

Editorial**Detección del cáncer renal hereditario: destreza del urólogo**

Carlos Olivier Gómez, Julián Sanz Ortega

Unidad Clínica del Cáncer Renal Hereditario (UCCRH). Consejo Genético. Servicios Urología. Anatomía Patológica y Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos (HCSC). Madrid.

La investigación de las neoplasias se centra principalmente en dos objetivos fundamentales: conseguir mejorar los tratamientos para reducir la mortalidad y una definitiva apuesta por la prevención.

La prevención del cáncer se basa en el conocimiento de los factores de riesgo asociados. Pero además de los factores ambientales y hábitos tóxicos, es esencial incluir los factores de predisposición hereditaria.

Gracias al desarrollo alcanzado en el campo de la Genética Molecular hoy se han comprobado una serie de genes directamente involucrados en el desarrollo de diferentes tumores malignos tanto en el ámbito poblacional como en el familiar hereditarios, de hecho la revolución en el mundo de la genética en cáncer se debe a la identificación de genes asociados a la aparición de neoplasias de alta incidencia.

La predisposición genética al cáncer implica que un gran número de personas tengan un riesgo mayor a consecuencia de su historia familiar y/o personal. La identificación de los genes implicados en síndromes de cáncer hereditario, y el desarrollo de estrategias de cribado y prevención, permiten a los facultativos ofrecer información sobre el origen de los tumores en la familia, la probabilidad de padecerlos, y la posibilidad de detectarlos a tiempo o evitarlos.

El 5-10% de todas las neoplasias humanas son de carácter hereditario y en su mayoría siguen un modelo de herencia aparentemente autosómica dominante con penetrancia variable. La mayoría de los genes de predisposición al cáncer son supresores de tumores, siendo necesaria la inactivación de ambos alelos para que se produzca la transformación neoplásica. Otro grupo se debe a mutaciones en proto-oncogenes, y un tercer grupo, por la inactivación de genes de reparación del daño genético producido en el ADN.

El cáncer renal hereditario (CRH) representa el 4% de todos los cánceres renales y muestra prácticamente todas las variantes descritas en las formas esporádicas¹. En la actualidad se conocen al menos cuatro variedades bien diferenciadas de CRH: el Von Hippel-Lindau (VHL), el carcinoma renal papilar hereditario (HPRC), síndrome de la leiomatosi y carcinoma renal hereditario (HLRCC) y el síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD). Las alteraciones genéticas de todos ellos se han identificado y se corresponden con el gen VHL, el proto-oncogen MET, el gen BHD, y el gen de la fumarato hidratasa (FH)².

Reconocer estos casos tiene un enorme interés sanitario, ya que a través del asesoramiento genético de las familias puede lograrse una efectiva reducción de la mortalidad por cáncer renal. Para diagnosticar un CRH es fundamental tener siempre presente su posibilidad. Detectar estos pedigríes es labor del urólogo que establece el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer renal. En la historia clínica han de constar los antecedentes familiares con los siguientes requisitos: miembros de al menos 3 generaciones; interrogatorio sobre todos los familiares; registro de los datos del tumor (edad de aparición, bilateralidad, histología, tratamiento...); confirmación de los casos de cáncer mediante documento médico oficial; etnia, raza y lugar de procedencia.

Una de los principales problemas en el estudio sistemático de la CRH es la dificultad en diferenciar entre las causas genéticas de las ambientales en la misma familia. No obstante, las familias afectadas suelen presentar unas características que facilitan su diagnóstico clínico: aparición en edades más precoces a lo habitual para ese tipo de tumor, historia familiar de

Abreviaturas: CRH: Unidad Clínica del Cáncer Renal Hereditario; CG: Consejo genético; VHL: Von Hippel-Lindau; HPRC: Carcinoma renal papilar hereditario; HLRCC: Leiomatosi y carcinoma renal hereditario; BHD: Síndrome de Birt-Hogg-Dubé.

cáncer del mismo tipo histológico en parientes de primer y segundo grados, tumor multicéntrico en órganos únicos y bilateral uni o multircéntrico en órganos pares, asociación de más de un tumor primario en la misma persona, presencia de tumores que coinciden con rasgos dismórficos o anomalías congénitas.

En la revisión de conjunto sobre "cáncer de riñón hereditario" que se publicará en el próximo número de Actas Urológicas, se realiza una actualización concisa sobre la perspicacia en su identificación, características clínico patológicas, diagnóstico/testing, consejo genético, pruebas de familiares en situación de riesgo, pruebas de genética molecular, penetrancia y correlación genotipo fenotipo que caracterizan los diferentes CRF.

Cuando se sospecha un síndrome de CRH, el Consejo Genético (CG) es la herramienta adecuada para el asesoramiento médico. El CG constituye el proceso mediante el cual se comunica a una persona su riesgo de cáncer, la probabilidad de transmisión del riesgo a la descendencia, y la posibilidad de emprender medidas de diagnóstico precoz y profilaxis. Esta tarea implica una nueva orientación sanitaria del individuo que requiere, a menudo, de un apoyo psicológico para entender y soportar la información, las recomendaciones... y para ayudar en la toma de decisiones.

El test genético requiere siempre de un asesoramiento y un consentimiento informado del paciente. Se puede ofrecer un estudio genético en síndromes de cáncer hereditario en los que existe un gen de predisposición susceptible de estudio, con posibilidad de interpretar adecuadamente el resultado de una prueba que ayude a diagnosticar el cuadro familiar, y contribuya al manejo médico-quirúrgico de los miembros con riesgo hereditario. Es en este contexto donde podemos alcanzar los mayores beneficios en CRH: la exclusión del riesgo en familiares no portadores y generacionalmente en su descendencia, así como la recomendación de medidas de prevención secundaria y de reducción del riesgo como se desprende de las guías ASCO³ para la recomendación de una prueba genética.

El test genético consiste en una extracción de sangre para estudiar el ADN de los linfocitos circulantes en sangre periférica, pretendiendo así identificar mutaciones en línea germinal. En este sentido, cumple una serie de requisitos básicos para ser aceptada por el paciente: fácil de aplicar, sencilla, poco molesta, segura, y con el posible impacto psicológico del resultado como principal efecto adverso⁴.

En el CRH con mutaciones en un gen susceptible de estudio, y con evidencia científica de posibilitar recomendaciones clínicas eficaces, interesa alcanzar el mayor grado de consenso internacional y un alto nivel de acuerdo entre expertos para establecer dichos criterios en base a la propia experiencia y a la prevalencia de mutaciones en su población o área geográfica⁵.

Recientemente en el HCSC hemos integrado a diferentes especialistas en la fundación de una *Unidad Clínica del Cáncer Renal Hereditario (UCCRF)* en colaboración con el *National Cancer Institute Bethesda*, sus objetivos son identificar a las familias con síndromes de CRH, estimar la probabilidad de mutación y el riesgo de cáncer, asesorar antes de las pruebas genéticas, obtener el consentimiento informado, realizar el test genético, discutir los resultados, cifrar el riesgo final, establecer las medidas de seguimiento y prevención primaria y secundaria a sujetos seleccionados y promover estudios clínicos, genéticos y moleculares más amplios. La UCCRF nace con participación especialista multidisciplinar y está abierta a todos aquellos facultativos que quieran participar directamente o enviar los diferentes casos a estudio. En este sentido me es grato comunicarles dirección: *Hospital Clínico de San Carlos, Unidad Clínica del Cáncer Renal Hereditario. Unidad de Consejo Genético; Telf.: 913303000 (ext.: 7979) y mail de contacto pperez.hcsc@salud.madrid.org.*

REFERENCIAS

1. Freedman AN, Seminara D, Gail MH, Hartge P, Colditz GA, Ballard-Barbash R, et al. Cancer Risk Prediction Models: A Workshop on Development, Evaluation, and Application. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(10):715-23.
2. Linehan W, Pinto PA, Srinivasan R, Choyke P, Choyke L, Coleman J et al. Identification of the Genes for Kidney Cancer: Opportunity for Disease-Specific Targeted Therapeutics. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 Pt 2):671s-679s.
3. American Society of Clinical Oncology. Resource document for curriculum development in cancer genetics education. *J Clin Oncol.* 1997;15(5):2157-2169.
4. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2397-2406.
5. Offit K, Garber J, Grady M. *Cancer Genetics & Cancer Predisposition Testing*, 2nd Edition. Alexandria, VA, 2004, American Society of Clinical Oncology.

Correspondencia autor: Dr. Carlos Olivier Gómez
Unidad Clínica del Cáncer Renal Hereditario
Hospital Clínico San Carlos
Profesor Martín Lagos, s/n - 28040 Madrid. Tel.: 913 303 000
E-mail autor: carlos.olivierg@gmail.com
Información artículo: Editorial
Trabajo recibido: octubre 2008