 veces superior al de la población general, aumentando el riesgo hasta 6.5 en los casos en los que tanto la madre como la hermana estaban afectadas. Este estudio corroboró el aumento considerable del riesgo de padecer cáncer de mama en sujetos con familiares de primer grado enfermos.

Como ya se ha mencionado anteriormente, los genes BRCA1 y BRCA2 son genes de alta predisposición al CMOH. El gen BRCA1 se encuentra en el cromosoma 17, y su relación con el cáncer de mama hereditario fue descubierta en 1990 (5), siendo posteriormente caracterizado en 1994 (6). BRCA2 se encuentra en el cromosoma 13 y fue caracterizado en 1995 (7). Ambos genes tienen una importante función en la reparación de las roturas de doble hebra del ADN, corrigiendo daños que pueden desencadenar graves aberraciones cromosómicas (22, 23). Existen múltiples mutaciones diferentes asociadas a BRCA1 y BRCA2, de entre las cuales casi un 50% se han clasificado como patogénicas. En general, son mutaciones con una alta penetrancia, estimándose que el riesgo de cáncer de mama en portadores de mutaciones en BRCA1 es de un 57% y de un 49% para mutaciones en BRCA2. Por otro lado, el riesgo de cáncer de ovario en portadores de BRCA1 es de un 40% y de un 18% para BRCA2. Es importante señalar que mutaciones en BRCA1 se relacionan también con un aumento del riesgo de padecer otros tipos de cánceres, como tumores ginecológicos, cáncer de páncreas y cáncer de próstata. Mutaciones en BRCA2 se relacionan también con cáncer de páncreas, de próstata, y de estómago (17).

El componente genético no es la única causa que se relaciona con el CMOH. Existen otros posibles factores, alternativos o complementarios, que favorecen o aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Además, la presencia o exposición a estos factores de riesgo explicaría también el agrupamiento familiar del cáncer de mama y ovario. Los factores de riesgo relacionados con el cáncer de mama y de ovario son los siguientes:

- Edad: En el cáncer de mama es el factor de riesgo más importante. Entre los 20 y 40 años el riesgo se incrementa en un 0.5%, llegando a aumentar hasta un 5.48 % entre los 65 y 85 años. La edad media de las mujeres en el momento del diagnóstico se encuentra en torno a los 56 años.
- La nuliparidad y el primer embarazo tardío aumentan el riesgo. Cuanto más joven es la mujer en su primera gestación llevada a término, menor es su probabilidad de cáncer de mama en el futuro. España es el país europeo donde más se retrasa la edad del primer embarazo. Además, la tasa de natalidad de las mujeres españolas es de las más bajas, con una media de 1.2 embarazos. Estos datos pueden relacionarse con el aumento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres menores de 45 años.
- La menarquia temprana, menopausia tardía y el uso de terapia hormonal sustitutiva tras la menopausia se relacionan con un aumento del riesgo, debido a la exposición prolongada a los estrógenos endógenos. La menopausia adelantada artificialmente parece reducir el riesgo hasta un 64%.
- En cuanto a los factores nutricionales, se han relacionado con la carcinogénesis. El sobrepeso, obesidad y consumo de alcohol se relacionan con un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama.
- Las enfermedades benignas de carácter proliferativo de la mama, como la hiperplasia ductal y lobulillar atípicas, aumentan el riesgo hasta 3.5 veces con respecto a la población general.
- La exposición a radiaciones se relaciona con un aumento del riesgo de padecer cáncer en diversos órganos, entre ellos la mama, siendo este riesgo dependiente de la dosis recibida (17, 18).

En cuanto al cáncer de ovario, la nuliparidad es un importante factor de riesgo, mientras que el uso de anticonceptivos orales tiene un efecto protector. Parece existir una

relación entre el aumento del riesgo con el consumo excesivo de grasas y la exposición al talco, sin embargo, los resultados de los estudios en este campo no son concluyentes (19).

2.2. CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO.

El CCR representa aproximadamente el 10-15% de todos los cánceres. Tras el cáncer de pulmón, es la segunda causa de muerte por cáncer en países industrializados. Así mismo, en países occidentales el cáncer de colon es el segundo en incidencia, por detrás del cáncer de mama en mujeres y el cáncer de pulmón en hombres (24, 25). Además, fue el cáncer con mayor incidencia en España en 2012 (15).

Como se ha descrito anteriormente, en torno al 5-10% de los casos de CCR se asocia a causas hereditarias. Los principales síndromes hereditarios asociados al CCR son la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) o síndrome de Lynch (8, 9, 26, 27).

La PAF sigue un patrón de herencia autosómica dominante, y es originada por mutaciones germinales en el gen supresor tumoral APC, situado en el cromosoma 5. La PAF es la responsable del 1% de los cánceres colorrectales y afecta por igual a ambos sexos. Es una enfermedad caracterizada por la presencia, en sujetos jóvenes, de múltiples pólipos a lo largo de la mucosa de colon y recto, que pueden transformarse en formaciones malignas antes de los 45 años de edad. El riesgo de CCR en pacientes con PAF es del 100%. Existen también variantes atenuadas que implican un menor riesgo de cáncer. Además, este síndrome se asocia con un aumento del riesgo de padecer otras patologías, como cáncer de duodeno, páncreas, tiroides y tumores cerebrales.

El CCHNP o síndrome de Lynch sigue un patrón de herencia autosómica dominante y tiene su origen en mutaciones germinales en genes que codifican proteínas responsables de la reparación del ADN, principalmente son el gen MLH1 y MSH2. Este síndrome está implicado en el 2-4% de los casos de CCR. La principal manifestación es la presencia de tumores en el colon. La edad de diagnóstico se sitúa en torno a los 45 años. El riesgo de padecer CCR en individuos portadores de estas mutaciones es del 80%

a lo largo de su vida. El síndrome de Lynch se relaciona también con tumores extracolónicos, como cáncer de endometrio, estómago u ovario.

Sin dejar de lado el componente hereditario, existen otros factores asociados a un aumento del riesgo de padecer CCR (3, 24):

- Hábitos dietéticos: los datos actuales parecen relacionar la ingesta de frutas, verduras y fibra con una disminución del riesgo. El consumo elevado de grasas, por el contrario, aumenta el riesgo de cáncer de colon. La obesidad es el factor dietético más determinante en relación con el aumento de la probabilidad de desarrollar CCR, estimándose que casi el 30% de los cánceres de colon se relacionan con un IMC superior a 25 kg/m².
- La presencia de enfermedades inflamatorias intestinales, sobre todo la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, aumentan el riesgo. La presencia de pólipos en colon y recto son otro importante factor de riesgo. Además, sujetos con antecedentes personales de cáncer colorrectal presentan riesgo de recaídas, pudiendo desarrollar nuevamente la enfermedad una vez remitida.

2.3. CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER HEREDITARIO.

Frente a la existencia de varios casos de cáncer en una misma familia con diferentes generaciones afectadas y diagnósticos a edades tempranas, se debe sospechar una predisposición hereditaria al cáncer. El consejo genético es definido por la *SEOM* como “proceso de comunicación que se ocupa de los problemas humanos asociados con la aparición, o riesgo de aparición, de una enfermedad genética en una familia”. Por medio de este proceso se realiza una evaluación del riesgo personal y familiar de susceptibilidad hereditaria al cáncer y la posibilidad de transmisión a la descendencia. Así mismo, el consejo genético permite establecer medidas para reducir el riesgo, estrategias de seguimiento y de diagnóstico precoz (4).

En 2001, la *SEOM* crea la *Sección de Cáncer Hereditario*, con el fin de “aglutinar a todos aquellos profesionales del cáncer hereditario de manera que se pudiese mejorar la atención a las familias de riesgo, así como iniciar aspectos formativos y de investigación”. A partir de entonces, en las distintas Comunidades Autónomas de España se han creado Unidades de Consejo Genético en Cáncer (UCGC), en las que se valora el

riesgo de sujetos de una determinada familia susceptible de desarrollar cáncer. El correcto funcionamiento de las UCGC y la efectividad del proceso de asesoramiento genético implica la colaboración de profesionales sanitarios de atención primaria y especializada, llevando a cabo un abordaje multidisciplinar (14, 25).

Para determinar la presencia de una mutación genética heredada, es necesario extraer una toma de muestra sanguínea para realizar un test genético. Sin embargo, no todos los pacientes que son derivados a las UCGC cumplen los requisitos necesarios para realizar este test. Para facilitar y unificar el criterio de actuación de las distintas comunidades autónomas, la *SEOM* publica una serie de criterios de inclusión específicos para el CMOH y el CCR hereditario, cuya última actualización ha tenido lugar en 2015. Los criterios han de ser claros, precisos y han de adaptarse y actualizarse en función de las características demográficas y las necesidades de la población. Debido a esto, las distintas comunidades autónomas disponen de la capacidad de revisar y adaptar los criterios publicados por la *SEOM* (17, 25, 27). Los siguientes apartados se centran en el consejo genético en la comunidad de Castilla y León.

3. CONSEJO GENÉTICO EN CASTILLA Y LEÓN.

El desarrollo de UCGC en Castilla y León surge a partir del Decreto 122/2002 del 7 de noviembre, en el que se aprueba la Estrategia Regional Contra el Cáncer. El objetivo general de esta estrategia es la mejora de la prevención, atención y calidad de vida en relación con esta enfermedad con la consiguiente disminución de la mortalidad prematura por cáncer (28). En concreto, la línea estratégica 2 se centra en la prevención secundaria del cáncer y la detección precoz, lo que impulsó la puesta en marcha del desarrollo de UCGC de Castilla y León. En el último trimestre de 2003 se inicia en la comunidad autónoma el Programa de Consejo Genético en CMOH, que es ampliado en 2005 incluyendo también el CCR hereditario. Inicialmente, se crearon dos UCGC de referencia para toda Castilla y León, situadas en Burgos y Salamanca. Cada una de ellas contaba con un laboratorio de Genética Molecular asociado, siendo el Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM) de Valladolid el laboratorio asociado a la UCGC de Burgos, y el Centro de Investigación del Cáncer (CIC) el asociado a la UCGC de Salamanca. Actualmente, a las dos UCGC anteriores se ha añadido el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Cada UCGC recibe casos de las Áreas de Salud que tienen

asignadas. El siguiente cuadro refleja las distintas UCGC de la comunidad, con sus laboratorios asociados y las Áreas de Salud correspondientes, vigentes (25, 29, 30):

	UCGC de Salamanca	UCGC de Burgos	UCGC de Valladolid
Ubicación	Salamanca CAUSA	Burgos HUBU	Valladolid HURO
Ámbito de actuación (áreas de salud)	Salamanca, León, El Bierzo, Zamora y Ávila	Burgos, Soria y Palencia	Valladolid Este, Valladolid Oeste y Segovia
Laboratorios de Genética Molecular	Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (SA)	Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM) (VA)	

Estructura actual del Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León. Extraído de la Jornada formativa sobre consejo genético en cáncer hereditario en Castilla y León (Consejería de Sanidad, junio 2016).

Durante los primeros años tras el inicio del Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León, se produjo una evolución sostenida en cuanto al número de primeras consultas a pacientes y familiares. Entre los años 2009 y 2013 se estabilizó, produciéndose un incremento notable en el año 2014. Esta evolución temporal se aprecia con claridad en las gráficas publicadas en 2016 por la Consejería de Sanidad (30). (Anexo II).

3.1. FUNCIONAMIENTO DE LAS UNIDADES DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER.

Inicialmente, la sospecha de la existencia de predisposición hereditaria al cáncer en una familia es detectada en atención primaria o especializada. Son criterios de sospecha la presencia en la familia del mismo tipo de cáncer o tumores relacionados con síndromes hereditarios, diagnóstico de cáncer a edades tempranas, afectación de diferentes generaciones, tumores bilaterales o multifocales, o presencia de más de un

tumor primario en el sujeto (4, 14). Frente a criterios de sospecha, se debe realizar una historia clínica detallada, personal y familiar, que permita la derivación del paciente a las UCGC, a través de la gerencia de atención primaria o especializada. El paciente debe ser informado previamente sobre el objetivo del estudio genético, y las ventajas e inconvenientes de este proceso.

Una vez derivado a la UCGC correspondiente, se realiza el asesoramiento previo al test genético, orientando al paciente sobre la probabilidad de presentar un síndrome hereditario y de desarrollar cáncer a lo largo de su vida, ofertando información suficiente que permita decidir con autonomía si seguir o no con el proceso. Tras un estudio minucioso de la historia clínica del paciente y revisando los criterios de inclusión vigentes, se determina la necesidad de realizar el test genético. La muestra sanguínea es analizada en el laboratorio asociado a la UCGC correspondiente. El estudio siempre ha de iniciarse analizando una muestra de un caso, es decir, de un sujeto enfermo de cáncer. Éste es un requisito para poder estudiar posteriormente a familiares sanos (30). En una tercera consulta se procede a informar sobre el resultado del análisis y la determinación de las medidas de seguimiento adaptadas al caso específico. Existen tres posibles resultados:

- El resultado negativo concluyente es aquel en el que la mutación que previamente se había detectado en un pariente, no ha sido detectada en el sujeto analizado. En consecuencia, éste no precisa medidas de seguimiento distintas a las de la población general.
- El resultado positivo con significado clínico es aquel en el que se detecta mutación hereditaria conocida, por lo que existe una predisposición al cáncer hereditario. En este caso el seguimiento del paciente es distinto al de la población general, ya que debe adaptarse al síndrome hereditario específico, y se realiza en la UCGC correspondiente o en atención especializada. Es muy importante valorar el impacto psicológico que el consejo genético produce en el sujeto. El apoyo emocional por parte del equipo sanitario es fundamental durante todo el proceso.
- El resultado no informativo es aquel en el que, presentando en la familia criterios clínicos de alto riesgo, no se detecta mutación patogénica relacionada con cáncer hereditario. Esto puede deberse al desconocimiento del gen mutado, errores en el análisis genético, selección errónea del sujeto, o existencia de un caso de cáncer

esporádico en una familia con síndrome hereditario de cáncer. Existen familias con claros criterios de presentar síndrome hereditario en los que no se detectan genes implicados. Por tanto, se deduce que hay genes mutados responsables cuya existencia se desconoce en la actualidad.

Para facilitar el trabajo de los profesionales que participan en el proceso de asesoramiento genético, existe un protocolo de actuación que clarifica los pasos a seguir dentro el Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario (25, 30). (Anexo III).

En la actualidad la Consejería de Sanidad está llevando a cabo una revisión exhaustiva de su Programa de Consejo Genético, con la experiencia acumulada tras una década de funcionamiento. El 8 de junio de 2016 tuvo lugar una Jornada Formativa sobre Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León. En esta jornada, coordinada por el Jefe de Servicio de Promoción de la Salud de la Junta de Castilla y León, se presentó la situación actual del programa y los objetivos que se pretenden alcanzar con esta revisión y actualización (Anexo IV). Desde el inicio del programa han participado 6940 pacientes y familiares y se estima que se han encontrado aproximadamente un 20% de mutaciones patogénicas en las muestras analizadas (30). (Anexo V).

3.2. CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO EN CASTILLA Y LEÓN.

Los criterios de inclusión para la realización del test genético en los pacientes con CMOH, que se vienen utilizando en Castilla y León desde el año 2006, son los siguientes (25):

ÚNICO CASO EN LA FAMILIA:

- A) Cáncer de mama bilateral. Dos cánceres primarios ipsilaterales. Cáncer de mama y ovario en el mismo individuo.
- B) Cáncer de mama u ovario en el mismo individuo, diagnosticado antes de los 40 años.
- C) Cáncer de mama en varón.

DOS CASOS EN LA FAMILIA:

- D) Dos casos de cáncer de mama, uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años (familiares de 1º grado).
- E) Un caso de cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años, y un caso de cáncer de ovario (familiares de 1º y 2º grado).
- F) Dos casos de cáncer de ovario, diagnosticados a cualquier edad (familiares de 1º y 2º grado).

TRES CASOS EN LA FAMILIA:

- G) Tres o más casos de cáncer de mama (dos de ellos en familiares de 1º grado) y/u ovario (familiares de 1º o 2º grado), diagnosticados a cualquier edad.

Es importante aclarar que hijos, padres y hermanos se consideran familiares de primer grado. Por otro lado, se consideran familiares de segundo grado a abuelos, nietos, tíos, sobrinos y hermanastros. El estudio genético se inicia con el análisis de sangre de un caso diagnosticado de cáncer. Si los familiares afectados han fallecido no se realiza el estudio en personas sanas ya que la probabilidad de detectar una mutación patogénica es muy baja (4, 25, 31).

Estos criterios están siendo revisados en la actualidad para adaptarlos a las nuevas recomendaciones para CMOH publicadas por la *SEOM* en 2015 (17).

El seguimiento en sujetos en los que se ha obtenido un resultado positivo tras realizar el test genético ha de individualizarse. A continuación, se describen las principales medidas de reducción de riesgo y seguimiento en portadores de mutación en *BRCA1* o *BRCA2* (4, 25):

- Reducir la ingesta calórica, moderar el consumo de alcohol y realizar ejercicio físico regularmente. No existe evidencia científica alta que sustente esta medida.
- Control y vigilancia frente a cáncer de mama: autoexploración mamaria mensual en mayores de 18 años; exploración mamaria médica semestral a partir de los 25 años; mamografía anual (con o sin ecografía) en mayores de 30, o 10 años antes del diagnóstico más joven en la familia; resonancia magnética mamaria anual en mujeres entre los 25 y 55 años.
- Control y vigilancia frente al cáncer de ovario: exploración ginecológica, ecografía transvaginal y determinación sérica de CA125. La edad en la que debe

iniciarse el control no es clara. Sin embargo, debido a que el riesgo de desarrollar cáncer de ovario en mujeres con mutación en BRCA aumenta a partir de los 40 años, se recomienda iniciar estas medidas a los 35 años.

- Vigilancia en varones con mutación BRCA: debido a que el riesgo en varones es menor, se recomienda la autoexploración mamaria y, en caso de detectar anomalías, mamografía con o sin ecografía. La presencia de mutación en BRCA aumenta el riesgo de cáncer de próstata, por lo que a partir de los 40 años se recomienda la determinación sérica de PSA y tacto rectal.
- Quimioprevención: En cuanto al cáncer de mama no existe evidencia científica acerca del beneficio de la quimioterapia preventiva.

Por otro lado, el uso de anticonceptivos orales en mujeres portadoras de mutación en BRCA tiene efecto protector frente al cáncer de ovario, aunque podría incrementar el riesgo de cáncer de mama.

- Cirugía reductora de riesgo: La mastectomía bilateral reduce en un 90 o 95% el riesgo de padecer cáncer de mama en portadoras de mutación en BRCA. Generalmente se realiza mastectomía bilateral profiláctica con reconstrucción inmediata. Por otro lado, la salpingo ooforectomía bilateral en mayores de 35 años reduce el riesgo de padecer cáncer de ovario en un 80% en portadoras de mutación en BRCA. Es importante tras la cirugía controlar los efectos de la menopausia precoz sobre el riesgo de osteoporosis y el perfil lipídico.

3.3. CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO EN CASTILLA Y LEÓN.

Los criterios de inclusión vigentes para el inicio del estudio genético frente a la sospecha de CCR hereditario se dividen en criterios para la PAF y para el Síndrome de Lynch (25):

CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN PAF:

- A) Presencia en el sujeto de más de 100 pólipos en el colon, con independencia de su historia familiar.
- B) Persona con antecedentes familiares de poliposis adenomatosa.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN CCHNP O SÍNDROME DE LYNCH:

- C) Tres familiares con CCR*.
- D) Tres familiares con tumores asociados al CCHNP*.
- E) Un caso de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
- F) Dos casos de CCR, sincrónico o metacrónico, o de otros tumores relacionados con el CCR.
- G) Un caso de CCR y un caso con un tumor asociado al CCHNP (este último familiar de 1º grado), uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años.
- H) Un caso de cáncer de endometrio diagnosticado antes de los 45 años.
- I) Un caso de cáncer de colon derecho poco diferenciado, diagnosticado antes de los 45 años.
- J) Paciente con adenomas colorrectales antes de los 45 años.

*Uno de ellos debe ser familiar de 1º grado de los otros dos. Además, uno debe haber sido diagnosticado antes de los 50 años.

Los criterios de inclusión del CCHNP se basan en los criterios de Ámsterdam (Anexo VI). Los criterios de Ámsterdam I fueron creados en 1991 para definir las familias que presentaban CCHNP; más tarde se crearon los criterios de Ámsterdam II, con menos restricciones.

Estos criterios están siendo revisados en la actualidad para adaptarlos a las nuevas recomendaciones para CCR publicadas por la *SEOM* en 2015 (27).

SEGUIMIENTO EN PAF (4, 25):

La PAF, además de relacionarse con alteraciones en el colon, puede producir manifestaciones extracolónicas muy diversas. Debido a esto, el seguimiento de los pacientes en los que se ha detectado mutación en el gen APC incluye la detección de posibles alteraciones extracolónicas:

- Evaluación clínica anual que incluye palpación tiroidea anual (riesgo de tumores tiroideos), estudio de fondo de ojo (riesgo de hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina), y ortopantomografía basal (riesgo de anomalías dentarias).
- En niños se puede considerar la determinación sérica del alfa feto proteína, con palpación y ecografía abdominal anualmente hasta los 6 años con el fin de descartar hepatoblastomas.

- El cribado de cáncer de colon se realiza mediante sigmoidoscopia a partir de los 10-12 años, anualmente hasta los 25 años. Si durante este tiempo no se detectan anomalías en las sigmoidoscopias, se realizan bienalmente hasta los 35 años. De los 35 hasta los 50 se realizan trienalmente. Frente a la detección de algún pólipo, se procede a realizar una colonoscopia total.
- En sujetos con afectación colónica se debe realizar una colectomía profiláctica. Está indicada a partir de la pubertad, ha de realizarse únicamente si los pólipos son numerosos y de un tamaño mayor a 5 mm, lo que imposibilita el control endoscópico. Pacientes en los que ya se ha realizado la colectomía requieren un seguimiento que incluye rectoscopia semestral, endoscopia digestiva alta cada 23 años y valoración tiroidea anual.
- En cuanto a la quimioprevención, Sulindac y Celecoxib han demostrado disminuir los adenomas colorrectales. Sin embargo, tienen importantes efectos adversos cardiovasculares. Además, estos fármacos no sustituyen a la cirugía.

SEGUIMIENTO EN CCHNP O SÍNDROME DE LYNCH (4, 25):

En cuanto al CCHNP o Síndrome de Lynch, el seguimiento tras el estudio genético se basa en la detección precoz de carcinoma de colon, de endometrio y de neoplasias extracolónicas. En familias que cumplen Ámsterdam y test genético positivo:

- Colonoscopia anual a partir de los 20-25 años y, a partir de los 40, colonoscopia anual. El riesgo de desarrollar cáncer de colon es bajo antes de los 25 años y a partir de los 80.
- Ecografía transvaginal ovárica y uterina y exploración ginecológica anual a partir de los 25-35 años.
- El cribado de tumores urológicos se recomienda si existe algún familiar afecto. En sujetos de riesgo se realiza una citología y analítica de orina anual, a partir de los 30-35 años (posteriormente bienal).
- No existe evidencia científica que apoye el uso de quimioterapia preventiva.
- Cirugía reductora del riesgo: no existe evidencia para recomendar la colectomía profiláctica en sujetos con síndrome de Lynch. Si el sujeto desarrolla cáncer de colon se trata mediante colectomía total con anastomosis ileorrectal y rectoscopia anual.

La histerectomía más doble anexectomía reduce el riesgo de desarrollar tumores ginecológicos.

Existen sujetos con criterios de Ámsterdam, con un resultado del estudio genético no informativo (no se detecta gen mutado o es una variante no clasificada). En este caso, si el sujeto tiene parentesco de primer grado con un sujeto que padece un tumor relacionado con CCHNP, se recomiendan las medidas preventivas aplicadas en el caso de un test positivo, previamente citadas. No obstante, si el resultado es no informativo y se desconoce si realmente el sujeto es portador de la mutación, no se aconsejan las medidas de prevención con cirugía.

3.4. BENEFICIOS Y LIMITACIONES DEL CONSEJO GENÉTICO.

El consejo genético es una herramienta útil en la prevención del cáncer. La puesta en marcha de medidas preventivas y la posibilidad de diagnosticar precozmente la enfermedad es uno de los principales beneficios de la asesoría genética. Sin embargo, el proceso de consejo genético es complejo y requiere un abordaje multidisciplinar. Además, los síndromes de cáncer hereditario tienen una prevalencia e incidencia baja, y representan un pequeño porcentaje de todos los casos de cáncer (4).

Es muy importante aportar toda la información al paciente y familiares, explicando las limitaciones y riesgos del consejo genético, con el fin de que la decisión de continuar con el proceso se tome de forma autónoma. El sujeto ha de conocer que un resultado positivo no implica la certeza de desarrollar cáncer, sino una probabilidad mayor que la del resto de la población al ser portador de una mutación genética predisponente. Además, el resultado puede ser incierto, siendo imposible identificar una mutación concreta, lo que puede generar trastornos psicológicos en el individuo como ansiedad o incertidumbre, que pueden derivar en una depresión o baja autoestima. Para prevenir impactos psicológicos negativos, es preciso valorar la situación emocional del sujeto, ofrecer apoyo psicológico y aportar la información apropiada y adaptada a las condiciones del individuo, respetando en todo momento sus decisiones respecto al proceso de asesoramiento y seguimiento. Sin embargo, también existen beneficios psicológicos importantes en individuos con resultado negativo concluyente. Este resultado refleja que el sujeto no es portador de la mutación a pesar de pertenecer a una

familia con mutación conocida en un caso índice. De este modo, se excluye a los sujetos con resultado negativo concluyente de las medidas de cribado establecidas para portadores de la mutación. Sin embargo, es recomendable la entrada de estos sujetos en los programas de cribado 5-10 años antes que la población general.

En cuanto al CMOH, las medidas de reducción de riesgo en sujetos portadores de mutación en BRCA presentan limitaciones, sobre todo para los cánceres de ovario, ya que se han descrito casos en los que se han detectado tumores ováricos en estadios precoces una vez realizada la ooforectomía, poniendo en duda la efectividad de la ecografía como método de vigilancia y detección precoz de la enfermedad. También hay evidencia de la existencia de casos en los que la cirugía profiláctica no previene la aparición de tumores de mama, ovario o peritoneo. En relación con esto, existe un 4% de riesgo de desarrollar tumores peritoneales tras la extirpación ovárica, por lo que se sigue realizando la determinación sérica de CA125 tras la ooforectomía (25).

CONCLUSIONES E IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA.

El consejo genético es una importante herramienta preventiva frente al cáncer hereditario. El éxito de los Programas de Consejo Genético en Cáncer Hereditario exige, además del trabajo coordinado dentro de las UCGC y los laboratorios de genética molecular, la participación activa de los profesionales sanitarios de atención primaria y atención especializada. Tanto médicos como enfermeras que conforman los equipos multidisciplinares de los centros de salud y hospitales han de conocer y formarse acerca de los fundamentos, utilidades y funcionamiento de las UCGC y las medidas de seguimiento excepcionales que se siguen en los portadores de mutaciones heredadas.

El cáncer es un campo en constante estudio. Todos los recursos, humanos y materiales, destinados a la investigación en cáncer deben orientarse hacia un objetivo común: la prevención de todas las variantes de la enfermedad. No solo debe cobrar importancia en la sociedad la reducción de factores de riesgo modificables, como los cambios en el estilo de vida, sino también se debe concienciar a la población acerca de la importancia de la detección temprana de factores no modificables, ya que sobre éstos también existen posibilidades de actuación de demostrada eficacia. Es importante difundir socialmente la existencia de programas de consejo genético en cáncer hereditario. Esta es una misión en la que es imprescindible la colaboración del equipo de atención primaria, ya que es

considerada la puerta de entrada al sistema sanitario y está en contacto directo con los ciudadanos.

Es cierto que el porcentaje de casos de cáncer asociados a mutaciones genéticas heredadas es muy pequeño, sin embargo, la salud de las personas afectadas tiene el mismo valor que la salud del resto de la población. En consecuencia, la búsqueda de soluciones para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, así como la puesta en marcha de medidas que permitan disminuir la frecuencia y gravedad de estas enfermedades, ha de ser un pilar de actuación fundamental para el sistema sanitario.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Varmus H and Weinberg RA. Genes and the Biology of Cancer. 1993 Scientific American Library.
2. Puente J. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [Internet]. SEOM; 2015 [consultado en marzo 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?lang=en>
3. Del Barco E, Vidal R. Prevención del cáncer [Internet]. SEOM; 2015 [consultado en marzo 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/prevencion-cancer?showall=1>
4. Morales Chamorro R. Consejo genético [Internet]. SEOM; 2015 [consultado en marzo 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico?showall=1>
5. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B et al. Linkage of earlyonset familial breast cancer to chromosome17q21. *Science*. 1990. 250: 1684-1689.
6. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman T, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994. 266:66-71.
7. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995. 378: 789-792.
8. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med*. 1995. 46: 371-379.
9. Lin KM, Thorson AG, Ternent CA, Blatchford GJ, Christensen MA, Watson P, et al. Cumulative incidence of colorectal and extracolonic cancers in MLH1 and MSH2 mutation carriers of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastrointest Surg*. 1998. 2(1): 67-71.
10. Organización Mundial de la Salud OMS [sede Web]. 2015 [consultado en marzo 2016]. El cáncer, datos y cifras. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
11. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The Sequence of the Human Genome. *Science*. 2001. 291(5507): 1304-1351.
12. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001. 409(6822): 860-921.
13. International HapMap Consortium [Corporate Author]. The International HapMap Project. *Nature*. 2003. 426(6968): 789-796.
14. Lastra-Aras E, Robles Díaz L, Guillén Ponce C, Alba E, Cruz JJ. SEOM recommendations on the structure and operation of hereditary cancer genetic counseling units. *Clin Transl Oncol*. 2013. 15: 20-25.
15. Sociedad Española de Oncología Médica SEOM [Sede Web]. España; 2016 [consultado en marzo 2016]. Las cifras del cáncer en España 2016. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf
16. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer [sede Web]. España; 2014 [consultado en marzo 2016]. Código Europeo contra el Cáncer. Disponible en: <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/>

17. Llorc G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Sánchez A, Teulé A, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17(12): 956-961.
18. Santaballa Beltrán A. Cáncer de mama [Internet]. SEOM; 2015 [consultado en marzo 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/cancer-de-mama-raiz/cancer-de-mama>
19. Del Campo JM. Cáncer de ovario [Internet]. SEOM; 2015 [consultado en marzo 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/ginecologico/ovario?format=pdf>
20. Brocca PP. *Traite des tumeurs*, vol 1 and 2. 1866. Paris: Asselin.
21. Slattery ML, Kerber RA. A Comprehensive Evaluation of Family History and Breast-Cancer Risk - the Utah Population Database. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 1993; 270: 1563-1568.
22. Moynahan ME, Pierce AJ, Jasin M. BRCA2 is required for homology-directed repair of chromosomal breaks. *Mol Cell*. 2001; 7: 263-72.
23. Rosen EM, Fan SJ, Ma YX. BRCA1 regulation of transcription. *Cancer Letters*. 2006; 236: 175-185.
24. Sociedad Española de Oncología Médica SEOM [sede Web]. España; 2015 [consultado en marzo 2016]. Cáncer de colon y recto. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/digestivo/colon-recto?showall=1>
25. Dirección General de Salud Pública y Consumo, Instituto de Biología y Genética Molecular Valladolid (IBGM), Centro de Investigación del cáncer Salamanca (CIC), UCGC Hospital Yagüe Burgos. Junta de Castilla y León; 2006. Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario.
26. Lynch HT, de la Chapelle A, Hampel H. American founder mutation for Lynch síndrome. Prevalence estimates and implications. *Cancer*. 2006; 106(2): 448-452.
27. Guillén-Ponce C, Serrano R, Sánchez-Heras A, Teulé A, Chirivella I, Martín T, et al. Clinical Guideline SEOM: Hereditary colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17(12): 962-971.
28. Estrategia Regional contra el Cáncer en Castilla y León 2002-2004. Decreto 122/2002 del 7 de noviembre. Boletín Oficial de Castilla y León, nº218, (11 de noviembre 2002).
29. Portal de Salud de Castilla y León [sede Web]. Junta de Castilla y León [consultado en marzo 2016]. Unidades de Consejo Genético en Cáncer. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guias-clinicas/programas-salud/consejo-genetico-cancer/unidades-consejo-genetico-cancer>
30. Redondo Cardeña, PA. Servicio de Promoción de la Salud. Consejería de Sanidad; junio 2016. Situación actual del Programa de consejo genético en cáncer hereditario en Castilla y León. Jornada Formativa.
31. Portal de Salud de Castilla y León [sede Web]. Junta de Castilla y León [consultado en marzo de 2016]. Criterios de inclusión para acceder a las Unidades de Consejo Genético. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guias-clinicas/programas-salud/consejo-genetico-cancer/criterios-inclusion-acceder-unidades-consejo-genetico>

ANEXOS.

ANEXO I: Código Europeo Contra el Cáncer actualizado en 2014 por la IARC, organismo especializado de la OMS (16).

CÓDIGO EUROPEO CONTRA EL CÁNCER

12 formas de reducir el riesgo de cáncer

- 1 No fume. No consuma ningún tipo de tabaco.
- 2 Haga de su casa un hogar sin humo. Apoye las políticas antibacoco en su lugar de trabajo.
- 3 Mantenga un peso saludable.
- 4 Haga ejercicio a diario. Limite el tiempo que pasa sentado.
- 5 Coma saludablemente:
 - Consuma gran cantidad de cereales integrales, legumbres, frutas y verduras.
 - Limite los alimentos hipercalóricos (ricos en azúcar o grasa) y evite las bebidas azucaradas.
 - Evite la carne procesada; limite el consumo de carne roja y de alimentos con mucha sal.
- 6 Limite el consumo de alcohol, aunque lo mejor para la prevención del cáncer es evitar las bebidas alcohólicas.
- 7 Evite una exposición excesiva al sol, sobre todo en niños. Utilice protección solar. No use cabinas de rayos UVA.
- 8 En el trabajo, protéjase de las sustancias cancerígenas cumpliendo las instrucciones de la normativa de protección de la salud y seguridad laboral.
- 9 Averigüe si está expuesto a la radiación procedente de altos niveles naturales de radón en su domicilio y tome medidas para reducirlos.
- 10 Para las mujeres:
 - La lactancia materna reduce el riesgo de cáncer de la madre. Si puede, amamante a su bebé.
 - La terapia hormonal sustitutiva (THS) aumenta el riesgo de determinados tipos de cáncer. Limite el tratamiento con THS.
- 11 Asegúrese de que sus hijos participan en programas de vacunación contra:
 - la hepatitis B (los recién nacidos)
 - el papilomavirus virus del papiloma humano (VPH) (las niñas).
- 12 Participe en programas organizados de cribado del cáncer:
 - colorrectal (hombres y mujeres)
 - de mama (mujeres)
 - cervicouterino (mujeres).

El Código Europeo contra el Cáncer se centra en medidas que cada ciudadano puede tomar para contribuir a prevenir el cáncer. El éxito de la prevención del cáncer exige que las políticas y acciones gubernamentales apoyen estas acciones individuales.

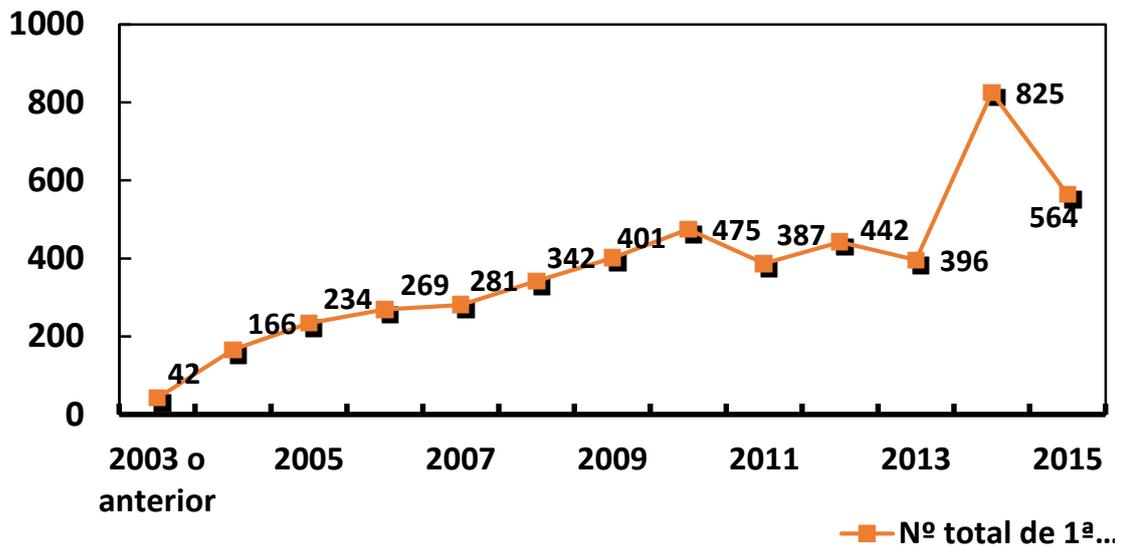
Para saber más sobre el Código Europeo contra el Cáncer, consulte la página: <http://cancer-code-europe.iarc.fr>



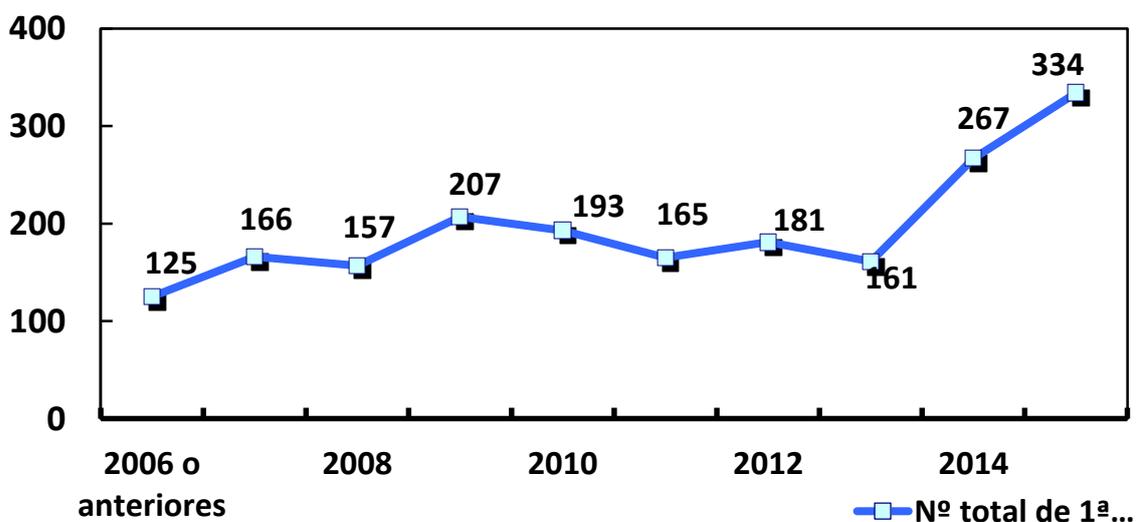
Estas recomendaciones son el resultado de un proyecto coordinado por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud y co-financiado por la Comisión Europea



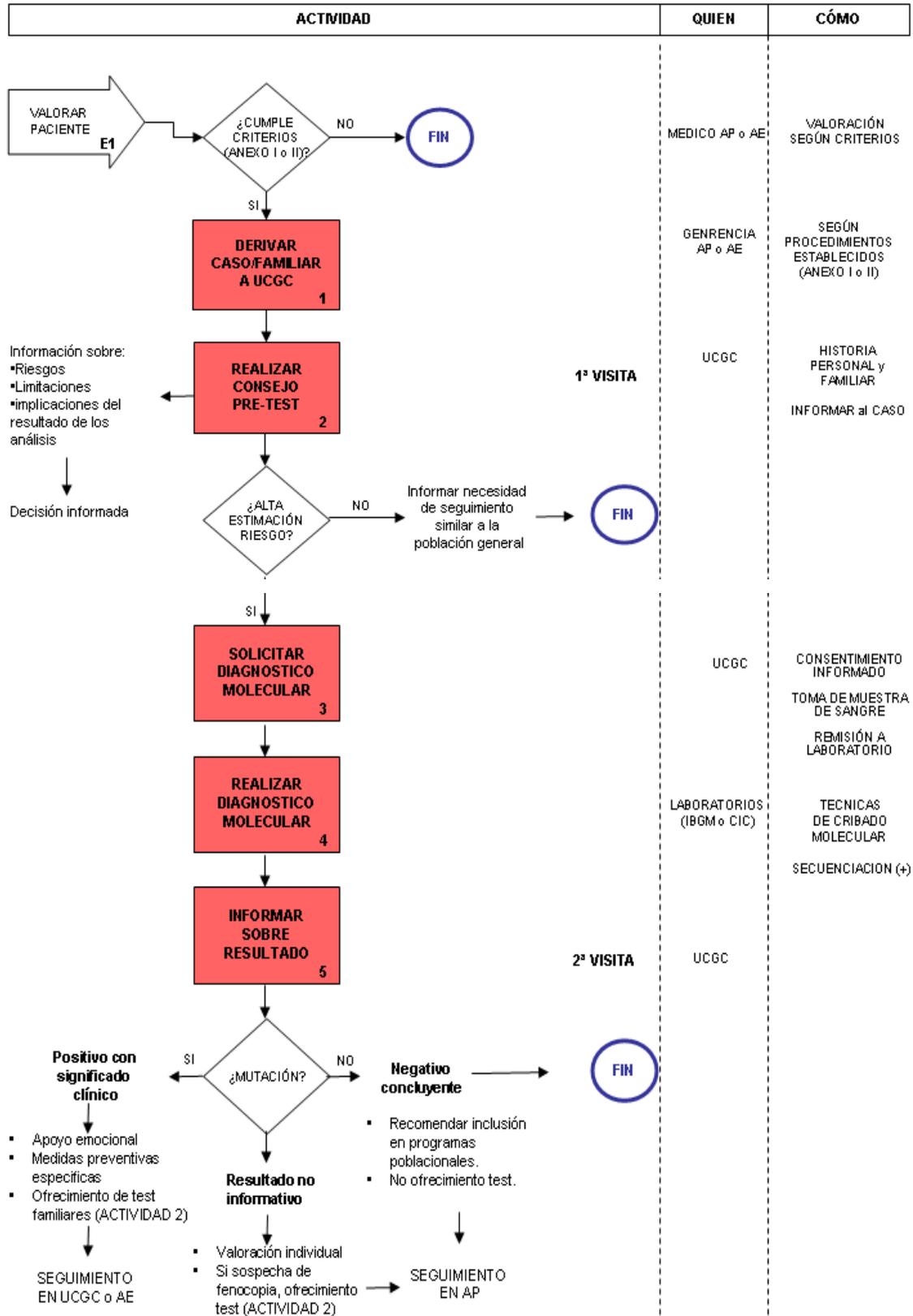
ANEXO II: Gráfica de evolución temporal del número de primeras consultas a pacientes y familiares dentro del Programa de Consejo Genético en Cáncer de Mama y Ovario de Castilla y León, publicado por la Consejería de Sanidad en 2016 (30).



Gráfica de evolución temporal del número de primeras consultas a pacientes y familiares dentro del Programa de Consejo Genético en Cáncer Colorrectal de Castilla y León, publicado por la Consejería de Sanidad en 2016 (30).



ANEXO III: Algoritmo de derivación y actuación en las UCGC, publicado en la Jornada formativa sobre consejo genético en Castilla y León (Consejería de Sanidad, junio 2016) (30).



ANEXO IV: Objetivos del Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León, expuestos en la Jornada formativa sobre consejo genético en Castilla y León (Consejería de Sanidad, junio 2016) (30).

OBJETIVO GENERAL:

- Reducir la morbilidad y mortalidad en sujetos con predisposición genética a padecer un cáncer hereditario y mejorar su calidad de vida.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Valoración de riesgo.
- Dar respuesta a la demanda de información.
- Ofertar la posibilidad de realizar pruebas genéticas.
- Estimar la incidencia de mutaciones genéticas y repercusiones clínicas.
- Aumentar la efectividad y eficiencia de las pruebas genéticas.
- Ofrecer métodos disponibles de prevención y detección precoz de nuevos casos de cáncer.
- Crear un registro de cáncer familiar y tipificar mutaciones genéticas más frecuentes en Castilla y León.
- Investigación en cáncer hereditario.

ANEXO V: Resultados del Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en Castilla y León en el que se refleja el número de pacientes y familiares atendidos en las UCGC, desde la puesta en marcha del programa hasta el año 2015. Porcentaje de mutaciones patogénicas detectadas en los sujetos sometidos al test genético. Datos extraídos de la Jornada formativa sobre consejo genético en Castilla y León (Consejería de Sanidad, junio 2016) (30).

	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

Total de pacientes y familiares incluidos en el programa: 6940.

Porcentaje de mutaciones patogénicas detectadas: 11.7% en el CIC (Salamanca), entre 17-23% en el IBGM (Valladolid).

ANEXO VI: Criterios de Ámsterdam (1991), a partir de los cuales se crearon los criterios de inclusión para el CCHNP. Extraídos del Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario de Castilla y León, 2006 (30).

CRITERIOS DE ÁMSTERDAM I	CRITERIOS DE ÁMSTERDAM II
<ul style="list-style-type: none"> - 3 familiares afectados por CCR. - Uno debe ser familiar de primer grado de los otros 2. - Deben estar afectadas al menos 2 generaciones sucesivas. - Uno de los familiares ha de estar diagnosticado antes de los 50 años. - Se excluye la PAF. - Diagnóstico de los tumores confirmado histológicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> - 3 familiares con tumores asociados al CCHNP (CCR, endometrial, intestino delgado, uréter o pelvis renal). - Uno debe ser familiar de primer grado de los otros 2. - Deben estar afectadas al menos 2 generaciones sucesivas. - Uno de los familiares ha de estar diagnosticado de cáncer asociado a CCHNP antes de los 50 años. - Se excluye la PAF. - Diagnóstico de los tumores confirmado histológicamente, siempre que sea posible.