

guía

DE PRÁCTICA CLÍNICA

OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario

Versión breve para la aplicación en la práctica clínica

Montserrat Andreu García
Anna Balil Giralt
Judith Balmaña Gelpi
Beatriz Bellosillo Paricio
Ignacio Blanco Guillermo
Joan Brunet Vidal
Antoni Castells Garangou
Sergi Castellví Bel
Maite Cusidó Gimfarrer
Orland Díez Gibert
Francisco Luis Gil Moncayo
Sara González Romero
Gemma Llord Pursals
Montserrat Milà i Recasens
Josep Oriola Ambrós
Mercé Peris Tuser
Joan MV Pons Rafols (coordinador)
Teresa Ramón y Cajal Asensio
Judit Sanz i Buxó
Agustí Serés Santamaría
Asunción Torres Moragues
Ignacio Tusquets Trias De Bes

- Este documento es la **versión breve de aplicación práctica de la OncoGuía**. Existen también una versión completa, en que se expone con más detalle toda la información así como las fuentes bibliográficas utilizadas para la elaboración de las recomendaciones, y una guía de referencia rápida. Las tres versiones están disponibles en nuestro web (www.aatrm.net).
- Los **objetivos** de esta OncoGuía son: sintetizar y actualizar el estado del conocimiento científico respecto a los cánceres hereditarios de presentación más común, recomendando pautas de actuación en los ámbitos de diagnóstico, prevención y tratamiento sobre la base del nivel de evidencia científica existente; incluir, junto a los aspectos de manejo clínico y psicológico de los pacientes y familiares de riesgo, consideraciones éticas y sociales; y establecer unos criterios comúnmente aceptados sobre los elementos que deben ser incluidos en el consejo y asesoramiento genéticos y sobre cómo deberían organizarse estos servicios.
- Los principales **usuarios** de esta OncoGuía son los profesionales del ámbito sanitario como, por ejemplo, médicos de atención primaria y especializada (oncólogos, radioterapeutas, cirujanos, ginecólogos, radiólogos), enfermería, psicólogos y el resto de profesionales de la salud que trabajan en cualquier nivel asistencial.
- La **actualización** de la OncoGuía de consejo y asesoramiento genéticos en cáncer hereditario está previsto que se inicie tres años después de su publicación (2009), excepto que el grupo multidisciplinario de esta OncoGuía considere su adelanto por la relevancia de nuevos conocimientos científicos que puedan surgir.

Autores

Montserrat Andreu García
Hospital del Mar - IMAS

Anna Balil Giralt
Hospital Arnau de Vilanova de Lleida

Judith Balmaña Gelpi
Hospitals Vall d'Hebron

Beatriz Bellosillo Paricio
Hospital del Mar - IMAS

Ignacio Blanco Guillermo
ICO-Hospital Duran i Reynals

Joan Brunet Vidal
ICO-Hospital Dr. Josep Trueta de Girona

Antoni Castells Garangou
Hospital Clínic de Barcelona

Sergi Castellví Bel
Hospital Clínic de Barcelona

Maite Cusidó Gimfarrer
Institut Universitari Dexeus

Orland Díez Gibert
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Francisco Luis Gil Moncayo
ICO-Hospital Duran i Reynals

Sara González Romero
ICO-Hospital Duran i Reynals

Gemma Llorc Pursals
ICO-Hospital Duran i Reynals

Montserrat Milà i Recasens
Hospital Clínic de Barcelona

Josep Oriola Ambrós
Universidad de Barcelona

Mercé Peris Tuser
ICO-Hospital Duran i Reynals

Joan MV Pons Rafols (coordinador)
Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Teresa Ramón y Cajal Asensio
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Judit Sanz i Buxó
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Agustí Serés Santamaría
Hospital Clínic de Barcelona

Asunción Torres Moragues
Hospital Universitario Sant Joan de Reus

Ignacio Tusquets Trias De Bes
Hospital del Mar - IMAS

Revisores externos

Pedro Pérez Segura
Unidad de Consejo Genético – Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Cristina Miner Pino
Instituto de Biología y Genética Molecular
Universidad de Valladolid

Para citar este documento hay que hacerlo de la manera siguiente:

OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Junio 2006 (OG01/2006)

EDICIÓN Y DISTRIBUCIÓN

AATRM

TRADUCCIÓN

Isabel Parada

DISEÑO

J. López Corduente

© Agència d'Avaluació de
Tecnologia i Recerca Mèdiques

Depósito legal: B-48.605-2006

La Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques es una empresa pública, sin ánimo de lucro, creada en mayo de 1994. Tiene como objetivos promover que la introducción, la adopción, la difusión y la utilización de tecnologías médicas se haga de acuerdo con criterios de eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia demostradas, y también promover la investigación orientada a las necesidades de salud de la población y a las de conocimiento del sistema sanitario.

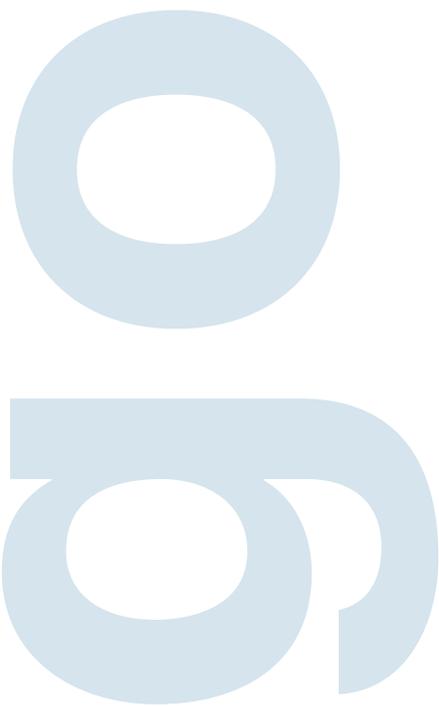
© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

La Agència tiene la propiedad intelectual de este documento. Ningún fragmento de esta edición puede ser reproducido, almacenado o transmitido de ninguna forma ni por ningún procedimiento, sin el previo permiso expreso del titular del *copyright*.

Las personas interesadas en recibir ejemplares de este documento pueden dirigirse a:

Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Esteve Terradas, 30
Recinto Parc Sanitari Pere Virgili
Edificio Mestral, 1ª planta
08023 Barcelona
T. 93 259 42 00
F. 93 259 42 01
e-mail: direccio@aatrm.catsalut.net
<http://www.aatrm.net>



ÍNDICE

Introducción	4
. Situación actual	4
. Las características de la información genética	4
Consejo genético	5
. Criterios generales para la indicación de estudios genéticos	5
. El proceso de consejo genético	7
Poliposis adenomatosa familiar clásica	8
. Diagnóstico clínico	8
. Diagnóstico genético	8
. Cribado	11
. Tratamiento	11
. Quimioprevención	12
Poliposis adenomatosa familiar atenuada	12
. Diagnóstico clínico	12
. Diagnóstico genético	12
. Cribado	14
. Tratamiento	14
Síndrome de Lynch	16
. Diagnóstico clínico	16
. Diagnóstico genético	16
. Cribado	18
. Tratamiento	18
. Quimioprevención	20
Cáncer de mama y ovario hereditarios	20
. Diagnóstico clínico	21
. Diagnóstico genético	21
. Cribado	23
. Prevención	23
. Tratamiento	25
. Quimioprevención	25
Evaluación psicológica de los pacientes y familiares	26
Aspectos éticos y legales	27
. Marco normativo	27
. Los principios de bioética en el consejo genético	27
. Conflictos éticos y legales con la confidencialidad y el derecho a la intimidad	28
. Consejo genético y consentimiento informado	28
Aspectos organizativos	29
. Unidad de referencia especializada en cáncer hereditario	29
. Unidad de cáncer familiar	29
. La atención primaria	30
Niveles de evidencia	30
Grados de recomendación	30
Siglas utilizadas	30

INTRODUCCIÓN

Los recientes descubrimientos de genes de predisposición hereditaria al cáncer han permitido conseguir no sólo optimizar el tratamiento del cáncer sino también identificar, a través del diagnóstico genético presintomático, a aquellos individuos de alto riesgo de desarrollar determinados tipos de tumores con el fin de conseguir la detección precoz y la prevención de la neoplasia, y aumentar la supervivencia asociada al cáncer.

Puesto que los recursos son limitados, hay que determinar claramente la efectividad de las estrategias y la factibilidad de los servicios sanitarios que se ofrecen a la población, a la vez que es preciso definir los recursos necesarios y establecer la organización más adecuada para garantizar la equidad y la accesibilidad a los servicios, la calidad del proceso y la evaluación de los resultados. Así mismo, siendo los estudios genéticos presintomáticos complejos por todas las implicaciones intrínsecas asociadas, no sólo desde un punto de vista médico, sino también psicosocial, ético y legal, es imprescindible que siempre se realicen en el contexto del consejo genético.

Situación actual

La investigación en genética ha facilitado la identificación de genes de alta penetrancia responsables de un número importante de enfermedades. Hoy en día, los estudios genéticos se dirigen, principalmente, a tres síndromes de cáncer familiar: síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios, síndrome de cáncer colorrectal hereditario y poliposis adenomatosa familiar.

El cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres de Cataluña y representa el 28% de todos los tumores en mujeres. Se estima que se diagnostican 3.650 casos nuevos de cáncer de mama anualmente en el conjunto de Cataluña. Entre un 5-10% de los casos de cáncer de mama y/o de ovario pueden atribuirse a mutaciones en genes de alta penetrancia que se transmiten mediante un patrón de herencia autosómica dominante. Se

puede prever que, de las mujeres diagnosticadas anualmente de cáncer de mama, un 5-10% de los casos serán debidos a una predisposición hereditaria a esta neoplasia y que un 15-20% presentarán agregación familiar de cáncer de mama.

Por otra parte, un 5-6% de los casos de cáncer colorrectal estarían relacionados con mutaciones hereditarias, mientras que un 15-20% de los casos se presentan en un contexto de agregación familiar.

La identificación de estos individuos y familias permite, además de una valoración individualizada del riesgo de desarrollar cáncer, recomendar estrategias de prevención y cribado adecuadas al riesgo estimado que hayan demostrado su efectividad en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer.

Las características de la información genética

La información genética tiene una serie de características que hace que sea objeto de una especial protección. Para algunos, el llamado "excepcionalismo" genético es incorrecto y todos los datos médicos, incluidos los genéticos, merecen los mismos niveles de confidencialidad. Es evidente, sin embargo, que la percepción social no es ésta. Por este motivo se están elaborando directrices, recomendaciones, textos normativos y leyes específicamente aplicables a las pruebas genéticas y al tratamiento de los datos.

La información genética tiene un carácter único o singular, todo individuo es genéticamente irrepe-

tible (excepto los gemelos monocigotos). Es permanente e inalterable, acompaña al individuo durante toda su vida y es, en cierta manera, indestructible. Por otra parte, es una información no voluntaria puesto que no la hemos escogido nosotros. No obstante, tal vez las dos características más importantes y que son las que llevan asociadas el debate ético y legal más intenso son: la capacidad predictiva y el hecho de establecer un vínculo del individuo con su familia de la cual también aporta información.

CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético en predisposición hereditaria al cáncer es el proceso de información y comunicación no directiva a las personas o familias en situación de riesgo de cáncer, en lo que se refiere a la probabilidad de presentar o transmitir a su descendencia una determinada susceptibilidad genética a desarrollar una neoplasia, sobre sus implicaciones, sobre la posibilidad de realizar un diagnóstico molecular y sobre cuáles son las medidas disponibles para la prevención y el diagnóstico precoz.

El proceso de valoración de riesgo puede incluir o no la realización de un estudio genético. El estudio genético es un instrumento de ayuda para la valoración del riesgo una vez que, por criterios clínicos, éste se considera alto. Los estudios genéticos pueden permitir mejorar el manejo del riesgo de cáncer, y reducir la incertidumbre y la ansiedad de desarrollar un cáncer tanto en la persona afectada como en su familia. Los estudios genéticos deben efectuarse siempre en el contexto del consejo genético, con un asesoramiento antes y después de realizarse la prueba genética, discutiendo sus limitaciones y los posibles riesgos y beneficios.

Las actuaciones de consejo genético se han de enmarcar bajo los principios éticos de autonomía, privacidad, confidencialidad, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Un individuo, después de recibir un consejo genético, debería de:

- Entender qué es la predisposición hereditaria al cáncer y comprender las posibilidades de transmitir esta predisposición.
- Saber cuál es su riesgo personal y cuál es la probabilidad de desarrollar la enfermedad, junto con las implicaciones para la familia.
- Adecuar la percepción de riesgo de cáncer en función del riesgo real estimado.
- Disponer de información para decidir realizar o no un diagnóstico molecular de la predisposición hereditaria y conocer cuáles son las potenciales implicaciones para la persona y sus familiares.
- Conocer las diferentes opciones y la efectividad de las medidas de detección precoz y de prevención disponibles para disminuir el riesgo.
- Disponer de información para decidir las medidas de prevención y detección precoz más apropiadas de acuerdo con su riesgo de cáncer.

- Recibir el apoyo psicosocial para la persona y su familia necesario para afrontar mejor la situación de riesgo y las implicaciones que para ellos se puedan derivar.

Criterios generales para la indicación de estudios genéticos

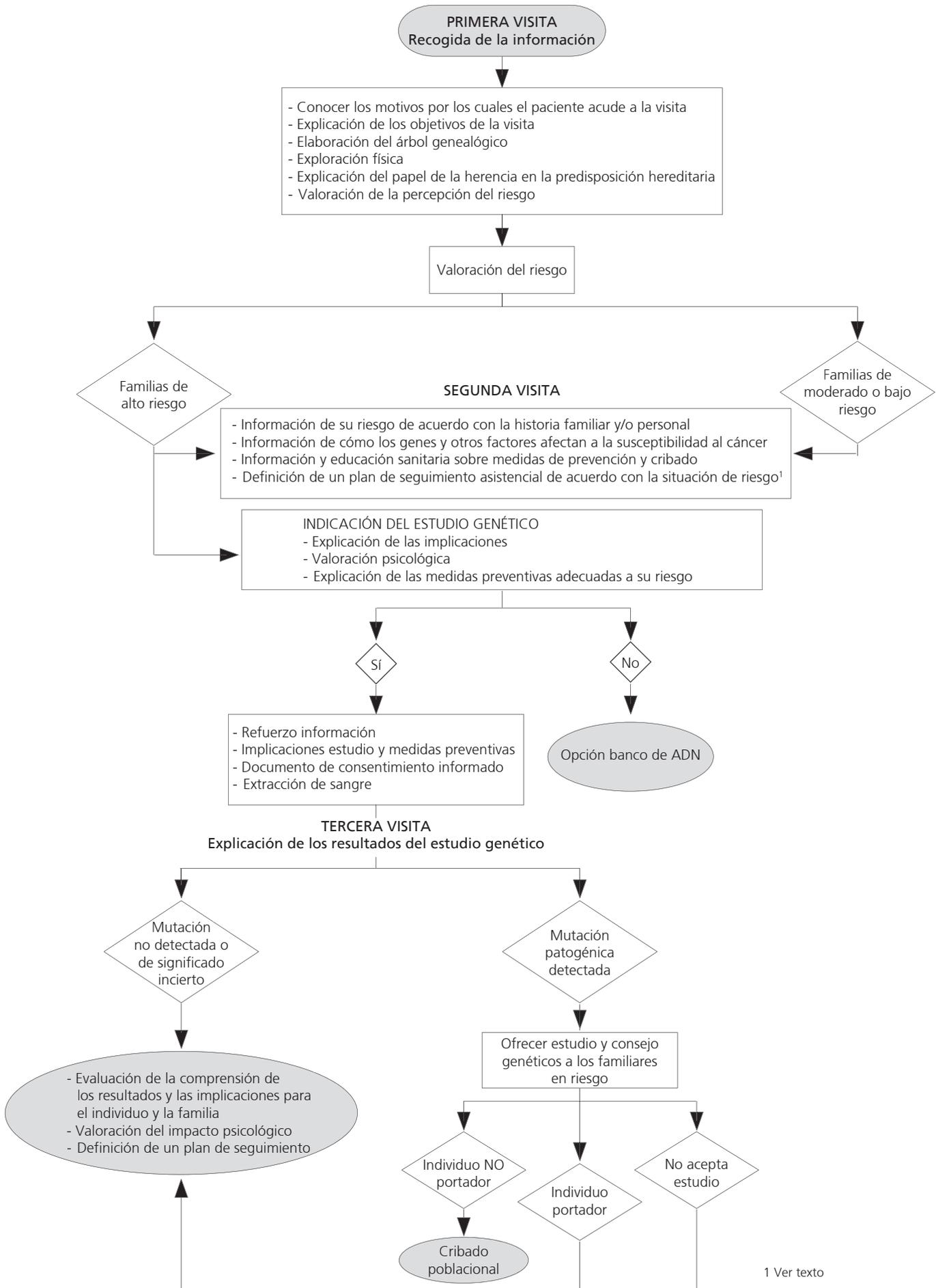
Un estudio genético en cáncer sólo debería ofrecerse cuando:

- El individuo tiene una alta probabilidad de ser portador de una mutación, es decir, el individuo tiene una agregación familiar de cáncer significativa o un diagnóstico de cáncer a una edad más precoz de la habitual.
- Se puede garantizar con fiabilidad la interpretación del resultado de la determinación genética.
- Los resultados pueden influir en el diagnóstico y manejo asistencial de la persona o de sus familiares.

Las pruebas genéticas actualmente disponibles, de acuerdo con su aplicación clínica, se pueden clasificar en:

- Familias con síndromes hereditarios bien definidos en las cuales un resultado positivo o negativo del estudio genético influirá en la decisión médica posterior y para las cuales está indicada la realización de un estudio genético.
 - Poliposis colónica familiar
 - Neoplasia endocrina múltiple II
 - Retinoblastoma
 - Síndrome de Von Hippel-Lindau
- Síndromes hereditarios en los que la identificación de un portador puede revertir en un beneficio clínico. El resultado positivo o negativo puede tener consecuencias médicas y psicológicas importantes.
 - Cáncer de colon hereditario no polipósico
 - Síndrome de mama y ovario
 - Síndrome de Li-Fraumeni
 - Neoplasia endocrina múltiple I
- Síndromes en los que el beneficio clínico de la determinación genética no está establecido.
 - Melanoma hereditario
 - Ataxia – telangiectasia
 - Neurofibromatosis

ALGORITMO 1. Consejo genético en cáncer



1 Ver texto

La información sobre el estudio genético dentro del consejo genético ha de ser lo más objetiva posible, incluyendo los beneficios, riesgos y limitaciones.

Beneficios

- Mejorar en el manejo del riesgo de cáncer.
- Evitar la incertidumbre y la ansiedad generada por el riesgo de padecer cáncer.
- Ayudar en la toma de decisiones conductuales y sobre estilo de vida.
- Informar y asesorar al resto de familiares.

Riesgos

- Posibles trastornos psicológicos como la ansiedad, depresión, sentido de culpa.
- Pérdida de privacidad.
- Discriminación.
- Falsa sensación de seguridad.

Limitaciones

- No todas las mutaciones que confieren mayor riesgo se pueden detectar.
- Algunas mutaciones son de difícil interpretación.
- Los resultados indican probabilidad, no certeza de desarrollar cáncer.
- La mayoría de medidas de intervención no tienen una eficacia probada.

El proceso de consejo genético

Derivación a una unidad de consejo genético y su protocolo de actuación

Ante la sospecha por parte de un clínico de un posible síndrome de predisposición hereditaria al cáncer, la persona y sus familiares deberían ser derivados para su evaluación a una unidad de cáncer hereditario.

En el proceso de consejo genético se evaluará el riesgo personal y familiar de susceptibilidad hereditaria al cáncer mediante la realización de una exhaustiva historia clínica sobre los antecedentes familiares y personales de cáncer. La realización de una correcta historia familiar es un elemento clave de la calidad en la estimación del riesgo.

A los individuos de alto riesgo de síndrome hereditario en los cuales esté indicada la realización del estudio genético, antes se les explicará sus beneficios, limitaciones y riesgos, confirmándose que lo han entendido correctamente y que están en condiciones de hacerse el estudio. El consen-

timiento informado es preceptivo antes de la realización de un estudio genético y un mayor detalle de su contenido se presenta posteriormente.

La comunicación de los resultados del estudio genético se ha de hacer en persona siempre que sea posible para así poder responder a las preguntas y dudas que suelen surgir y, a la vez, valorar el posible impacto psicológico. La discusión de los resultados con la persona se debería centrar en los siguientes puntos:

- Explicar y discutir los resultados y revisar la comprensión de los mismos.
- Evaluar la respuesta de la persona después de recibir el resultado.
- Discutir los planes de la persona de compartir los resultados con sus familiares.
- Reforzar la información suministrada y aclarar dudas.
- Preservar la privacidad y la confidencialidad de la información de los resultados.
- Ofrecer apoyo psicológico si es necesario.

La información a transmitir ha de ser lo más objetiva y completa posible, expresada de manera clara y entendible, adaptada al nivel de comprensión y educación del individuo y explicada de forma gradual y de acuerdo con la demanda de la persona que, según los casos, podría comportar diferentes visitas. La información deberá ser secundada mediante información escrita apropiada y expresada de forma entendible. Es recomendable la valoración psicológica antes de la realización del estudio genético.

Todos los individuos atendidos en una unidad de consejo genético han de recibir:

- Información sobre cuál es el riesgo personal y familiar.
- Educación sanitaria sobre la prevención primaria (los factores de riesgo de cáncer) y la adopción de hábitos de vida saludables.
- Explicación y discusión de las medidas de prevención y reducción de riesgo disponibles adecuadas a su riesgo; y de las medidas de seguimiento, según riesgo, tanto del individuo como de los familiares.
- Comunicación sobre la importancia de dar a conocer a la unidad de consejo genético cualquier cambio en la historia personal y familiar de cáncer.

El seguimiento de estas personas y familias se realizará siguiendo las guías de práctica clínica específicas y en el nivel asistencial adecuado a su riesgo. El seguimiento de las personas de alto riesgo se realizará en las unidades de cáncer hereditario; el de las personas de riesgo moderado debería efectuarse en las unidades de cáncer familiar (pendientes de constitución) en coordinación con las unidades de cáncer hereditario; y el de las personas de riesgo bajo se llevará a cabo en el ámbito de la atención primaria.

El consejo genético debe garantizar el seguimiento de la persona y la familia a largo plazo con el fin de:

- Actualizar la historia familiar y valorar las modificaciones.
- Revisar el seguimiento médico de manera periódica.
- Evaluar los resultados de las intervenciones propuestas.
- Evaluar y promover la adherencia a las medidas de prevención y de detección precoz.
- Ofrecer ayuda psicológica en caso necesario.

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR CLÁSICA

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria autosómica que se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (más de 100) distribuidos a lo largo de todo el intestino grueso. El desarrollo de pólipos suele iniciarse a partir de la pubertad, aunque habitualmente no ocasiona sintomatología hasta los 30-35 años de edad. Su incidencia es de 1 caso por 10.000-20.000 habitantes. La penetrancia de la enfermedad es cercana al 100% y se estima que es responsable del 1% de los cánceres colorrectales. La PAF puede presentar manifestaciones extracolónicas como adenomas en estómago, intestino delgado y ampolla de Vater (>50% de pacientes), osteomas, quistes epidérmicos, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina y tumores desmoides. Más raramente se asocia a carcinoma papilar de tiroides, tumores cerebrales y hepatoblastomas en la infancia. Se denomina síndrome de Gardner a la PAF cuando se acompaña de manifestaciones extracolónicas; y síndrome de Turcot si se acompaña de tumores del sistema nervioso central.

La PAF posee un alto potencial de malignización, de manera que si no se efectúa el tratamiento quirúrgico, la práctica totalidad de pacientes desarrollarán un cáncer colorrectal antes de los 50 años de edad. Las estrategias preventivas en la PAF van dirigidas a disminuir las causas de mortalidad (principalmente, el cáncer colorrectal, los tumores duodenales y los tumores desmoides) e incluyen el análisis genético, la cirugía profiláctica, la vigilancia de la población afectada y la quimioprevención.

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de la PAF puede efectuarse cuando un individuo tiene más de 100 adenomas colorrectales o cuando un individuo tiene múltiples adenomas y es familiar de primer grado de un paciente diagnosticado de PAF.

Una vez realizado el diagnóstico de sospecha de PAF, el estudio diagnóstico debe completarse intentando identificar principalmente las posibles manifestaciones extracolónicas. Este estudio diagnóstico debe incluir: 1) colonoscopia total; 2) gastroduodenoscopia, preferentemente con endoscopio de visión lateral; 3) ecografía o TC (preferentemente TC helicoidal) abdominopelviana (sospecha de tumor desmoide); 4) evaluación clínica que incluya palpación cervical; 5) retinoscopia (opcional); 6) ortopantomografía (opcional).

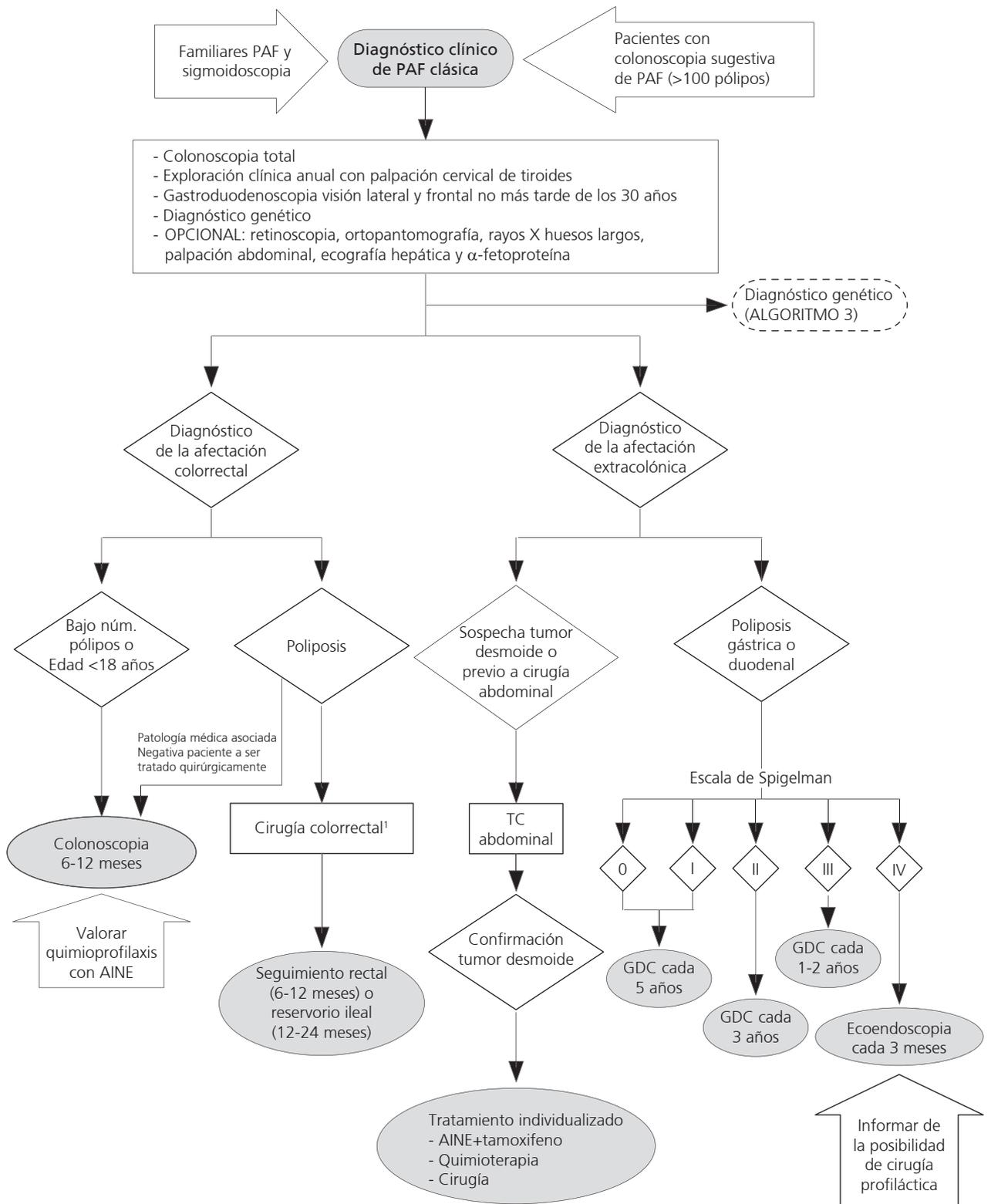
Los pacientes afectos de PAF y sus familiares deben ser remitidos a unidades especializadas en cáncer colorrectal hereditario para su registro y atención.

En la actualidad, la mayoría de pacientes con PAF son diagnosticados en el contexto de programas de cribado específicos debido a sus antecedentes familiares. No obstante, en el 30-40% de nuevos casos no existen antecedentes familiares de PAF.

Diagnóstico genético

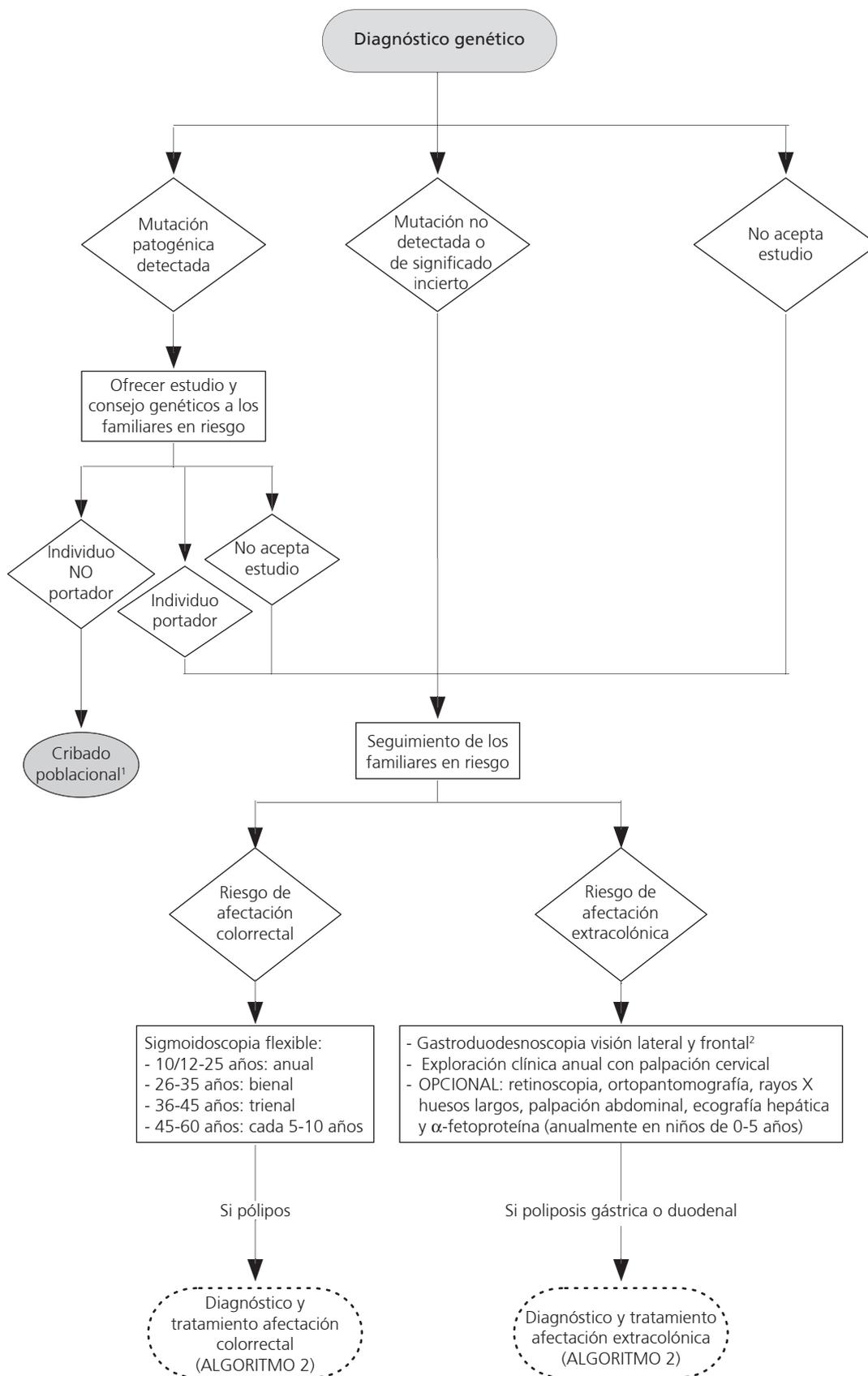
El gen *APC* fue identificado hace 10 años en la zona 5q21 delimitada por deleciones presentes en pacientes con PAF.

ALGORITMO 2. Diagnóstico y tratamiento de la poliposis adenomatosa familiar (PAF)



1 Colectomía total+anastomosis ileorectal; Proctocolectomía+reservorio ileal+anastomosis ileoanal; Proctocolectomía+ileostomía definitiva
AINE: antiinflamatorios no esteroídicos; GDC: gastroduodenoscopia; TC: tomografía computarizada

ALGORITMO 3. Diagnóstico genético y seguimiento de la poliposis adenomatosa familiar



1 Se recomienda una sigmoidoscopia a los 20-25 años dada la posibilidad de un falso negativo (<1%)

2 No más tarde de los 30 años

El diagnóstico genético se basa en el estudio molecular del caso índice. Para ello se pueden utilizar diferentes métodos de cribado molecular. Estas técnicas deberían cubrir la mayoría de la secuencia codificante del gen. En caso de ser el estudio negativo, se debería estudiar la presencia de grandes deleciones en el gen.

Indicaciones y utilidad clínica del estudio genético

1. Confirmación diagnóstica de PAF habiéndose realizado previamente el diagnóstico clínico de PAF o en presencia de antecedentes familiares de PAF.
2. Cribado molecular de PAF (diagnóstico presintomático).

Consejo genético

Se recomienda ofrecer el diagnóstico molecular en la adolescencia ya que es el momento de inicio de las rectosigmoidoscopias en los familiares en situación de riesgo. Si en una familia con mutación patogénica identificada no se detecta la mutación en un familiar en riesgo, se puede retirar del programa de cribado avisando de que este individuo tiene el riesgo de la población general de desarrollar cáncer colorrectal. Algunos grupos proponen, en estos casos, la práctica de sigmoidoscopias muy espaciadas.

Cribado

Se recomienda ofrecer a los familiares de riesgo (individuos portadores de mutaciones y familiares de primer grado de un afecto de PAF en el cual no ha sido posible identificar la mutación genética responsable de la enfermedad) un cribado de las manifestaciones colónicas y extracolónicas de la PAF.

Manifestaciones colónicas

Control endoscópico colónico regular que se inicie a los 10-12 años.

La periodicidad, siempre que no se evidencien pólipos, será: anual desde los 10-12 años hasta los 25 años; bienal desde los 26 años hasta los 35 años; trienal desde los 36 hasta los 45 años; y cada 5-10 años a partir de los 46 años de edad.

Manifestaciones extracolónicas

Un 40% de los pacientes con PAF presentan manifestaciones extracolónicas asociadas. Se recomienda iniciar la realización de endoscopias gastroduodenales no más tarde de los 30 años de

edad. La periodicidad de las mismas dependerá de los hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos (clasificación de Spigelman).

Clasificación de Spigelman modificada			
Variable	Puntuación		
	1 punto	2 puntos	3 puntos
Número de pólipos	1-4	5-20	>20
Tamaño de los pólipos, mm	1-4	5-10	>10
Histología	Tubular	Tubulovelloso	Velloso
Displasia	Bajo grado	-	Alto grado

Nota. Clasificación: Estadio 0, ausencia de pólipos; Estadio 1, 1-4 puntos; Estadio II, 5-6 puntos; Estadio III, 7-8 puntos; Estadio IV, 9-12 puntos

En los pacientes con PAF en los que se ha realizado la colectomía, los tumores desmoides constituyen la segunda causa de muerte tras el carcinoma periampular. Ante la sospecha de tumor desmoide se recomienda un cribado mediante TC abdominal y/o ecografía abdominal.

Otras neoplasias que pueden acontecer en el contexto de la PAF, aunque con menor frecuencia, son: carcinoma papilar de tiroides, carcinoma pancreático, hepatoblastoma y meduloblastomas del ángulo pontocerebeloso. El cribado específico no está justificado.

Se recomienda la exploración clínica anual incluyendo la palpación cervical.

Tratamiento

En estos momentos no existe un tratamiento de la PAF como tal. Lo que se lleva a cabo es un tratamiento de sus manifestaciones.

Afectación colónica

La cirugía debe llevarse a cabo cuando no puede garantizarse el control endoscópico de la afectación colorrectal, intentando retrasar la cirugía hasta la finalización de la pubertad si es posible. Existen tres técnicas quirúrgicas para tratar a estos enfermos: 1) la colectomía subtotal con anastomosis ileorectal; 2) la proctocolectomía con reservorio ileoanal; y 3) la proctocolectomía con ileostomía definitiva. Las dos primeras técnicas son las de elección. En los pacientes con PAF, se recomienda realizar un seguimiento endoscópico después de la colectomía mediante rectoscopia o reservorioscopia.

Afectaciones extracolónicas

El tratamiento de los pólipos gastroduodenales varía según su localización. Los fúndicos, una vez confirmado su carácter hiperplásico, no necesitan

tratamiento. Para los pólipos aislados la polipectomía endoscópica se recomienda como la mejor opción. Cuando la afectación duodenal es grave (pólipos múltiples, grandes, vellosos o con displasia grave -estadio IV de la clasificación de Spigelman-) el tratamiento recomendado es la duodenopancreatectomía cefálica con preservación de píloro y anastomosis pancreatogástrica.

Se recomienda como tratamiento de primera línea de los tumores desmoides asociados a PAF los AINE (antiinflamatorios no esteroídicos) en combi-

nación con tamoxifeno. El tratamiento quirúrgico debería limitarse a aquellos tumores desmoides que pueden causar complicaciones graves (obstrucción intestinal, isquemia intestinal, etc).

Quimioprevención

La administración de AINE (sulindac, celecoxib y probablemente otros) en la PAF únicamente está aceptada como terapia adyuvante a la cirugía en pacientes con pólipos residuales y nunca como alternativa a ésta.

Principales recomendaciones	Grado
Cribado	
▪ Ofrecer a los familiares de riesgo un cribado de las manifestaciones colónicas y extracolónicas	B
▪ El control endoscópico colónico debería ser regular e iniciarse a los 10-12 años	B
▪ El control endoscópico de la afectación dudodenal debería iniciarse no más tarde de los 30 año	B
Tratamiento	
<i>Afectación colónica</i>	
▪ Los pacientes con PAF deben ser tratados quirúrgicamente para evitar el desarrollo de cáncer colorrectal	C
▪ Hay que realizar un seguimiento endoscópico tras la colectomía mediante rectoscopia o reservorioscopia	B
<i>Afectaciones extracolónicas</i>	
▪ Cuando la afectación duodenal es grave se recomienda duodoneopancreatectomía cefálica con preservación de píloro y anastomosis pancreatogástrica	C
▪ El tratamiento quirúrgico de los tumores desmoides debería limitarse a aquellos casos de complicaciones graves para el paciente	C
Quimioprevención	
▪ La administración de AINE no está justificada en la prevención primaria de la PAF	A

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR ATENUADA

Constituye una variante de la PAF clásica, que se caracteriza en la mayoría de los casos por la presencia de numerosos pólipos, generalmente más de 20 y menos de 100, localizados preferentemente en el colon derecho, y con una edad de presentación del cáncer colorrectal aproximadamente 10 años más tardía que en la PAF clásica.

Los individuos con poliposis atenuada normalmente no tienen hipertrofia congénita del epitelio de la retina, pero pueden presentar adenomas duodenales, pólipos fúndicos gástricos y, raras veces, tumores desmoides.

Las estrategias preventivas van dirigidas a disminuir la incidencia de cáncer colorrectal y su mortalidad.

Recientemente, se ha descrito que hasta un 30% de las PAF atenuadas siguen un patrón de herencia autosómico recesivo, denominándose esta alteración poliposis asociada al gen *MYH*.

Diagnóstico clínico

Debe sospecharse cuando un individuo tiene 20 o más adenomas colorrectales o cuando tiene múltiples adenomas colorrectales y es familiar de primer grado de un paciente diagnosticado de PAF clásica o PAF atenuada. En estos pacientes se recomienda realizar una colonoscopia completa.

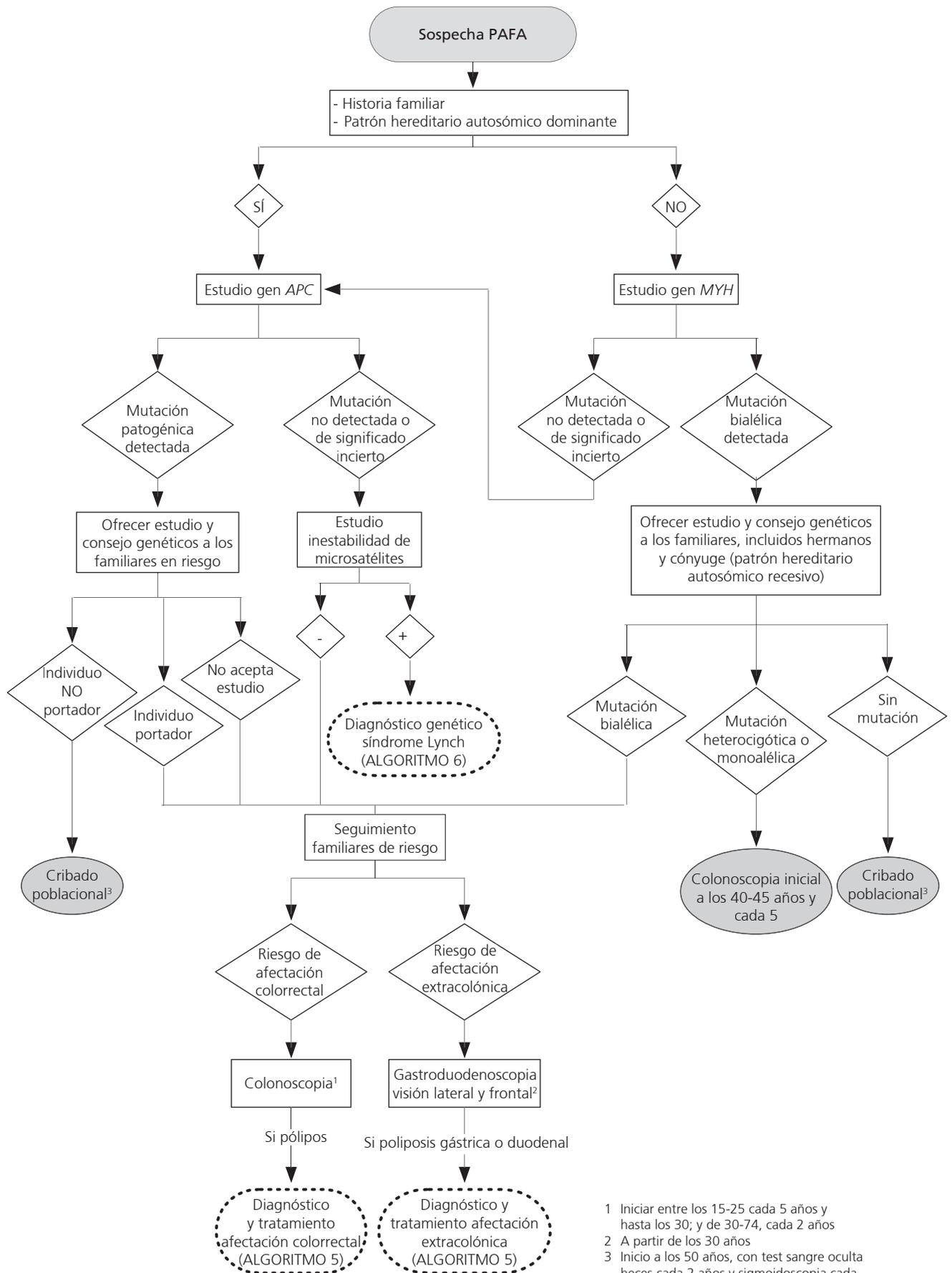
Las manifestaciones más frecuentes son los adenomas gástricos y duodenales.

Diagnóstico genético

El gen *MYH* causa la PAF a través de un patrón de herencia autosómica recesiva. No existe suficiente información para realizar una correlación genotipo-fenotipo en relación con las variantes del gen *MYH*.

Las mutaciones bialélicas en el gen *MYH* se han identificado sólo en familias diagnosticadas con PAF atenuada o PAF clásica, pudiendo explicar

ALGORITMO 4. Diagnóstico genético y seguimiento de la poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA)



1 Iniciar entre los 15-25 cada 5 años y hasta los 30; y de 30-74, cada 2 años

2 A partir de los 30 años

3 Inicio a los 50 años, con test sangre oculta heces cada 2 años y sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años

hasta una tercera parte de los pacientes con formas atenuadas de PAF.

Una vez realizado el diagnóstico de sospecha de PAF atenuada, hay que orientar el estudio genético basándose en si existe o no historia familiar de PAF atenuada con patrón de herencia autosómica dominante. En caso de que exista, se iniciará el estudio mediante el análisis del gen *APC* en línea germinal; y si no existe, se iniciará el estudio mediante el análisis del gen *MYH*.

Cribado

Manifestaciones colónicas

A los familiares en riesgo (individuos portadores de mutaciones y aquéllos pertenecientes a familias con PAF atenuada en las que no se ha identificado la mutación), se recomienda ofrecerles una colonoscopia completa a partir de los 15-25 años, en función de la edad de presentación de la enfermedad en los familiares afectados. La exploración deberá repetirse cada 5 años hasta llegar a los 30 años; a partir de este momento se recomienda una colonoscopia cada 2 años hasta los 74 años; y a partir

de esta edad, se individualizará cada caso según la patología asociada y el estado general.

Manifestaciones extracolónicas

Se recomienda realizar el mismo cribado que en la PAF clásica.

Tratamiento

No existe un tratamiento de la PAF atenuada, en la actualidad únicamente se tratan sus manifestaciones o se efectúa tratamiento profiláctico para evitar el desarrollo del cáncer.

Afectación colónica

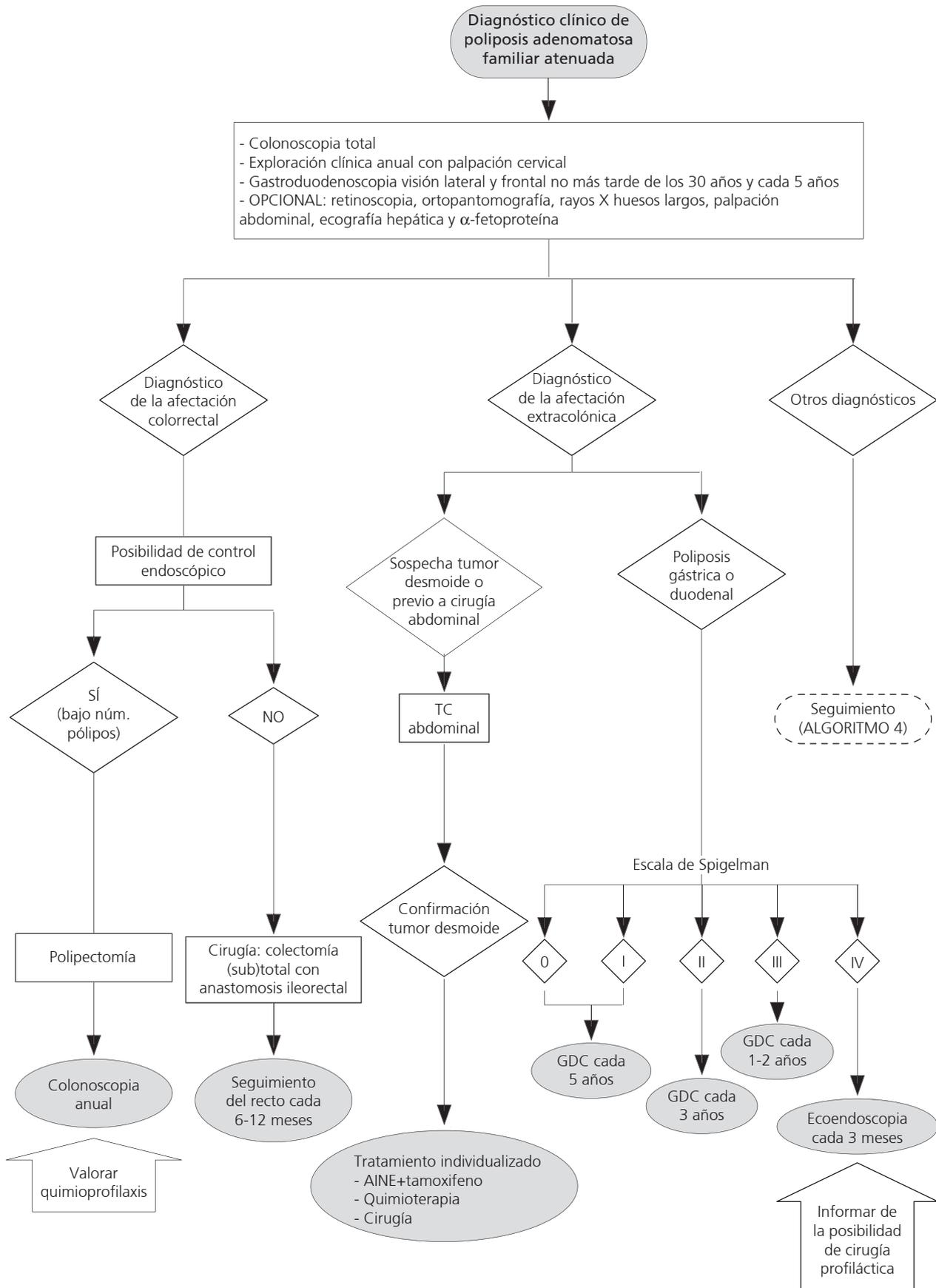
Se recomienda realizar colectomía profiláctica en aquellos casos con múltiples adenomas, en los que no puede asegurarse un control total mediante colonoscopia y polipeptomías. La técnica quirúrgica de elección en la PAF atenuada es la colectomía subtotal con anastomosis ileorectal.

Afectaciones extracolónicas

Se recomienda realizar el mismo tratamiento que en la PAF clásica.

Principales recomendaciones	Grado
Cribado	
▪ Ofrecer a los familiares de riesgo un cribado de las manifestaciones colónicas y extracolónicas	C
▪ El control endoscópico colónico debería ser regular e iniciarse a los 15-25 años y realizarse cada 5 años hasta los 30 años y posteriormente cada 2 años hasta los 74 años	C
▪ El control endoscópico de la afectación dudodenal debería iniciarse no más tarde de los 30 años	C
Tratamiento	
<i>Afectación colónica</i>	
▪ Los pacientes con PAF atenuada deberían ser tratados con colectomía profiláctica cuando no pueda asegurarse un control total mediante colonoscopia	C
▪ La técnica quirúrgica recomendada sería la colectomía subtotal con anastomosis ileorectal, siempre que pueda realizarse un seguimiento posterior con rectoscopias	C
<i>Afectaciones extracolónicas</i>	
▪ Cuando la afectación duodenal es grave se recomienda duodoneopancreatectomía cefálica con preservación de píloro y anastomosis pancreatogástrica	C
▪ El tratamiento quirúrgico de los tumores desmoides debería limitarse a aquellos casos de complicaciones graves para el paciente	C

ALGORITMO 5. Diagnóstico y tratamiento de la poliposis adenomatosa familiar atenuada



AINE: antiinflamatorios no esteroidicos
GDC: gastroduodenoscopia
TC: tomografía computarizada

SÍNDROME DE LYNCH

El síndrome de Lynch, también conocido como cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), es una enfermedad hereditaria con herencia autosómica dominante y corresponde a la predisposición genética a sufrir cáncer colorrectal más frecuente, así como otras manifestaciones extracolónicas como neoplasias de endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, tracto hepatobiliar, tracto urinario superior, cerebro y piel. Representa entre el 1-3% de los casos de cáncer colorrectal dependiendo de la población estudiada. En la población española se estima que representa el 2,5%.

El CCHNP está asociado a mutaciones germinales en genes implicados en la vía de reparación en el apareamiento del ADN.

Un individuo portador de mutación en uno de estos genes reparadores tiene un riesgo acumulado a lo largo de la vida de desarrollar un cáncer colorrectal del 80% aproximadamente, de un 60% para cáncer de endometrio, entre el 10-15% para los tumores de ovario o estómago y un riesgo superior a la población general para tumores de vías urinarias, intestino delgado, vía biliar y páncreas, y tumores sebáceos de la piel.

Diagnóstico clínico

En 1991, se publicaron los llamados criterios de Ámsterdam I, cuyo objetivo era conseguir unos criterios altamente específicos para la selección de familias con fines de investigación. En 1998 se propusieron unos nuevos criterios, denominados Ámsterdam tipo II.

Criterios clínicos de sospecha diagnóstica del cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP)

Criterios de Ámsterdam I/II

(tienen que cumplirse todos los criterios)

1. Mínimo tres individuos con cáncer colorrectal o tumor asociado al CCHNP (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal)
2. Uno de los familiares es de primer grado de los otros dos
3. Mínimo dos generaciones consecutivas afectas
4. Mínimo un caso diagnosticado antes de los 50 años
5. Exclusión del diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar
6. Confirmación de los diagnósticos con informes anatomopatológicos

Paralelamente, con el descubrimiento de la inestabilidad de microsatélites (IMS) y su alta frecuencia en el cáncer colorrectal asociado al CCHNP, se propusieron en 1997 los llamados criterios de Bethesda para la identificación de tumores candidatos a realizar el análisis de IMS.

Criterios de estudio de inestabilidad de microsatélites (IMS) en el cáncer colorrectal

Criterios de Bethesda revisados

(tiene que cumplirse alguno de los criterios)

Serán analizados por IMS los tumores de los individuos en las siguientes situaciones:

1. Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años
2. Presencia de cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico, o de cáncer colorrectal y un tumor^a asociado a CCHNP, independientemente de la edad
3. Cáncer colorrectal con histología^b de tumor de IMS-alta diagnosticado antes de los 60 años^c
4. Cáncer colorrectal y uno o más familiares de primer grado con un tumor asociado a CCHNP diagnosticado antes de los 50 años
5. Cáncer colorrectal y dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor asociado a CCHNP independientemente de la edad de diagnóstico

- a Tumores asociados a CCHNP: colorrectal, endometrial, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, tracto biliar, cerebral (normalmente glioblastoma, síndrome de Turcut), adenomas sebáceos y queratoacantomas (síndrome de Muir-Torre), y tumores del intestino delgado
- b Presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, reacción Crohn-like, diferenciación mucinosa/anillo de sello, o medular
- c No consenso sobre la inclusión de límite de edad en el criterio 3; los participantes votaron mantener edad inferior a 60 años en las guías

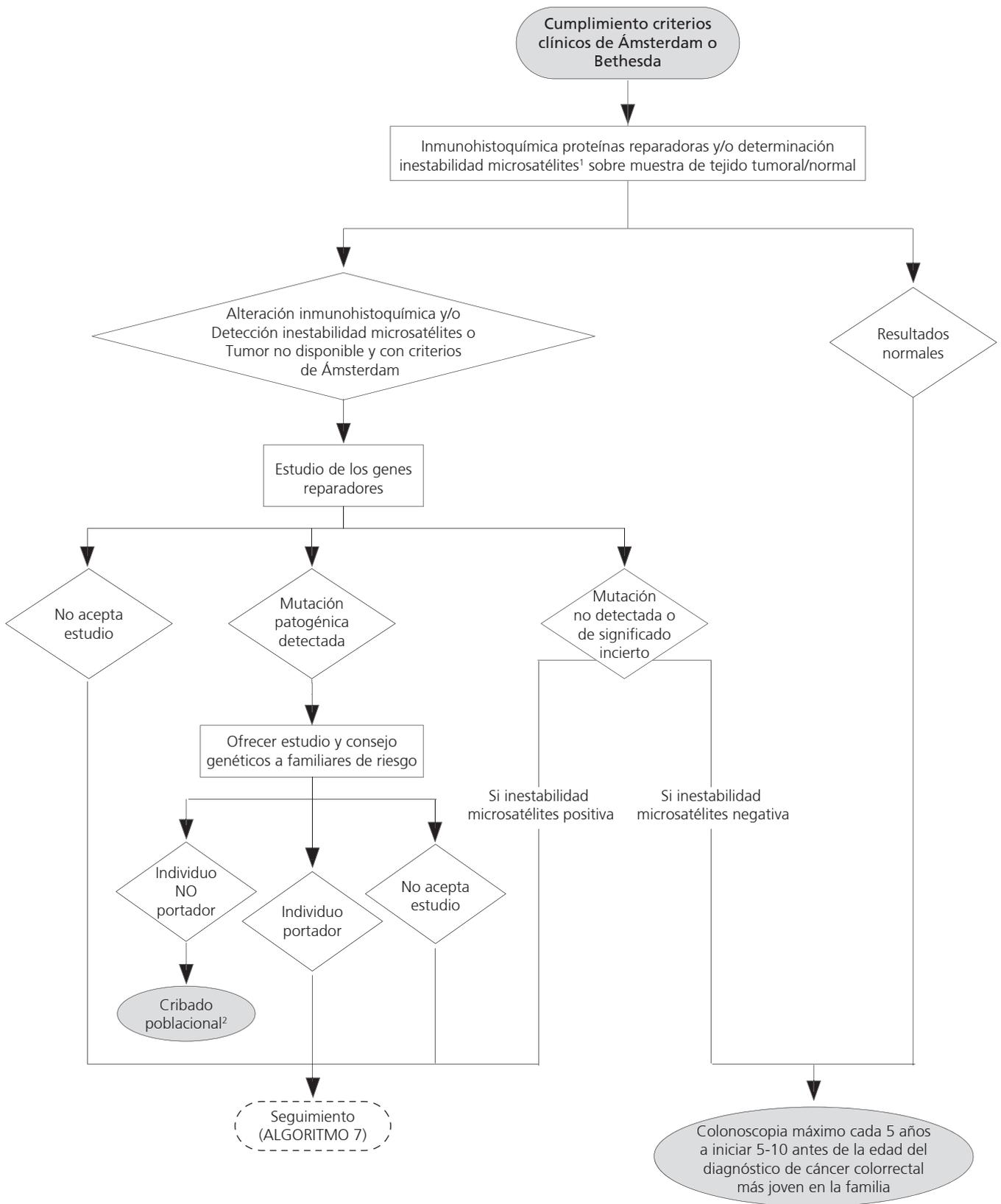
La sospecha clínica del CCHNP se basa en el cumplimiento de los criterios de Ámsterdam tipos I y II. Estos criterios son los más específicos para el diagnóstico clínico del CCHNP, pero su baja sensibilidad es una limitación para utilizarlos como única herramienta para identificar el CCHNP en la práctica clínica.

Estudios de cohorte recientes sugieren que las familias que cumplen criterios de Ámsterdam I pero en las que no existe defecto en los genes reparadores ni IMS, no comparten la misma incidencia de cáncer que familias con síndrome de Lynch y mutación identificada en uno de los genes reparadores. Recientemente, se ha sugerido que a las familias con estas características se las designe como "cáncer colorrectal familiar tipo X" (*Familial Colorectal Cancer Type X*), cuya base genética se desconoce, para diferenciarlo del síndrome de Lynch.

Diagnóstico genético

Debido a la elevada incidencia de cáncer colorrectal, es posible observar una agregación de tumores presumiblemente esporádicos en el seno de una determinada familia sin que ello signifique que se está ante una situación de CCHNP. Dado que no es factible efectuar el análisis genético a todos los enfermos afectados de cáncer colorrectal,

ALGORITMO 6. Diagnóstico genético del síndrome de Lynch



1 Realizar ambas pruebas en los casos siguientes:

- Familia con criterios de Amsterdam e inestabilidad de microsatélites negativa
- Cuando se ha realizado en primer lugar inmunohistoquímica y el resultado es normal, entonces hacer la detección de inestabilidad de microsatélites
- Cuando el resultado de la detección de inestabilidad de microsatélites o de la inmunohistoquímica no es concluyente

2 Inicio a los 50 años, con test sangre oculta heces cada 1 o 2 años y/o sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años

se recomienda hacer un precibado de los individuos tributarios de esta medida sobre la base de criterios clínicos de sospecha. Entre éstos, los criterios de Ámsterdam originales⁴⁴ o revisados⁴⁵ son muy específicos pero poco sensibles, habiéndose propuesto utilizar los criterios de Bethesda,⁵⁰ recientemente revisados.

La realización de IMS o la tinción por IHQ de las proteínas reparadoras es una estrategia efectiva para seleccionar los individuos candidatos a un estudio genético.

Detección de mutaciones germinales en ADN genómico

Actualmente, se puede optar por realizar la detección de reordenamientos genómicos en los genes reparadores previo al cribado de mutaciones puntuales debido a la relativa elevada frecuencia de estas alteraciones en familias con CCHNP y su sencillez técnica gracias a la disponibilidad de ensayos rápidos.

El cribado de mutaciones puntuales en los genes reparadores implicados se puede realizar mediante diversas técnicas dependiendo de las preferencias y disponibilidades del laboratorio.

Estrategia de estudio molecular

Dadas las limitaciones de la IHQ y la IMS se recomienda utilizar ambas de manera complementaria en la fase de cribado molecular del CCHNP.

En familias con criterios de Ámsterdam, en que la tasa de detección es más elevada, el primer paso podría ser el análisis por IHQ y, si ésta fuera normal, realizar luego el estudio de IMS para mayor confirmación. En pacientes con criterios de Bethesda, el primer paso sería el análisis de IMS seguido del análisis de IHQ de todos los tumores clasificados como de IMS alta.

La Asociación Americana de Gastroenterología apunta a que se puede valorar directamente realizar el estudio genético de *MLH1* y *MSH2* en los individuos que cumplen estos criterios, especialmente cuando no hay tumor disponible para realizar la IMS o la IHQ.

En familias en que se haya detectado la mutación genética causal, se recomienda ofrecer el estudio directo predictivo a los individuos de riesgo de la familia. Este estudio está indicado cuando existe la seguridad de que se trata de una mutación patogénica.

Cribado

El CCHNP y la PAF están asociados a genes de alta penetrancia, y las dos entidades juntas representan aproximadamente el 5% del cáncer colorrectal. La mayoría de casos restantes en que se observa agregación familiar (representa entre un 15-20% de todos los casos de cáncer colorrectal), pueden representar formas incompletas de CCHNP o bien son probablemente debidos a genes de baja penetrancia, y confieren un riesgo moderado de cáncer colorrectal. Diferentes organizaciones, como la *National Comprehensive Cancer Network*, recomiendan que en estos casos el cribado para el cáncer colorrectal se inicie a los 40 años o 10 años antes del diagnóstico más joven en la familia, con una periodicidad de cada 5-10 años.

Neoplasias colónicas

Se recomienda ofrecer el cribado con colonoscopia a los individuos de alto riesgo de CCHNP (portadores de mutación en los genes reparadores y familiares de primer grado de un afecto de cáncer en una familia con criterios clínicos de CCHNP en la que no ha sido posible identificar la mutación) a una edad más joven que la población general (a partir de los 20-25 años o 10 años antes de los casos más jóvenes de la familia) y con una mayor periodicidad (entre 1-2 años).

Neoplasias extracolónicas

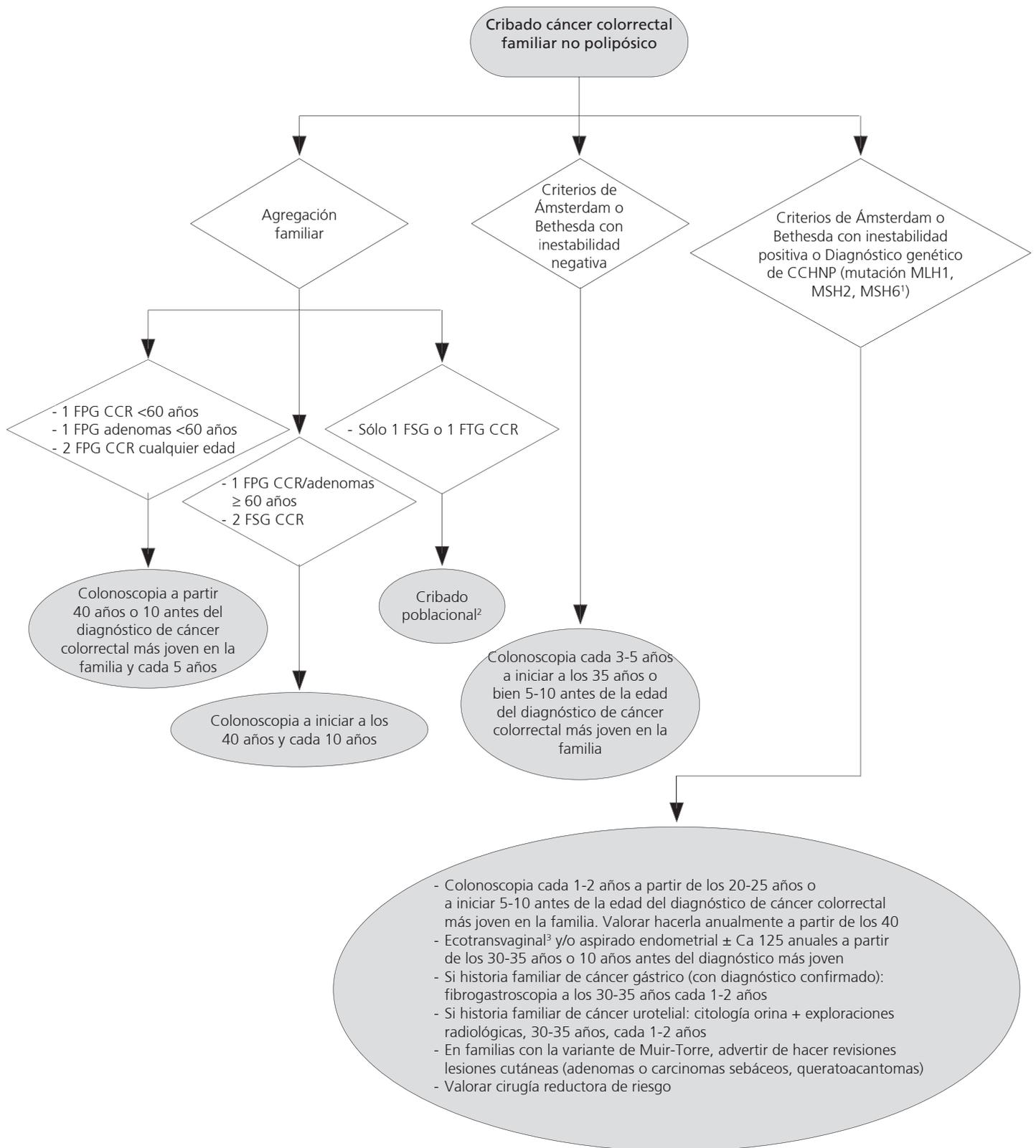
Las mujeres que pertenecen a familias con CCHNP y las portadoras de mutación en uno de los genes reparadores del ADN, tienen un riesgo acumulado a lo largo de la vida de desarrollar un cáncer endometrial del 25-50% y del 8-12% por cáncer de ovario, por lo que parece razonable recomendar un cribado específico.

Se recomienda iniciar a partir de los 30-35 años la ecografía transvaginal anual (en la primera fase del ciclo menstrual) y la exploración pelviana, siendo opcional el marcador Ca 125. No se ha demostrado la eficacia del cribado de otras neoplasias asociadas a este síndrome.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para el cáncer colorrectal diagnosticado en el contexto de este síndrome. Cuando se diagnostique un adenoma irreseccable por endoscopia, múltiples adenomas avanzados, o un adenocarcinoma colorrectal, se puede plantear la colectomía subtotal como alternativa a la colectomía parcial con colonoscopia anual.

ALGORITMO 7. Seguimiento del cáncer colorrectal familiar no polipósico



CCR: cáncer colorrectal; CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico;
 FPG: familiar de primer grado; FSG: familiar de segundo grado; FTG: familiar de tercer grado
 1 Actualmente no hay datos en nuestro país sobre la penetrancia de mutaciones en MSH6 para modificar el cribado en portadores de mutaciones a este gen
 2 Inicio a los 50 años, con test sangre oculta heces cada 1 o 2 años y/o sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años
 3 Recomendar ecografía transvaginal en la 1ª fase del ciclo menstrual

En mujeres portadoras de mutación que hayan finalizado su deseo reproductivo, o bien sean tributarias de tratamiento quirúrgico por otro motivo o pertenecen a familias con presencia de cáncer de endometrio u ovario, se puede plantear la posibilidad de la histerectomía y la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica como una opción a discutir. A los pacientes ya diagnosticados y tratados

quirúrgicamente de una neoplasia colorrectal, se recomienda hacer siempre un seguimiento anual con endoscopia del colon y/o recto remanentes.

Quimioprevención

Actualmente tendría que considerarse esta opción sólo en el contexto de ensayos clínicos.

Principales recomendaciones	Grado
Diagnóstico genético	
<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda realizar un precibado de los familiares de pacientes con cáncer colorrectal sobre la base de criterios de sospecha clínica (Ámsterdam, Bethesda) Si no hay IMS ni pérdida de expresión de ninguna proteína reparadora, no debería continuarse el estudio genético dada la baja probabilidad de identificar una mutación patogénica en los genes reparadores 	<p>B</p> <p>B</p>
Cribado	
<i>Neoplasias colónicas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> En portadores de mutaciones o en individuos con criterios clínicos de síndrome de Lynch sin mutación identificada, pero con IMS, el cribado debería iniciarse a los 20-25 años (o 10 años antes del caso más joven en la familia) y con una periodicidad entre 1-2 años 	C
<i>Neoplasias extracolónicas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Sin estar definido el método óptimo de cribado, en las mujeres se recomienda iniciar a partir de los 30-35 años ecografía transvaginal anual con o sin legrado uterino Se ha sugerido gastroscopia y citologías urinarias a partir de los 30-35 años (cada 1-2 años) si hay historia familiar de cáncer gástrico o de vías urinarias 	<p>C</p> <p>C</p>
Tratamiento	
<ul style="list-style-type: none"> Si se diagnostica un adenoma irreseccable, múltiples adenomas avanzados o un adenocarcinoma colorrectal, se puede plantear la colectomía (sub)total como alternativa a la colectomía parcial con colonoscopia anual En los pacientes diagnosticados y tratados quirúrgicamente de neoplasia colorrectal, se recomienda un seguimiento anual con endoscopia de colon y/o recto remanentes 	<p>C</p> <p>C</p>

CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIOS

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer en Cataluña, representando el 28% de todos los tumores. Las cifras de mayor prevalencia se encuentran en el grupo de edad de los 65 a los 79 años.

La presencia de historia familiar de cáncer de mama es un factor de riesgo importante y demostrado, pero hay que considerar que puede ser secundaria a factores ambientales y/o genéticos compartidos entre miembros de una misma familia. Estudios de cohorte han demostrado que tener un familiar de primer grado, sea madre o hermana, con cáncer de mama incrementa en 1,5-2 el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama. Este riesgo es superior si la edad de diagnóstico es inferior a los 50 años o si es un cáncer de mama bilateral.

Una historia familiar positiva de cáncer de mama no implica necesariamente la presencia de una mutación genética hereditaria de predisposición al cáncer de mama. Es pues importante destacar

que del total de casos de cáncer de mama, el 70% serán tumores esporádicos, el 15-20% corresponderán a casos de agregación familiar y sólo el 5-10% serán hereditarios.

El grupo de agregación familiar está formado por aquellas familias con diversos casos de cáncer de mama sin que sea evidente un patrón de herencia autosómica dominante; se considera que estos casos serán debidos a una predisposición genética más débil, todavía no bien definida, probablemente resultado de la interacción de múltiples genes de baja penetrancia junto con el efecto de factores ambientales. Las personas que pertenecen a este grupo presentan un incremento del riesgo de cáncer respecto a la población general.

Se denomina cáncer de mama y ovario hereditarios al desarrollado como consecuencia de mutaciones en línea germinal de genes de susceptibilidad a cáncer de alta penetrancia como el *BRCA1* y el *BRCA2*. También se han descrito otros genes de alta penetrancia para el cáncer de mama como

son: el gen *p53* (síndrome de Li-Fraumeni), el gen *PTEN* (síndrome de Cowden) y el gen *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers), entre otros.

La asociación de cáncer de mama y ovario en una misma familia es un factor de riesgo para identificar una mutación en los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

Según series anglosajonas, el riesgo acumulado de cáncer de mama a los 70 años es del 65% para portadores de mutación en *BRCA1* y del 45% en *BRCA2*; y en cuanto al cáncer de ovario se estima un riesgo acumulado a los 70 años del 39% para portadores de mutación en *BRCA1* y del 11% en *BRCA2*.

Durante el proceso de asesoramiento genético hay que diferenciar entre la estimación del riesgo de desarrollar cáncer de mama y la estimación del riesgo de ser portador de una mutación genética en los genes de alta penetrancia. Para ambas estimaciones se dispone de criterios clínicos y de diferentes modelos matemáticos que pueden respaldar la decisión de realizar un estudio genético.

Diagnóstico clínico

Historia familiar y personal

Para una correcta valoración del riesgo es fundamental una historia familiar completa.

Los criterios de derivación por parte de la atención primaria a una consulta de evaluación del riesgo de cáncer de mama y ovario hereditarios se exponen en la siguiente tabla.

Criterios de derivación (desde atención primaria) a una consulta de evaluación de riesgo de cáncer de mama/ovario en una unidad hospitalaria de cáncer familiar

- Dos o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la misma línea familiar
- Edad joven de diagnóstico de cáncer de mama (<50 años)
- Cáncer de mama y ovario en el mismo individuo
- Cáncer de mama en el varón
- Cáncer de mama bilateral (uno de los tumores diagnosticado <50 años)

Teniendo en cuenta los criterios clínicos, las familias pueden clasificarse en alto y moderado riesgo de cáncer de mama y ovario hereditarios.

Los criterios de selección de familias para estudio genético se adoptan por consenso e incluyen a las familias de alto riesgo de cáncer hereditario.

Familias de alto riesgo de cáncer de mama y ovario hereditarios

- Tres o más familiares de primer grado* afectos de cáncer de mama y/u ovario
- Dos casos entre familiares de primer/segundo grado*:
 - Dos casos de cáncer de ovario
 - Un caso de cáncer de mama y otro de cáncer de ovario
 - Un caso de cáncer de mama en varón y otro de cáncer de mama/ovario
 - Dos casos de cáncer de mama en menores de 50 años
 - Un caso de cáncer de mama bilateral y otro de cáncer de mama (uno menor de 50 años)
- Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años
- Cáncer de mama y ovario en una misma paciente
- Cáncer de mama bilateral diagnosticado antes de los 40 años

Individuos de riesgo moderado de cáncer hereditario

Familiares de primer grado de personas afectas de cáncer en familias con:

- Un caso de cáncer de mama entre 31 y 50 años
- Dos familiares de primer grado diagnosticadas de cáncer de mama a una edad entre los 51 y 59 años
- Un caso de cáncer de mama bilateral mayor de 40 años

* No considerar a los hombres al contabilizar el grado de parentesco

Diagnóstico genético

El *BRCA1* y el *BRCA2* son los genes conocidos más importantes en la susceptibilidad al cáncer de mama en familias y mujeres de alto riesgo. Ambos genes presentan una heterogeneidad alélica enorme.

Existen diversos estudios que evalúan la presencia de mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en familias españolas. La serie más grande publicada consta de más de 400 familias y 200 pacientes sin antecedentes familiares. El porcentaje más alto de mutaciones apareció en familias con 3 o más casos de cáncer de mama o cáncer de ovario, oscilando entre el 50-70%, según número de afectados. La proporción de mutaciones fue menor en familias con sólo cáncer de mama.

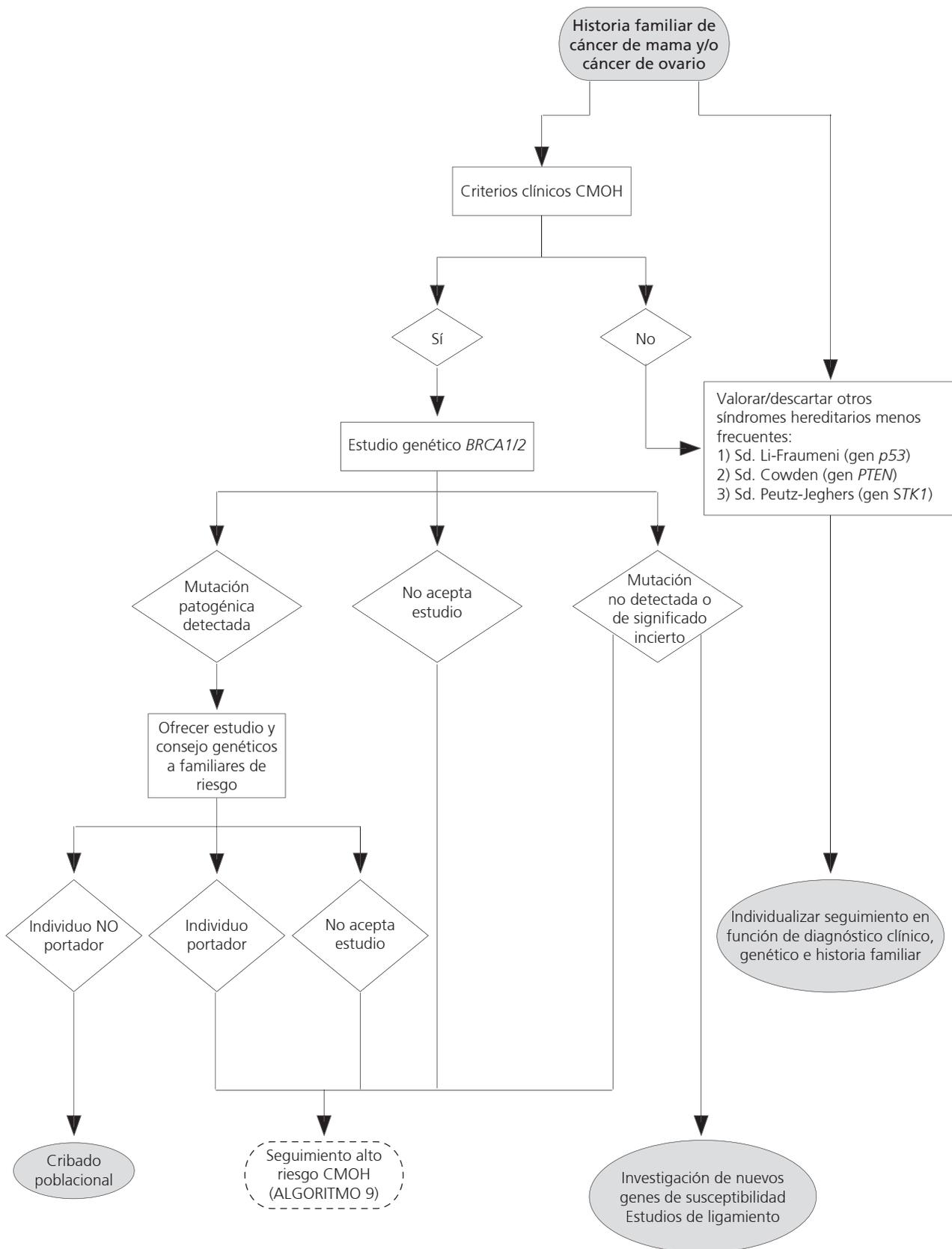
Existen evidencias de relación entre genotipo y fenotipo. No obstante, no todos los estudios confirman estas asociaciones.

Análisis molecular

El análisis molecular ha de comprender necesariamente el estudio de los dos genes, cubriendo la totalidad de la secuencia traducible del gen (exones) y las zonas intrónicas flanqueantes.

Es recomendable la secuenciación directa o el uso previo de tecnologías de cribado molecular con una alta capacidad de detección: DGGE (electro-

ALGORITMO 8. Diagnóstico genético del cáncer de mama y ovario hereditarios (CMOH)



foresis con gel con gradiente de desnaturalización), DHPLC (cromatografía líquida de alta resolución por ADN) o similares. En cualquier caso, todas las alteraciones detectadas deben confirmarse por secuenciación.

Cribado

Individuos de riesgo moderado

Son mujeres que presentan un riesgo acumulado a lo largo de la vida de desarrollar un cáncer de mama que oscila entre el 15-24%. Se recomienda añadir a la autoexploración y exploración clínica mamaria, la mamografía anual entre los 35 y 50 años y, a partir de los 50 años, adherirse al programa de cribado poblacional. La quimioprevención se puede ofrecer como una opción en el contexto de ensayos clínicos.

Individuos de alto riesgo

No está demostrado que las opciones para la prevención y el diagnóstico precoz en mujeres portadoras de mutación tengan un impacto en la mortalidad. Las posibles opciones se han de discutir con el individuo, informándole de los beneficios y limitaciones de cada una de las estrategias, procurando que la decisión final la tome el propio individuo.

Prevención

Dieta y estilo de vida

No hay suficiente evidencia para sugerir que la modificación de la dieta o estilo de vida pueda tener un impacto en el riesgo, pero a las mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama y extrapolando a partir de los datos de la población general, se les tendría que recomendar reducir las grasas en la dieta, evitar la obesidad, reducir el consumo de alcohol y hacer actividad física con regularidad.

Cirugías reductoras de riesgo

Salpingo-ooforectomía bilateral

En portadoras de mutación en uno de los genes *BRCA1* o *BRCA2* se recomienda plantear la cirugía profiláctica cuando la mujer haya finalizado su deseo gestacional.

Diversos estudios sugieren que la salpingo-ooforectomía puede reducir el riesgo de cáncer epitelial celómico en un 96% y el riesgo de cáncer de mama en un 50% en mujeres portadoras de mutación en los genes *BRCA*.

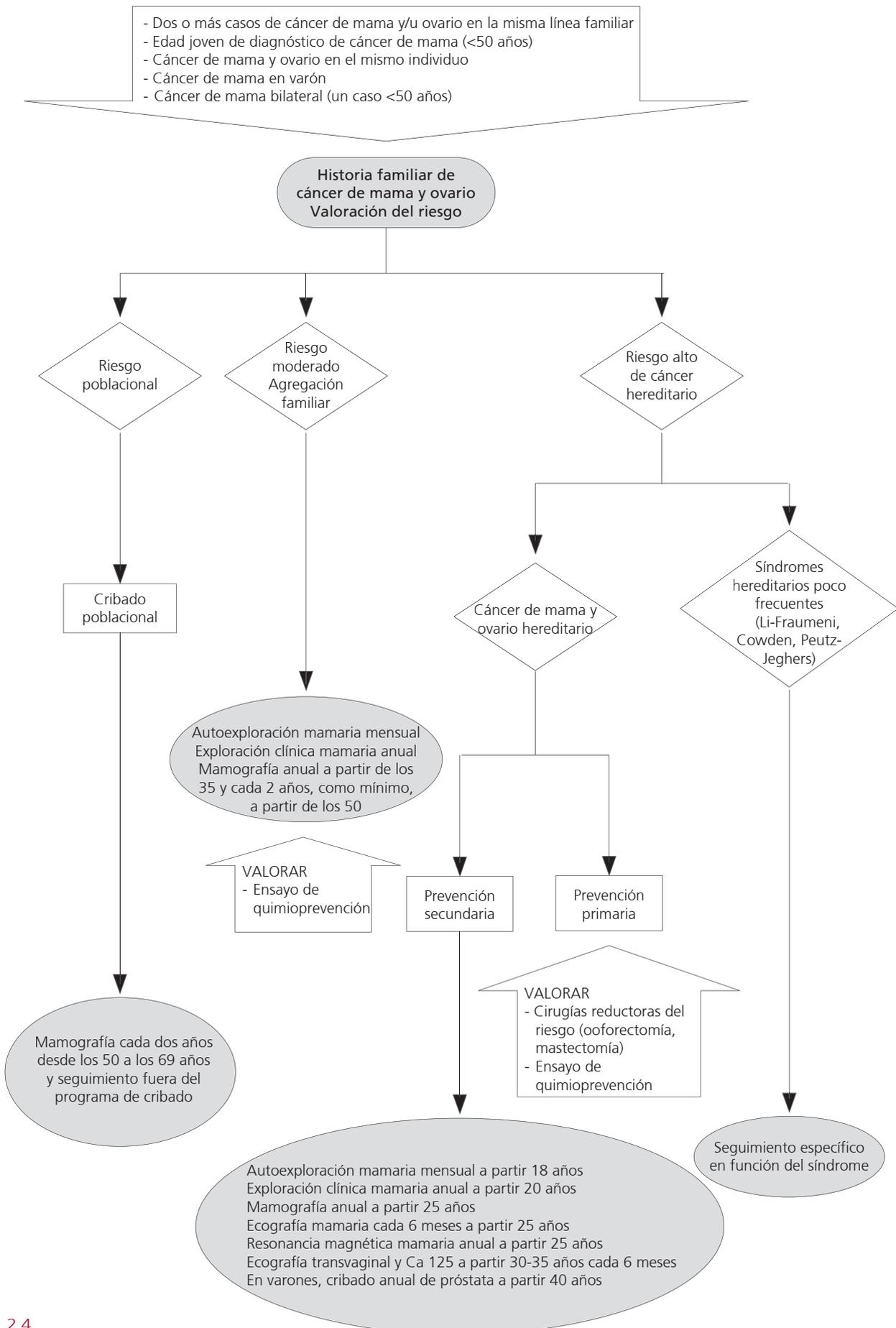
Debido al mayor riesgo que tienen las pacientes portadoras de mutación en los genes *BRCA* de

Opciones y recomendaciones para el seguimiento y prevención en portadores de mutación en los genes *BRCA1/2* y mujeres de alto riesgo para cáncer de mama hereditario (modificat de Pichert G. et al.)

Opción	Nivel de evidencia	Edad	Periodicidad
Seguimiento y cribado			
▪ Autoexploración mamaria ^a	IV	18 años	Mensual
▪ Exploración clínica mam ^b	IV	18 años	Semestral
▪ Mamografía ^c con/sin ecografía	III	25 años	Anual
▪ Resonancia magnética mamaria ^d	III	25 años	Anual
▪ Exploración pélvica			
▪ Eco transvaginal y Ca 125 ^e	IV	30-35 años	Semestral
▪ Colonoscopia ^f			
Ooforectomía profiláctica	III	> 35 años y finalizado deseo reproductivo	
Mastectomía profiláctica	III	?	
Quimioprevención	Bajo ensayo clínico aleatorizado		

- Si bien se discute su eficacia en la población general, se recomienda su práctica en mujeres de alto riesgo que presentan la neoplasia a edades jóvenes y en las que por la mayor densidad mamaria hay un 10-40% de cáncer de mama que no será evidente en la mamografía, por lo que se cree que la autoexploración mamaria puede tener un mayor valor diagnóstico y menos tasa de falsos positivos que en la población general.
- Permite detectar tumores palpables que no sean visibles por mamografía y ecografía, o cánceres de intervalo que se presentan entre el cribado regular. Puede ser útil como adyuvante en el cribado de mujeres jóvenes de alto riesgo para cáncer de mama en las cuales se tienen dudas acerca de la sensibilidad de la mamografía.
- Se recomienda iniciar el cribado anual entre los 25-30 años de edad. En mujeres jóvenes con una mayor densidad mamaria, la ecografía puede ayudar al seguimiento. Es muy importante focalizar los esfuerzos en el seguimiento de las pacientes portadoras de la mutación. Los estudios publicados reportan, tras un seguimiento de 2-3 años, una tasa de detección de cáncer de mama invasivo del 7%, de los cuales entre un 44 a un 50% son cáncer de intervalo.
- La alta tasa de cáncer de intervalo en estas mujeres está asociada a la edad joven en que se indica el cribado y a los factores biológicos más agresivos asociados a tumores portadores de mutación en la línea germinal en los genes *BRCA*. Considerando esto, hay que intentar optimizar el seguimiento de estas pacientes. Una opción sería añadir nuevas modalidades de diagnóstico por imagen de mayor sensibilidad que la mamografía como la resonancia magnética y realizada de forma alternativa que ha mostrado tener una mayor sensibilidad que la mamografía en portadoras de mutación en los genes *BRCA* y en mujeres jóvenes con mamas densas.
- Estas pruebas realizadas anualmente no han demostrado ser eficaces en la detección precoz del cáncer de ovario familiar. Conociendo sus limitaciones y el alto riesgo de falsos positivos, especialmente en mujeres premenopáusicas, se pueden plantear como opción en caso de rechazar la ooforectomía profiláctica en portadoras. A las mujeres portadoras de mutación en los genes *BRCA1/2* se les recomienda la ecografía transvaginal y el marcador Ca 125 cada 6-12 meses, iniciando el cribado a los 30-35 años.
- Se ha referido un mayor riesgo de cáncer de colon en portadores de mutación en los genes *BRCA*. Sin embargo no hay una certeza y se desconoce la magnitud del riesgo. Hay autores que recomiendan añadir al cribado de estos individuos la colonoscopia a iniciar entre los 40-50 años y cada 3-5 años. Estas dos últimas recomendaciones son discutibles dado que estudios más recientes no demuestran asociación entre mutaciones en el gen *BRCA1* y el riesgo de cáncer colorrectal y de próstata.

ALGORITMO 9. Seguimiento del cáncer de mama y ovario familiar y hereditario



desarrollar un cáncer tubárico, es importante que se incluya una exéresis de las trompas.

Hay que comunicar y advertir a la mujer de que persiste el riesgo de carcinoma primario de peritoneo a pesar de la ooforectomía bilateral profiláctica, con unas tasas de incidencia entre el 2% y el 11%, por lo que se recomienda realizar un seguimiento indefinido.

En la relación beneficios/riesgos de la ooforectomía hay que considerar los que acompañan a la sintomatología (precoz) menopáusica junto con el riesgo cardiovascular y la osteoporosis. El uso de tratamiento hormonal sustitutivo (THS) para el manejo de los síntomas asociados a la menopausia prematura quirúrgica en mujeres portadoras de mutación en *BRCA* es un tema controvertido.

Mastectomía bilateral profiláctica

La decisión de la indicación y de cuándo se tendría que indicar una mastectomía bilateral reductora de riesgo en el cáncer de mama hereditario es muy compleja. Si una mujer, después del asesoramiento genético, opta por la mastectomía profiláctica, es fundamental ofrecer una técnica lo más efectiva posible. La gran mayoría de expertos recomiendan la mastectomía total con conservación de piel.

Se considera que la mastectomía bilateral reductora de riesgo disminuye de manera significativa (90%), pero no elimina, el riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación, por tanto es necesario un seguimiento clínico a largo plazo de estas pacientes.

La mastectomía profiláctica reduce el riesgo pero no lo elimina completamente. Se trata, por otra parte, de un procedimiento irreversible con una morbilidad quirúrgica asociada. Comporta también implicaciones psicológicas que la reconstrucción quirúrgica puede reducir. Una cirugía profiláctica no es una decisión urgente. Es preciso que sea fruto de una información exhaustiva por parte de los profesionales implicados y de la reflexión de la mujer.

La mastectomía profiláctica no debe presentarse como una recomendación, sino como una opción para la prevención.

Tratamiento

Tratamiento conservador del cáncer de mama en portadoras

Se considera que el tratamiento conservador del cáncer de mama es una opción razonable y apropiada en mujeres portadoras de mutación a los genes *BRCA1* o *BRCA2*.

Quimioprevención

Cáncer de mama

Es preciso tener en cuenta que hay estudios que han demostrado que el tamoxifeno, la ooforectomía profiláctica o ambos pueden reducir de manera significativa el riesgo de una segunda neoplasia de mama.

Mientras que el tamoxifeno fue aprobado por la *Food and Drug Administration* para la prevención

Principales recomendaciones	Grado
Diagnóstico clínico	
<ul style="list-style-type: none"> Debe realizarse una historia familiar completa ya que ésta orienta sobre la derivación a una consulta de evaluación de riesgo de cáncer de mama/ovario hereditarios que permite seleccionar a las familias según sean de riesgo alto, moderado o equivalente al poblacional. El estudio genético se recomendará en los individuos de familias de alto riesgo 	C
Diagnóstico genético	
Cribado	
<ul style="list-style-type: none"> En pacientes de riesgo moderado se recomienda añadir, a la autoexploración y exploración clínica mamaria, la mamografía anual a partir de los 35 años En pacientes de alto riesgo, sin que las intervenciones preventivas hayan demostrado tener un impacto en la mortalidad, se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> Autoexploración mamaria mensual a partir de los 18 años Exploración clínica mamaria semestral a partir de los 18 años Mamografía con/sin ecografía anual a partir de los 25 años, que puede alternarse su periodicidad con la resonancia magnética, especialmente en mujeres jóvenes y con mamas densas Ecografía transvaginal y Ca 125 semestral a partir de los 30-35 años 	c*
Cirugía reductora de riesgo	
<ul style="list-style-type: none"> Ooforectomía profiláctica una vez finalizado el deseo reproductivo en portadoras de mutación en uno de los genes <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> Mastectomía profiláctica de tipo total con conservación de piel reduce el riesgo de manera significativa aunque no lo elimina. Considerarse una opción en la prevención, pero no propiamente una recomendación 	B

* Objeto de amplia discusión entre el grupo elaborador de la guía, siendo la opinión mayoritaria de apoyo a la recomendación

del cáncer de mama, en Europa aún no se recomienda como agente quimiopreventivo.

Actualmente, la quimioprevención debería considerarse en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados.

Cáncer de ovario

Hay estudios que sugieren un efecto protector del riesgo de aparición de cáncer de ovario en portadoras de mutación asociado al uso de los anticonceptivos orales.

EVALUACIÓN PSICOLÓGICA DE LOS PACIENTES Y FAMILIARES

El cáncer hereditario se diferencia del cáncer esporádico, principalmente, en que aparece a edad joven. Conocer la situación de riesgo de cáncer de un familiar, en el caso de que los resultados del test genético sean positivos, da opción a la persona a realizar medidas preventivas o de seguimiento o, por el contrario, si el resultado ha sido negativo, reducir los niveles de ansiedad debida al riesgo de cáncer.

Sin embargo, no se deben olvidar las consecuencias no sólo psicológicas sino también éticas, sociales y legales que conlleva el estudio genético.

Las unidades de consejo genético proveen a la persona de una estimación de riesgo personal o familiar, ejercen una labor educativa, facilitan la prueba o test genético, ofrecen una labor de *counselling* pre- y postest, dan recomendaciones en el manejo de riesgo de desarrollar la enfermedad ajustada a las necesidades del paciente y ofrecen al paciente apoyo psicológico cuando es necesario.

Una vez que se ha informado del riesgo de desarrollar la enfermedad, se han de comunicar las medidas de seguimiento y profilácticas de que se dispone. La presencia de ansiedad, la sobreestimación de riesgo de desarrollar la enfermedad asociada a estos estados de ansiedad y la no percepción de control sobre su propia salud, puede llegar a afectar la adherencia a las medidas de seguimiento ofrecidas por el profesional.

Aunque son escasos los estudios que muestran la efectividad de una intervención psicológica, a parte del beneficio emocional que el proceso de consejo genético en sí mismo conlleva para el paciente, se señala que una intervención psicoterapéutica individual o grupal reduce los niveles de ansiedad, las preocupaciones por desarrollar cáncer, los síntomas depresivos y la afectación por las pérdidas afectivas previas o duelos. Este tipo de intervención psicológica incluye técnicas cognitivo-conductuales, interpersonales, terapia familiar y terapia existencial para manejar temas como la incertidumbre, la mortalidad y la identidad

Hay que derivar a una unidad de psicooncología a los pacientes que presenten la sintomatología siguiente:

- Sintomatología ansiosa o depresiva según criterio clínico del equipo asistencial.
- Antecedentes psiquiátricos.
- Pensamientos intrusivos y recurrentes en relación con el riesgo de desarrollar la enfermedad.
- Rasgos hipocondríacos y cancerofobia.
- Sentimientos de culpa por parte del familiar portador de la mutación.
- Familiares con perfil de riesgo psicológico: joven, con hijos pequeños, parejas que contemplan la posibilidad de tener hijos, muertes recientes de familiares por cáncer y familiares de primer grado.
- Problemas de relación de pareja y cohesión/clima familiar

Figura. Evaluación psicológica y seguimiento de pacientes candidatos a estudio genético

Sesión 1: Consejo genético y evaluación de riesgo (preestudio genético) (Intervalo de 2-3 semanas)

Sesión 2: Evaluación psicológica preestudio genético

Casos a evaluar:

- Pacientes que van a realizar el estudio genético
- En casos de presencia de trastorno psicológico o psiquiátrico valorar la idoneidad de seguir con el estudio genético (Intervalo de 2-3 semanas)

Sesión 3: Toma de decisión-Muestra de sangre-Estudio genético (Intervalo: análisis de la mutación-reunión del equipo)

Sesión 4: Información de los resultados del estudio genético

Sesión 5: Seguimiento: Evaluación psicológica tras los resultados del estudio genético (1 mes y 1 año)

Casos de evaluación y seguimiento:

- Casos positivos
- Casos indeterminados
- Casos que optan por una cirugía de reducción de riesgo

Se recomienda que las personas candidatas a estudio genético sean evaluadas psicológicamente de manera previa a recibir los resultados del estudio genético (sesión 2). Asimismo, aquellas personas cuyos resultados hayan sido positivos para

una mutación, indeterminados o que opten por la cirugía profiláctica o de reducción de riesgo, deben ser evaluadas al mes y al año (sesión 5) de haber recibido los resultados (ver Figura).

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Marco normativo

- **Marco internacional.** La UNESCO promulgó en 1998 la Declaración Universal sobre el Genoma y Derechos Humanos que prohibía la discriminación por razones genéticas y establecía la obligación de proteger la confidencialidad de los datos genéticos asociados a un individuo identificable. La misma UNESCO ha promulgado recientemente la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos donde se trata la recogida, el tratamiento, la utilización y la conservación de los datos genéticos y proteómicos humanos.
- **Marco europeo.** Se prohíbe la discriminación por razones genéticas y se establece que el acceso a esta información y su uso (médico o de investigación) precisa siempre del consentimiento del individuo. Se contemplan estas premisas en la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea y, sobre todo, en el Convenio de Oviedo sobre Derechos Humanos y Biomedicina, integrado en el ordenamiento jurídico español en el año 2000. En el año 2004 la Comisión Europea ha presentado las 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos.
- **Marco estatal y catalán.** El asesoramiento genético se contempla dentro del catálogo de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud. Referencias indirectas aparecen también en la Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida y en la Ley de Utilización de Embriones, Fetos y Tejidos. La Ley de Protección de Datos da amplia cobertura jurídica a la protección de los datos genéticos identificables. Los derechos a la información y a la regulación del proceso de consentimiento informado tienen referencia en la Ley General de Sanidad. El Comité de Bioética de Cataluña ha elaborado un Informe sobre los Problemas Éticos en el Almacenamiento y Utilización de Muestras Biológicas.

Los principios de bioética en el consejo genético

Principio de autonomía

El acceso al consejo genético debe ser libre y no impuesto. Las decisiones que tome el individuo tienen que ser lo más autónomas posible, implicando que el asesoramiento no ha de ser directivo y que el proceso de información ha de ser comprensible y adecuado. El principio de autonomía se tiene que aplicar tanto al individuo como al resto de miembros de la familia, evitando actitudes de coacción por parte de los profesionales del consejo genético y por parte de los propios miembros de la familia. Para facilitar el respeto al derecho a decidir hacer o no hacer un estudio dentro de una familia, es conveniente fomentar la participación de los diferentes miembros en la toma de decisiones.

Principio de no maleficencia

Debe estar presente en el transcurso del asesoramiento genético. Sin embargo, si este asesoramiento se hace de forma correcta, se minimiza la

posibilidad de que se generen daños como los psicológicos o desequilibrios en las relaciones familiares. De todas formas, en el asesoramiento genético en cáncer es importante recomendar siempre una evaluación psicológica antes de hacer la prueba y que sea el individuo quien pondere los riesgos y beneficios. Una evaluación psicológica adecuada o simplemente una dedicación suficiente a las visitas pretest pueden permitir identificar circunstancias desfavorables a la realización del estudio. Un ejemplo de esta situación es la realización de pruebas en menores de edad. En cánceres de aparición en la edad adulta (mama, colon), se recomienda no realizar el estudio hasta que no se llegue a la edad en la cual el estudio puede orientar a iniciar o no determinadas medidas preventivas.

Principio de beneficencia

En las relaciones sanitarias, y el asesoramiento genético en cáncer lo es, la idea de qué es el bien o qué es bueno para el individuo no tiene que estar tanto en manos del profesional como del

propio individuo una vez que haya recibido una información comprensible y adecuada. En el asesoramiento genético en cáncer, el profesional no debe dejarse llevar por el principio de beneficencia, que tiene que quedar supeditado al de autonomía y al de no maleficencia. En casos muy individualizados y situaciones clínicas muy concretas, la actitud hacia priorizar el principio de beneficencia puede ser necesaria, pero siempre en el marco de un asesoramiento genético adecuado.

Principio de justicia

Una vez aceptado el asesoramiento genético en cáncer como una prestación sanitaria más (tanto en el ámbito del Estado español, como también en las recomendaciones de la Comisión Europea), se tiene que intentar que no se produzcan desigualdades sociales y territoriales en el acceso a estos servicios. Dentro del concepto de justicia se pueden englobar también aquellas consecuencias que podría tener el acceso de la información genética de un individuo a terceros. Tanto las dos declaraciones de la UNESCO como el Convenio de Oviedo prohíben la discriminación por razones genéticas, tanto en los aspectos sociales, como en los laborales, seguros, etc.

Conflictos éticos y legales con la confidencialidad y el derecho a la intimidad

Los principales conflictos éticos y legales que pueden surgir en el proceso de asesoramiento genético están relacionados con:

- Protección de la confidencialidad.
- Derecho a no saber.
- Información a terceros.
- Estudios genéticos en menores de edad.
- Utilización de la información genética y toma de decisiones en reproducción.
- Gestión de las muestras biológicas.

Los profesionales del asesoramiento genético tienen que conocer estas situaciones. La previsión y la discusión de estas situaciones en el proceso de asesoramiento pre- y postest minimiza los conflictos y sus consecuencias.

Consejo genético y consentimiento informado para estudio genético

Propuesta de elementos a incluir en el proceso de consentimiento informado

- Haberse obtenido en el contexto de un proceso de asesoramiento genético en un ámbito médico y por profesionales con formación específica.

- El asesoramiento tiene que ser no directivo y se debe hacer con una dedicación de tiempo adecuada y en espacios adecuados.
- Prever y comentar los posibles problemas éticos, legales y sociales antes de realizar la prueba.
- El recurso a este servicio asistencial debe ser libre y no impuesto, a pesar de que se debe tener presente el derecho a ser informado de la disponibilidad del servicio.
- En todo momento se debe respetar el derecho a no saber.
- Fomentar la participación de la familia y el abordaje compartido en la toma de decisiones. Pero ha de ser prioritario el respeto a las decisiones autónomas de la persona que se somete al estudio genético.
- La estructura asistencial y la gestión de las muestras tiene que asegurar una correcta preservación de la intimidad del individuo y de sus familiares, y debe tener las medidas de protección de la confidencialidad de los datos que se obtengan.
- El consentimiento debe ser libre y voluntario, y por escrito.
- El individuo al que se le realiza el estudio debe tener copia de la hoja de información y de la del consentimiento.

Los elementos que se tienen que discutir verbalmente y que también se tendrían que reflejar entre la hoja de información y la de consentimiento, son los siguientes:

- Nombre del facultativo y/o investigador responsable y manera de ponerse en contacto con él.
- La finalidad con la que se toma la muestra, especificando que es para un análisis del ADN y para qué condición o enfermedad se quiere hacer el análisis.
- La información que se espera obtener y los beneficios esperados para el individuo o la sociedad.
- Los posibles resultados del estudio genético y sus implicaciones, aportándose información en caso de resultado positivo, negativo o indeterminado.
- Especificar si es para diagnóstico o sólo de investigación. Si es para diagnóstico, es preciso añadir si la muestra quedará almacenada en un banco de ADN o muestras biológicas.
- Información sobre los usos de la muestra y de los datos obtenidos, garantizando el cumplimiento de las finalidades para las que se da la muestra.
- Sistemas de protección de los datos personales y asociados que se utilizarán (codificación, doble codificación) y si se anonimizarán (en algunos casos de investigación).
- Posibilidad de solicitar información sobre los resultados en curso del estudio diagnóstico o de la investigación.
- El derecho a que la muestra sea eliminada o anonimizada, y a retirar el consentimiento sin detrimento de su asistencia.
- Derecho a no autorizar otros estudios no relacionados con la finalidad que se propone y que, si se da el caso de plantear nuevos estudios, se informará y/o se pedirá la aprobación del comité de ética de la institución.

- Mecanismos de protección de la confidencialidad que se utilizan.
- Descripción de las implicaciones para los familiares de los datos que se obtengan.
- Solicitud de autorización para comunicación de resultados a parientes consanguíneos o de hecho, los cuales puedan tener interés en los datos obtenidos en el caso de que el paciente no pueda recoger los resultados.
- En caso de estudios genéticos sólo enfocados a la investigación, solicitar si el paciente quiere o no ser

informado de los resultados y que, en todo caso, la decisión es revisable por parte de quien otorga el consentimiento.

- Identificar las instalaciones o institución donde se realizará el estudio y en las que se almacenará la muestra.
- Recordar que el comité de ética de la institución velará por el cumplimiento de sus derechos y del uso que se haga de las muestras o de los datos.
- Para los estudios de investigación hay que recordar que no existen beneficios económicos para el paciente.

ASPECTOS ORGANIZATIVOS

La atención asistencial en el cáncer familiar y hereditario tendría que estar estructurada en tres niveles de atención sanitaria: las unidades de referencia especializadas en cáncer hereditario, denominadas habitualmente unidades de consejo genético en cáncer; las unidades hospitalarias de cáncer familiar y la atención primaria.

El eje vertebrador tiene que estar constituido por los puntos siguientes:

- Definir los criterios de actuación según nivel asistencial.
- Disponer de guías de práctica clínica y protocolos más específicos de actuación comunes y consensuados.
- Garantizar la continuidad asistencial.
- Definir unos indicadores de calidad para la evaluación de los resultados asistenciales y los resultados organizativos.

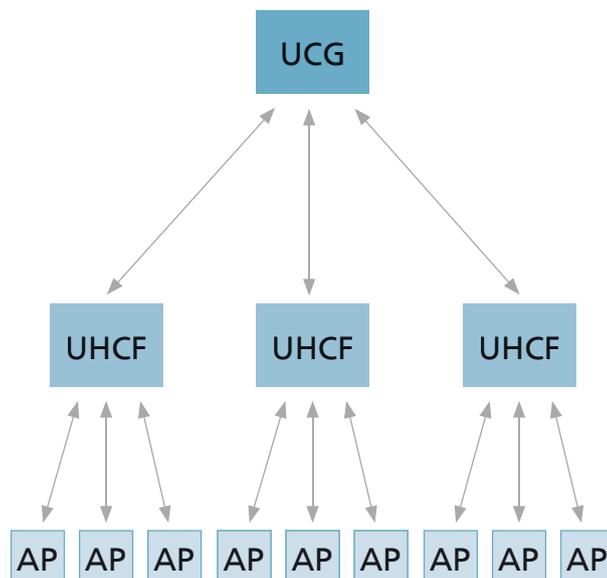
Unidad de referencia especializada en cáncer hereditario

Son unidades especializadas para la atención principalmente de pacientes de alto riesgo de síndromes hereditarios de cáncer (incluidos los poco frecuentes y de manejo complejo), donde se realiza la actividad de consejo genético. Han de dar cobertura a un amplio territorio de población, y actúan como unidad de referencia para la atención primaria y especializada.

Unidad hospitalaria de cáncer familiar

Así como la atención primaria ha de ser el punto de referencia para la información sobre el cáncer hereditario y la atención a los individuos de bajo riesgo, los hospitales, especialmente aquéllos que diagnostican y tratan a pacientes con cáncer, han de ser el punto de referencia para la detección de

Niveles asistenciales en cáncer hereditario y sus funciones



UNIDAD DE CONSEJO GENÉTICO (UCG)

- Consejo genético a individuos con sospecha de predisposición hereditaria al cáncer
- Atención a pacientes de alto riesgo y síndromes de cáncer familiar poco frecuentes
- Monitorización y evaluación de resultados
- Formación a otros profesionales
- Elaboración de protocolos de actuación, comunes y consensuados con los otros ámbitos asistenciales, para los profesionales
- Elaboración de folletos informativos dirigidos a pacientes y familiares así como a población general
- Definición de criterios y circuitos de derivación

UNIDAD HOSPITALARIA DE CÁNCER FAMILIAR (UHCF)

- Detección y estimación de riesgo de pacientes con sospecha de cáncer hereditario o agregación familiar
- Derivación de pacientes de alto riesgo a las unidades de consejo genético
- Atención a individuos y familiares de riesgo moderado
- Participación en la realización de protocolos de actuación para profesionales y de folletos informativos dirigidos a pacientes

ATENCIÓN PRIMARIA (AP)

- Información a población general sobre cuestiones generales sobre el cáncer hereditario
- Detección de pacientes con riesgo superior al poblacional y su derivación al nivel asistencial correspondiente
- Seguimiento de individuos de bajo riesgo
- Participación en la realización de protocolos de actuación para profesionales y de folletos informativos dirigidos a pacientes

pacientes con riesgo de cáncer hereditario y han de poder ofrecer información y atención a individuos y familiares de riesgo moderado.

La atención primaria

La atención primaria constituye la puerta de entrada de la población al sistema sanitario. Así, la mayoría de individuos ante la inquietud de saber si presentan una predisposición hereditaria al cáncer, consultan inicialmente a los profesionales de su centro de salud.

La historia clínica del paciente de atención primaria recogerá la información sobre los antecedentes personales y familiares de cáncer (como mínimo de primer y segundo grado) para así facilitar la valoración del riesgo y la atención del paciente en el nivel asistencial más adecuado.

NIVELES DE EVIDENCIA

Nivel	Tipo de evidencia científica
Ia	La evidencia científica proviene de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Ib	La evidencia científica proviene como mínimo de un ensayo clínico aleatorizado
IIa	La evidencia científica proviene de un estudio prospectivo comparativo, bien diseñado sin aleatorización
IIb	La evidencia científica proviene como mínimo de un estudio cuasiexperimental bien diseñado
III	La evidencia científica proviene de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios casos-control
IV	La evidencia científica proviene de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Grado	Recomendación
A (niveles EC: Ia, Ib)	Requiere como mínimo de un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de EC globalmente de buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica
B (niveles EC: IIa, IIb, III)	Requiere disponer de estudios clínicos metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación. Incluye estudios que no cumplan los criterios ni de A ni de C
C (niveles EC: IV)	Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad

EC: evidencia científica

SIGLAS UTILIZADAS

AINE: antiinflamatorios no esteroídicos

CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico

DGGE: electroforesis con gel con gradiente de desnaturalización

DHPLC: cromatografía líquida de alta resolución por ADN

DNA: ácido desoxirribonucleico

IHQ: inmunohistoquímica

IMS: inestabilidad de microsatélites

PAF: poliposis adenomatosa familiar

TC: tomografía computarizada

OncoGuías publicadas



OncoGuía de linfoma B difuso de células grandes



OncoGuía de pulmón



OncoGuía de colon y recto



OncoGuía de mama



OncoGuía de ovario



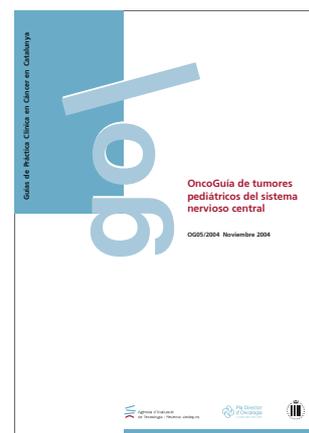
OncoGuía de próstata



OncoGuía de linfoma de Hodgkin



OncoGuía de orofaringe



OncoGuía de tumores pediátricos del sistema nervioso central

Las OncoGuías están disponibles gratuitamente en nuestra web
www.aatrm.net



Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

www.aatrm.net

Esteve Terradas, 30
Recinte Parc Sanitari Pere Virgili
Edifici Mestral, 1a planta
08023 Barcelona
Tel. 93 259 42 00
Fax 93 259 42 01