

MODELOS Y ORGANIZACIÓN DE UNA UNIDAD DE CONSEJO GENÉTICO

Pedro Pérez Segura

Unidad de Consejo Genético. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Resumen

El cáncer hereditario afecta entre un 5 y 10% de todos los cánceres que, en la actualidad, se ven a diario en una consulta de oncología médica. Sin embargo, el conocimiento que la mayoría de los oncólogos tienen sobre esta materia es, en general, escaso.

Los avances tanto moleculares como clínicos en esta área nos han permitido, por un lado, detectar las personas que realmente presentan riesgo de padecer un determinado tipo de cáncer por ser portadores de una mutación germinal en algún gen de predisposición (tests genéticos) y, por otro lado, la posibilidad de reducir el riesgo de padecer dicha enfermedad hasta casi el 100% (cirugías profilácticas).

En este trabajo se analiza el estado del arte en determinados aspectos del cáncer hereditario y su manejo clínico, así como un breve repaso de las implicaciones psicológicas que este tipo de asesoramiento puede conllevar.

Palabras clave: Cáncer hereditario, consejo genético, test genético.

Abstract

Hereditary cancer affects 5-10% of the oncologic patients that we see ordinary in a medical oncology department. However, the great majority of the oncologist have a little knowledge about this issue.

The molecular and clinical advances in this field has provided us to detect high risk people to suffer some types of cancer, because they are germline mutation carriers in any susceptibility genes (genetic tests) and, also, the possibility of reduce the risk of suffering this disease almost in 100% of the cases (prophylactic surgery).

In this paper we analyze the state-of-the-art in some aspects of hereditary cancer and its clinical management, also a little revision about the psychological situations in this type of clinical counselling.

Keywords: Hereditary cancer, genetic counseling, genetic test.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad predominantemente esporádica, es decir, no existen patrones de herencia francos. Sin embargo, entre un 5 y 10% de los casos sí que asistimos a un trastorno con un patrón de herencia claro y, hasta en un 20% de todos los cánceres que se atienden en una consulta de Oncología presentan datos familiares de agregación familiar.

Estas familias pueden y deben ser asesoradas en una Unidad o consulta de Consejo Genético (UCG). Intentaremos explicar

en las próximas líneas qué es y cómo funciona una unidad de este tipo así como los objetivos que persigue.

Las UCG son áreas de trabajo que dedican su labor asistencial e investigadora al cáncer hereditario y el asesoramiento genético. Deberíamos empezar, por tanto, explicando qué es el Consejo Genético (CG) para aquellos que no estén habituados a este tipo de actividad. El CG se puede definir como un proceso en el que se evalúa el riesgo de padecer cáncer debido a la historia familiar, la posibilidad de transmitir ese riesgo a la descendencia, así como las posibilidades de manejo tanto médico como psicológico.

Si analizamos detenidamente esta definición nos deberíamos parar en algunos términos de interés; por un lado estamos hablando de proceso y no de un acto médi-

Correspondencia:

Pedro Pérez Segura
Unidad de Consejo Genético
Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos
Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid
E-mail: perezsegura@yahoo.com

co aislado; por otro, vamos a valorar no sólo los aspectos individuales de la persona que acude a nuestra consulta sino que nos centraremos en la información familiar; y, por último, se tratarán con la persona que ha acudido a nuestra consulta aspectos del manejo médico de ese riesgo, pero también se hará hincapié en aquellas situaciones psicológicas que comprometan, o puedan comprometer, la salud psicológica de aquellos que están en riesgo.

Un punto de interés en cuanto a las UCG, y que está poco desarrollado en la literatura, es la estructura de las mismas. Las UCG pueden estar diseñadas de distintas maneras pero deben disponer de una serie de atributos indispensables. Una UCG ideal debería disponer de un área clínica, un área de laboratorio y un registro de cáncer hereditario.

1. Área clínica: en este entorno se procederá a realizar el asesoramiento propiamente dicho. Debería ser un área tranquila del hospital donde se pudiesen visitar varias personas a la vez (miembros de la misma familia) en un entorno lo más relajado para ellas. Sería de interés evitar la sensación de la típica consulta médica, dado que el perfil de persona que accede a estas consultas suele ser joven y sano, con lo que un aspecto demasiado medicalizado del ambiente de asesoramiento puede conllevar un stress, añadido al ya propio de aquel que consulta.

En esta zona deberán trabajar distintos profesionales de manera coordinada para obtener el máximo beneficio para el probando. Una posible distribución del trabajo sería la siguiente:

- 1.a. Médico: sería el responsable del asesoramiento y de la coordinación de todos aquellos profesionales implicados en el mismo. En cuanto a su formación, y teniendo en cuenta las características tan específicas de esta actividad, debería ser experto en Oncología y Genética, así como Epidemiología.
- 1.b. Otros médicos especialistas: son imprescindibles para el correcto manejo de cada situación. Distintas

especialidades se van a ver implicadas en el cáncer hereditario y será necesario coordinar esta atención especializada. En función de cada síndrome y de las necesidades de cada paciente contactaremos con los especialistas necesarios (por ejemplo, en el caso del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios sería necesario que las actuaciones que se planteen estén consensuadas por el oncólogo, el ginecólogo, el radiólogo, etc). El contacto con estos especialistas puede ser dispuesto en el entrono de un comité permanente de CG o realizar las reuniones de manera más específica en función de los casos que se vayan produciendo.

- 1.c. Psiconcólogo: una de las áreas de interés dentro del CG es aquella relacionada con el impacto psicológico que sufren estas familias tanto por la historia que están viviendo como por el hecho del propio asesoramiento. Por lo tanto, parece lógico pensar en que se debiera plantear la presencia de un especialista en Psicooncología en estas unidades que permita abordar dicha problemática en el día a día. De igual manera, pueden existir determinados elementos de la comunicación en algunas familias en los cuales el papel del médico de manera exclusiva no va a ser suficiente. En estos casos el conocimiento de este manejo por parte del psicooncólogo puede ser fundamental para realizar un asesoramiento óptimo.
- 1.d. Enfermería: el papel de la enfermería es amplio dentro del CG; dentro de las funciones que debe tener este/a profesional estaría tanto el contacto con las familias (información y educación fundamentalmente) como en el proceso de manejo de las muestras tisulares para estudio (extracciones de

sangre, solicitudes de material parafinado, etc.) y su coordinación con el laboratorio para que no se produzcan extravíos o malas filia-ciones de las mismas. Lógicamente, la enfermería dedicada al campo del CG debe realizar un periodo de formación específico en el campo de la Genética y el CG.

- 1.e. **Administrativo:** el trabajo administrativo que genera una UCG es enorme. Los aspectos de archivo pueden llegar a ser muy diferentes de las habituales formas de organización de historias clínicas de una hospital. Además, se generan diariamente una enorme cantidad de informes y solicitudes de material, que se precisa un profesional adscrito a estas unidades de manera específica. De igual manera, sería muy deseable que esta persona tuviera cierto grado de formación en aspectos de comunicación dado que deberá tratar con personas en una situación de preocupación muy importante y, en ocasiones, con cuadros de ansiedad elevados.

2. Área de laboratorio: es éste un área fundamental del trabajo de una UCG; en él se procederá al manejo de las muestras tanto para estudio asistencial de las mismas (determinación de mutaciones germinales en genes de predisposición a cáncer que nos permita asesorar a aquellas familias de riesgo) como la realización de estudios de investigación. El personal que trabaja en este área deberá disponer de las herramientas tecnológicas necesarias que permitan hacer su trabajo de una manera correcta y en el menor tiempo posible. De igual manera debe existir una canal de comunicación fluido entre el laboratorio y el área asistencial que permita discutir las dudas que puedan surgir durante el proceso de análisis molecular. Sería más que recomendable que el personal de laboratorio rotase por el área asistencial para que ayudase a comprender las implicaciones que este tipo de diagnóstico molecular implica para los pacientes y sus familias.

3. Registro de cáncer familiar: este registro debería estar situado en la unidades de referencia. Su objetivo es claro: recoger la incidencia y prevalencia de estos síndromes en el área de trabajo de la unidad de manera que nos permitiese conocer la incidencia real de éstos, así como orientar las líneas estratégicas a desarrollar en un futuro hacia esa población en función de las necesidades reales de la misma.

Un aspecto de sumo interés en toda esta estructura es la coordinación entre todos estos profesionales y su área de trabajo. En ocasiones es necesario que, durante todo el proceso de asesoramiento distintos elementos de este proceso intervenga repetidamente de manera que consigamos asesorar de la mejor manera posible a nuestros pacientes.

Sería necesario que existiesen determinadas guías de manejo y/o protocolos que se fuesen actualizando con cierta periodicidad por parte de los grupos de trabajo del hospital. Esto nos permitiría, por un lado, tratar de manera bastante homogénea a las familias que acudiesen a nuestra unidad y, por otro lado, conocer la eficacia de las medidas que estamos incorporando en la prevención y detección precoz.

CARACTERÍSTICAS DEL PROCESO ASISTENCIAL DEL CG

El proceso de asesoramiento genético tiene una serie de características que no podemos pasar por alto y que le diferencian de otros procesos asistenciales.

Como ya hemos comentado no se trata de una consulta única donde se le cuenta a la persona que ha acudido qué riesgo tiene y qué medias puede tomar para manejar ese riesgo. Es un proceso mucho más complejo que puede llevar horas de entrevista y días distintos de asistencia hasta llegar al final de dicho asesoramiento.

Vamos a comentar, de manera didáctica, como son las distintas fases de este asesoramiento.

Primera consulta

En esta visita se procede a evaluar si nos encontramos realmente ante un proceso de cáncer hereditario o familiar. Para ello deberemos recoger de manera detallada el pedigrée o historia familiar de la persona que consulta. En él recogeremos todos los datos referentes a la historia oncológica de la familia (tipos de cánceres, quién los ha padecido, a qué edad, y si ha fallecido, a qué edad y cuál fu la causa). De igual manera recogeremos datos de otras patologías que puedan relacionarse con síndromes hereditarios concretos y que nos puedan ayudar a encuadrar a esa persona en un síndrome exacto.

También se procederá a recoger datos de filiación así como aspectos de interés sobre otros factores exógenos de riesgo oncológicos (hábitos de salud, hábitos tóxicos).

Tras la realización de esta historia podremos, en algunos casos, orientar a la persona que nos consulta sobre la posibilidad de que nos encontremos ante un síndrome hereditario o no. Podremos también informarle de las posibilidades de tener cáncer que puede llegar a tener a lo largo de su vida. Para ello disponemos, en ocasiones, de programas y tablas de riesgo que nos ayudarán en este trabajo (algunos de ellos están disponibles en internet para ser instalados en nuestros ordenadores y utilizarlos cuando sea necesario).

Tras conocer si esa persona realmente se encuentra ante un síndrome hereditario concreto procederemos a localizar ese síndrome con nombres y apellidos. Se le explicará a esa persona qué aspectos clínicos, moleculares y de manejo médico son característicos del mismo para que, con esta información, comprenda hasta qué punto la Medicina puede ayudarle a convivir con esa enfermedad (o posibilidad de padecerla), así como orientarle sobre la necesidad o no de realizar un test genético.

Sobre este último aspecto es conveniente conocer que sólo en algunos síndromes hereditarios conocemos qué genes están implicados y que, de ellos, sólo vamos

a poder realizar ese estudio de manera asistencial en un porcentaje pequeño de los mismos.

Además, en ocasiones, aunque conocemos el gen alterado que produce la enfermedad y podamos realizar su análisis de manera asistencial es importante que el probando conozca que en ocasiones, no nos va a permitir tomar medidas preventivas eficaces dadas las características de los tumores que produce ese síndrome.

Si tras explicarle estos aspectos al probando éste decide someterse a la realización de dicha prueba es indispensable que firme un consentimiento informado autorizando la realización del mismo.

Segunda consulta

Esta consulta sería en la que se procedería a la extracción (normalmente de sangre) para el estudio de los genes que puedan estar implicados en dicho síndrome. En ocasiones esta visita se incluye en la primera aunque, lo más ortodoxo sería que la persona tuviera un tiempo de reflexión en casa para tomar la decisión de realizar o no ese test.

Es fundamental que exista una coordinación exquisita entre la enfermera que realiza la extracción y el laboratorio que recibe la muestra para que no se produzcan situaciones de equívocos de muestras (malas filiaciones) o intervenciones en el proceso que alteren la calidad del material genético que vamos a estudiar.

Tercera consulta

En este acto médico se procederá a explicar a la persona que ha realizado el test el resultado del mismo. Lo habitual, además, es que realicemos un rápido recordatorio del síndrome ante el que nos encontramos y las implicaciones que va a tener el conocer el resultado del test tanto para él como para el resto de sus familiares.

Tras conocer el resultado hablaremos con detenimiento de todas las dudas que la persona pueda tener en cuanto a la terminología expresada en el informe de laboratorio.

Con la idea clara sobre lo que significa ese resultado, empezaremos a comentar las distintas opciones de manejo a la hora de intentar reducir el riesgo o detectar de manera precoz ese posible cáncer. Lo habitual es que en esa consulta se proceda a tratar temas muy preliminares sobre estos aspectos, de manera que en la próxima visita se plantee el programa definitivo de manejo.

En esta visita también se informará sobre la posibilidad de que otras personas de su familia se encuentren en riesgo y que sería conveniente que contactase con ellas para que inicien el proceso de asesoramiento, si así lo consideran oportuno.

Cuarta consulta

En esta visita se asientan las recomendaciones definitivas sobre las medidas a tomar y se evalúa el impacto psicológico que el resultado del test ha producido. Esta evaluación se va realizando a lo largo de todo el proceso pero en esta visita tiene una especial repercusión debido a que la persona ya ha tenido un tiempo para procesar todo lo que el síndrome ante el que nos encontramos implica, así como las posibilidades de manejo.

Por otra parte, lo habitual es que tras esta visita, y si ambas partes lo consideran adecuado, se dé de alta a la persona que acude a dicha unidad para que siga su proceso de manejo médico en manos de los profesionales que participarán en su seguimiento; sin embargo, y por motivos muy diferentes, en ocasiones algunas personas/familias seguirán de manera indefinida en dicha unidad.

ASPECTOS CLÍNICOS DEL TEST GENÉTICO

El hecho de poder conocer si una persona es portadora de una mutación germinal en un gen de predisposición a padecer cáncer es esencial en el manejo de la misma y su familia. Sin embargo, en los síndromes más prevalentes y en los cuales conocemos los genes implicados en el desarro-

llo de estas enfermedades, no podemos detectar la alteración que buscamos en al totalidad de los casos. Por ejemplo, en el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, la posibilidad de detectar una mutación de los genes BRCA1 y 2 en familias de alto riesgo ronda el 50%, o lo que es lo mismo, en 1 de cada 2 familias que cumplen los criterios de cáncer hereditario no vamos a ser capaces de detectar la alteración.

Pero ¿por qué ocurre esto?. Existen distintas razones por las que no somos capaces de detectar mutaciones en todas aquellas familias etiquetadas como de alto riesgo.

1. Problemas con las técnicas de análisis molecular: ninguna técnica es perfecta por lo que, en ocasiones, podremos no detectar la alteración aunque se halle presente. En función del tipo de técnica reduciremos el porcentaje de falsos negativos en estas familias. También es necesario conocer que estas técnicas son muy costosas, tanto en tiempo como en personal como en dinero, por lo que la utilización de la técnica menos mala debe ir valorada en el totum del proceso y no sólo por el hecho de que deja de detectar menos fallos (si para conseguir un 1% menos de falsos negativos debemos invertir 10 veces más recursos a lo mejor debemos mejorar nuestra rentabilidad en otros puntos del proceso).
2. Selección equívoca del probando: no se debe realizar el test genético a la primera persona de la familia que acude a nuestra consulta por el hecho de que pertenece a una familia de riesgo. Es esencial que seleccionemos a aquella persona que claramente tenga más posibilidades de ser portadora de la mutación. Para ello intentaremos que el test se realice de inicio a aquella persona que ha padecido cáncer, que el tipo de cáncer sea uno de los que definen el síndrome y, a ser posible, que lo haya padecido a edad joven. En el caso de que le realicemos el test

a un sano de la familia sin conocer el estatus mutacional previo de la misma, nos dirigiremos hacia una calle sin salida que nos dará muchos quebraderos de cabeza, tanto a los profesionales como a la familia.

3. Fenocopias: es habitual que se piense que todos los cánceres que existen en una familia con predisposición son debidos a mutaciones germinales. Sin embargo, en una familia de este tipo pueden existir casos de cáncer esporádico que lleven a error a la hora de decidir quién es el miembro más adecuado de la familia a la hora de determinar si existe o no una mutación germinal en un gen de susceptibilidad a cáncer.
4. Implicación de genes desconocidos: es éste un aspecto fundamental a la hora de determinar por qué un test ha sido negativo a pesar de que hemos detectado una familia de claro riesgo hereditario y de que hemos solicitado la realización del test genético a la persona ideal de la familia. Lamentablemente, nuestros conocimientos actuales sobre los genes que están implicado en los síndromes hereditarios no llegan, ni de lejos, a explicar molecularmente por qué se producen esos tumores. Es lógico pensar pues, que deben existir otros genes que aún no se han descubierto que expliquen, por qué una determinada familia claramente hereditaria y en quien hemos estudiado correctamente la muestra tisular, no hayamos encontrado ninguna mutación.

Un aspecto que debemos abordar en este apartado es la interpretación del resultado final del test genético. Dicho resultado no es blanco ni negro o, lo que es lo mismo, positivo o negativo. Existe un porcentaje muy importante de casos en los que el resultado se mueve en una escala de grises que, lamentablemente, no sabemos cómo utilizar en bien del paciente. A este respecto podemos clasificar los resultados obtenidos en los tests genéticos en 2 grandes grupos:

1. Test informativos: es aquel resultado que nos permite asesorar correctamente a la persona que se ha realizado dicho test; dentro de este grupo habría 2 opciones:

- 1.a) Verdadero positivo: es aquella situación en la que, conociendo previamente el estatus de portador de la familia para una determinada mutación patogénica, detectamos a un portador sano de la misma mutación. En este caso podemos saber de manera más concreta ante qué riesgo de cáncer nos encontramos, así como las opciones que hoy en día se plantean para ese grupo poblacional.
- 1.b) Verdadero negativo: es aquella situación en la que, conociendo previamente el estatus de portador de la familia de una determinada mutación patogénica, al realizar el estudio en una persona sana de la familia, no se detecta la mutación. En este caso podremos informar a esa persona de que el riesgo de padecer alguno de los tumores asociados a ese síndrome es similar al de la población general y que no debe someterse a ningún tipo de seguimiento especial salvo el recomendado a la población general.

2. Test no informativos: son todas aquellas situaciones no incluidas en el apartado anterior. Entre ellas podemos destacar el hecho de que una persona sana se haya realizado el estudio y éste haya sido negativo, pero no conocemos si algún otro miembro de la familia es portador. Otra situación es aquella en la que detectamos alteraciones de significado incierto o lo que es lo mismo, cambios genéticos que nadie sabe hasta la fecha que implicación puede tener en la patogénesis del cáncer.

No es necesario remarcar, tras leer las líneas previas, la importancia de la formación específica en el campo del asesoramiento genético de aquellas personas que vayan a dedicarse a esta actividad oncológica. Una mala interpretación de los resul-

tados puede llevar a informar a una persona sana en riesgo de que realmente no lo tiene porque el resultado ha sido negativo y evitar la detección precoz o la prevención de un determinado cáncer. En el otro extremo, informar a una persona de que tiene un riesgo muy elevado porque se ha detectado una variante de significado incierto, sin que sepamos realmente qué significa eso, y producir una ansiedad y preocupación extrema en una persona que realmente no debería estar etiquetada como de alto riesgo.

INTEGRACIÓN DE LOS DISTINTOS ELEMENTOS QUE COMPOENEN UNA UNIDAD DE CONSEJO GENÉTICO: MODELOS DE UNIDADES DE ASESORAMIENTO GENÉTICO

Hasta ahora hemos realizado un paseo descriptivo por los elementos que componen una UCG. Hemos hablado del personal necesario para que se desarrolle de manera correcta y hemos comentado, de manera muy somera, distintos aspectos de los resultados de los test genéticos.

También hemos tocado, casi de soslayo, la necesidad de una formación específica para aquellos profesionales que se embarquen en la aventura del asesoramiento genético.

Pero, ¿existe un modelo ideal de integración de todos estos elementos para crear la "Unidad de Consejo Genético ideal"? ¿Podemos prescindir de alguno de ellos, en aras de exportar la idea de UCG a zonas asistenciales más alejadas de los centros de referencia?. Intentaremos, en las siguientes líneas, analizar distintas opciones organizativas.

Nos ha tocado vivir en una época en la que las distancias son salvadas mediante la informática. La posibilidad de mandar y recibir información de todo tipo a través de internet permite acercar personas y sitios lejanos en distancia. Esta herramienta es de gran utilidad en la práctica médica y nos puede permitir evitar disponer, en nuestro espacio físico, de algunos departamentos.

Lógicamente, la unidad asistencial debe existir siempre, dado que es el eje sobre el que rota toda la actividad de la unidad. Sin embargo, las unidades de diagnóstico molecular y registro de cáncer no tienen por qué estar en el mismo entorno físico (hospital, clínica, etc).

En el caso de que estos departamentos no se encuentren físicamente unidos es imprescindible que la comunicación entre los profesionales que las componen sea fluida y constante para obtener el máximo rendimiento del asesoramiento a nuestras familias.

Un problema no sólo administrativo u organizativo sino también ético/ legal⁽¹⁻⁵⁾ es el del envío de muestras a otros centros para la realización de dichos tests. Es necesario que se cumplan todas las medidas de confidencialidad y seguridad en el transporte y manejo de las mismas.

Otro aspecto de interés dentro de los modelos organizativos es el de la coordinación interna con otros especialistas y/o unidades de diagnóstico. Es absolutamente necesario que todas las unidades implicadas en el manejo de estas personas trabajen de manera coordinada y en la misma dirección; deberían existir protocolos consensuados entre todos sobre la selección de familias, los programas de diagnóstico precoz o las indicaciones y técnicas de cirugía preventiva. Además el circuito de derivación de pacientes o la evaluación de los distintos especialistas no se puede dejar al azar o seguir las mismas vías que para la población en general; deben existir canales de preferencia para estas personas, dado que su riesgo de padecer una enfermedad teóricamente mortal es mayor que el resto de los pacientes.

Un aspecto que conviene reseñar al respecto de la coordinación entre los distintos elementos que se ven involucrados en el manejo de las personas de alto riesgo es el de la confianza. Estamos ante una población muy preocupada por su situación y que conoce las dificultades del sistema sanitario público para acelerar la realización de pruebas o iniciar determinadas terapias; el hecho de que la coordinación sea excelente entre los profesionales y la exis-

tencia de esos “canales preferenciales” contribuye a un menor impacto psicológico del proceso global de asesoramiento genético.

En conclusión, la organización de una Unidad de Consejo Genético debe individualizarse en función del entorno sociosanitario en el que se encuentre y de los recursos de los que se disponga. La organización intrahospitalaria debe tender hacia la implicación de todos los profesionales mediante el uso de guías y protocolos que disminuyan la variabilidad clínica entre sujetos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Caro J, Abellán F. Datos de salud y datos genéticos. Su protección en la Unión Europea y en España. Madrid: Derecho Sanitario Asesores; 2003.
2. De Lorenzo R, Antón A, Aranda E, Carrato A, Díaz-Rubio E, Dorta J, Guillem V. El consentimiento informado en Oncología Médica. Madrid: SEOM; 2000.
3. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update. Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1-10.
4. Hallowell N, Foster C, Eeles R. Balancing autonomy and responsibility: the ethics of generating and disclosing genetic information. *J Med Ethics* 2003; 29:74-9
5. Parker M, Lucassen A. Working towards ethical management of genetic testing. *Lancet* 2002; 360:1685-8.