

OG01/2006

Juny de 2006

# guia

DE PRÀCTICA CLÍNICA

**OncoGuia del consell i  
assessorament genètics  
en el càncer hereditari**

Versió completa



L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, creada al maig de 1994. Té com a objectius promoure que la introducció, l'adopció, la difusió i la utilització de tecnologies mèdiques es faci d'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat, efectivitat i eficiència demostrades, i també promoure la recerca orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari. L'Agència és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologia mèdica, és membre fundador de la Xarxa Internacional d'Agències d'Avaluació de Tecnologia Mèdica (INAHTA), i és centre coordinador de la Xarxa de Recerca Cooperativa per a la Investigació en Resultats de Salut i Serveis Sanitaris (Red IRYSS).

Per obtenir la versió breu o la guia de referència ràpida d'aquesta OncoGuia podeu posar-vos en contacte amb l'AATRM ([www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)).

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document. Cap fragment d'aquesta edició no pot ser reproduït, emmagatzemat o transmès de cap forma ni per cap procediment, sense el permís previ exprés del titular del *copyright*.



# guia

## DE PRÀCTICA CLÍNICA

### OncoGuia del consell i assessorament genètics en el càncer hereditari

#### Versió completa

##### Autors:

**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 Gimferrer**  
Institut Universitari Dexeus

**Oriand 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 Llort Pursals**  
ICO-Hospital Duran i Reynals

**Montserrat Milà i Recasens**  
Hospital Clínic de Barcelona

**Josep Oriola Ambrós**  
Universitat 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 Universitari Sant Joan de Reus

**Ignacio Tusquets Trias De Bes**  
Hospital del Mar - IMAS

##### Revisors externs

**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



## ÍNDEX

<b>Algorismes</b> .....	<b>11</b>
<b>Introducció</b> .....	<b>21</b>
Situació actual .....	21
Les característiques de la informació genètica .....	22
Objectius.....	23
<b>Procés d'elaboració, fonts i nivells d'evidència científica / graus de les recomanacions</b> .....	<b>24</b>
Nivells d'evidència .....	25
Graus de recomanació.....	25
<b>Consell genètic</b> .....	<b>26</b>
Criteris generals per a la indicació d'estudis genètics.....	27
El procés de consell genètic .....	28
<b>Poliposi adenomatosa familiar clàssica</b> .....	<b>32</b>
Definició .....	32
Diagnòstic clínic.....	32
Diagnòstic genètic .....	33
Indicacions i utilitat clínica de l'estudi genètic .....	33
Consell genètic.....	34
Cribratge .....	34
Manifestacions colòniques.....	34
Manifestacions extracolòniques .....	34
Tractament.....	36
Afectació colònica.....	36
Afectacions extracolòniques .....	36
Quimioprevenció.....	37
<b>Poliposi adenomatosa familiar atenuada</b> .....	<b>38</b>
Definició .....	38
Diagnòstic clínic.....	38
Diagnòstic genètic .....	38
Cribratge .....	39
Manifestacions colòniques.....	39
Manifestacions extracolòniques .....	39
Tractament.....	39
Afectació colònica.....	39
Afectacions extracolòniques .....	40
<b>Síndrome de Lynch</b> .....	<b>41</b>
Definició .....	41
Diagnòstic clínic.....	41
Diagnòstic genètic .....	43
Anàlisi d'inestabilitat de microsatèl·lits en teixit tumoral .....	43
Immunohistoquímica per a les proteïnes reparadores en teixit tumoral.....	43

Detecció de mutacions germinals en DNA genòmic .....	44
Caracterització de la mutació patogènica .....	44
Estratègia d'estudi molecular.....	44
Cribratge .....	45
Neoplàsies colòniques .....	45
Neoplàsies extracolòniques .....	46
Tractament.....	46
Quimioprevenció.....	47
<b>Càncer de mama i ovari hereditaris.....</b>	<b>48</b>
Definició .....	48
Diagnòstic clínic.....	49
Història familiar i personal .....	49
Diagnòstic genètic .....	51
Tipus de mutacions en els gens <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> .....	51
Mutacions recurrents .....	52
Anàlisi molecular.....	52
Interpretació dels resultats.....	53
Cribratge .....	53
Individus de risc moderat.....	53
Individus d'alt risc.....	53
Prevenció.....	55
Dieta i estil de vida .....	55
Cirurgies reductores de risc.....	55
Tractament.....	57
Tractament conservador del càncer de mama en portadores .....	57
Quimioprevenció.....	57
Càncer de mama .....	57
Càncer d'ovari .....	57
<b>Altres síndromes associades al càncer de mama .....</b>	<b>59</b>
Síndrome de Li-Fraumeni.....	59
Definició.....	59
Diagnòstic clínic .....	60
Diagnòstic molecular.....	60
Cribratge.....	61
<i>PTEN Hamartoma Tumor Syndrome</i> .....	62
Definició.....	62
Diagnòstic clínic .....	62
Diagnòstic molecular.....	63
Cribratge.....	64
Síndrome de Peutz-Jeghers .....	64
Definició i diagnòstic clínic .....	64
Diagnòstic molecular.....	64
Cribratge i tractament .....	65
<b>Avaluació psicològica dels pacients i familiars en estudi genètic.....</b>	<b>66</b>
Aspectes psicològics en consell genètic.....	66

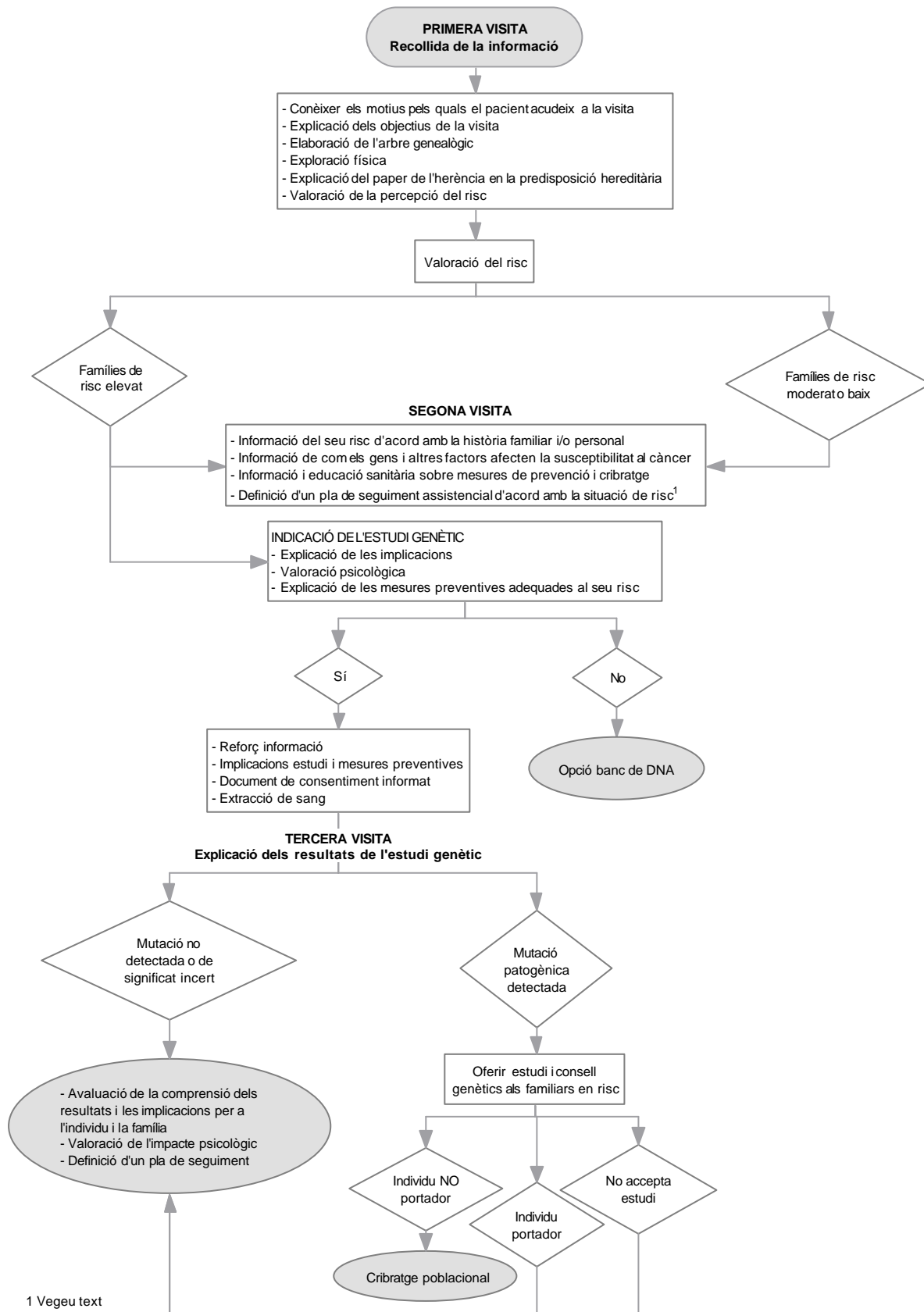


Criteris de derivació per l'equip sanitari a una unitat de psicooncologia .....	68
Avaluació psicològica i diagnòstic o impressió clínica per part del professional de salut mental (psicòleg clínic i psiquiatria) .....	68
Counselling i protocol d'avaluació psicològica en consell genètic .....	69
Per part de la infermera de la unitat de consell genètic .....	69
Per part del professional de salut mental (psicòleg clínic i psiquiatria) .....	70
Tipus d'intervenció pel psicooncòleg (psicòleg clínic/psiquiatre) .....	70
<b>Aspectes ètics i legals.....</b>	<b>71</b>
Marc normatiu.....	71
Els principis de bioètica en el consell genètic.....	73
Principi d'autonomia.....	73
Principi de no maleficència .....	73
Principi de beneficència.....	74
Principi de justícia .....	74
Conflictes ètics i legals amb la confidencialitat i el dret a la intimitat .....	75
El dret a la intimitat genètica.....	75
Arxiu de la informació clínica.....	76
Revelació d'informació genètica a familiars .....	77
Gestió de les mostres per a estudis genètics .....	78
Conflicte ètic i legal en relació amb el dret a no saber .....	80
Estudis genètics de càncer hereditari en menors d'edat.....	81
Llibertat reproductiva i utilització de la informació genètica.....	82
Consell genètic i consentiment informat per a estudis genètics .....	83
Proposta d'elements a incloure en el procés de consentiment informat.....	83
<b>Aspectes organitzatius.....</b>	<b>85</b>
Unitat de referència especialitzada en càncer hereditari .....	85
Unitat hospitalària de càncer familiar .....	86
L'atenció primària .....	87
Estructura i recursos en les unitats de referència de càncer hereditari .....	88
Estructura física.....	89
Formació dels professionals .....	90
<b>Annexos .....</b>	<b>91</b>
1. Recursos a Internet sobre el diagnòstic genètic.....	91
2. Aspectes qualitius dels informes de laboratori .....	92
<b>Bibliografia.....</b>	<b>93</b>
<b>Glossari .....</b>	<b>109</b>
<b>Sigles utilitzades.....</b>	<b>111</b>

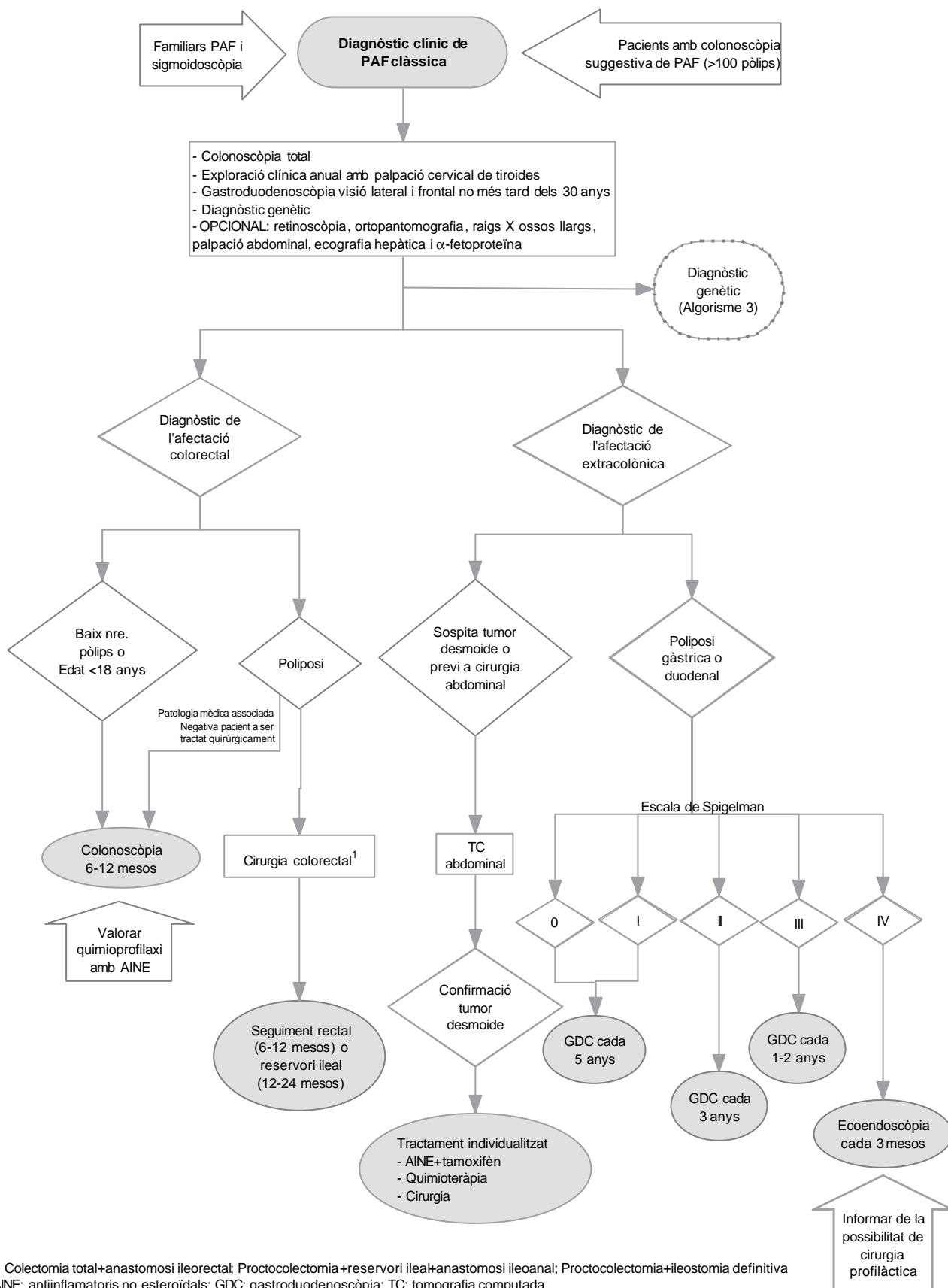


# ALGORISMES

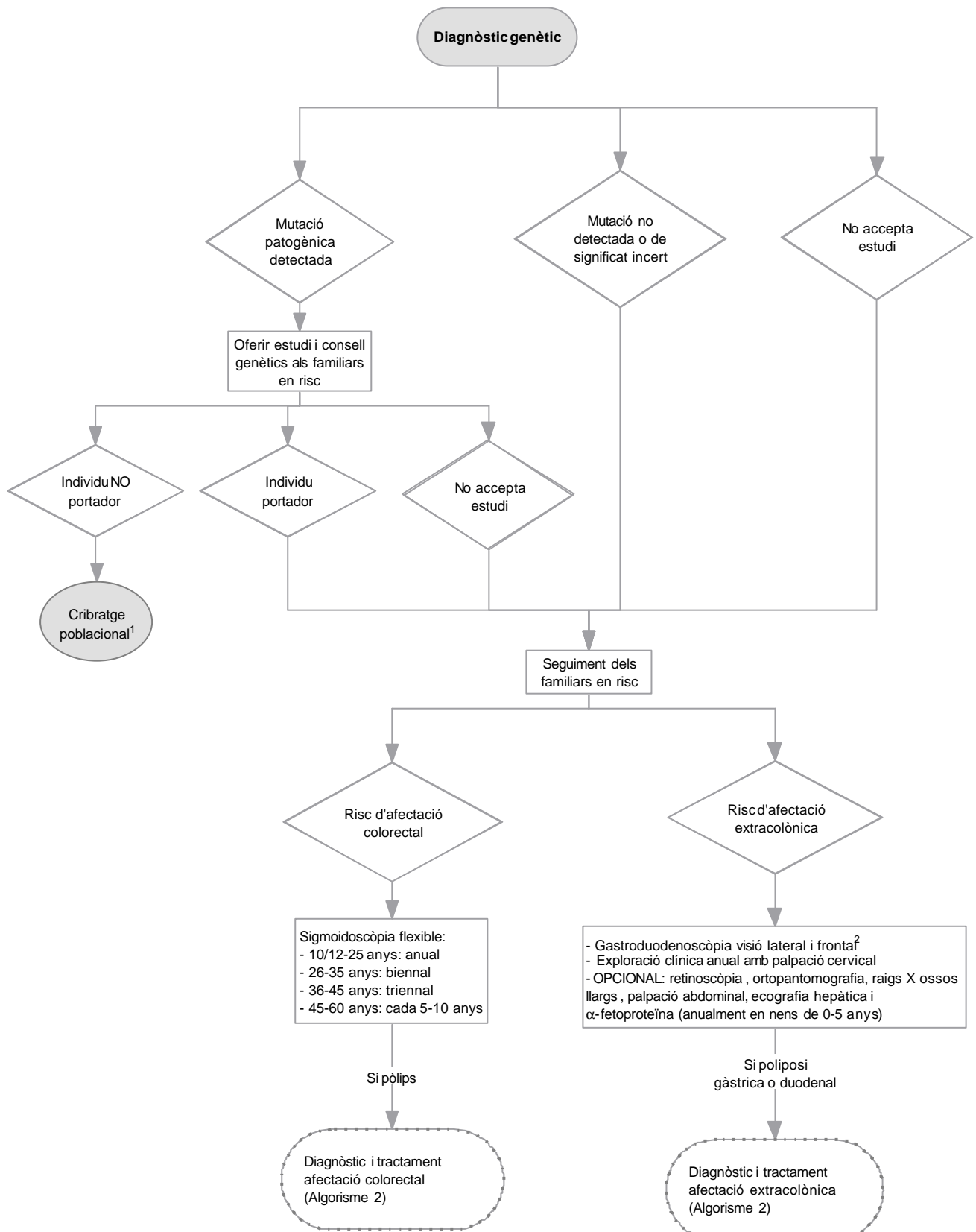
## ALGORISME 1. CONSELL GENÈTIC EN CÀNCER



## ALGORISME 2. DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT DE LA POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)



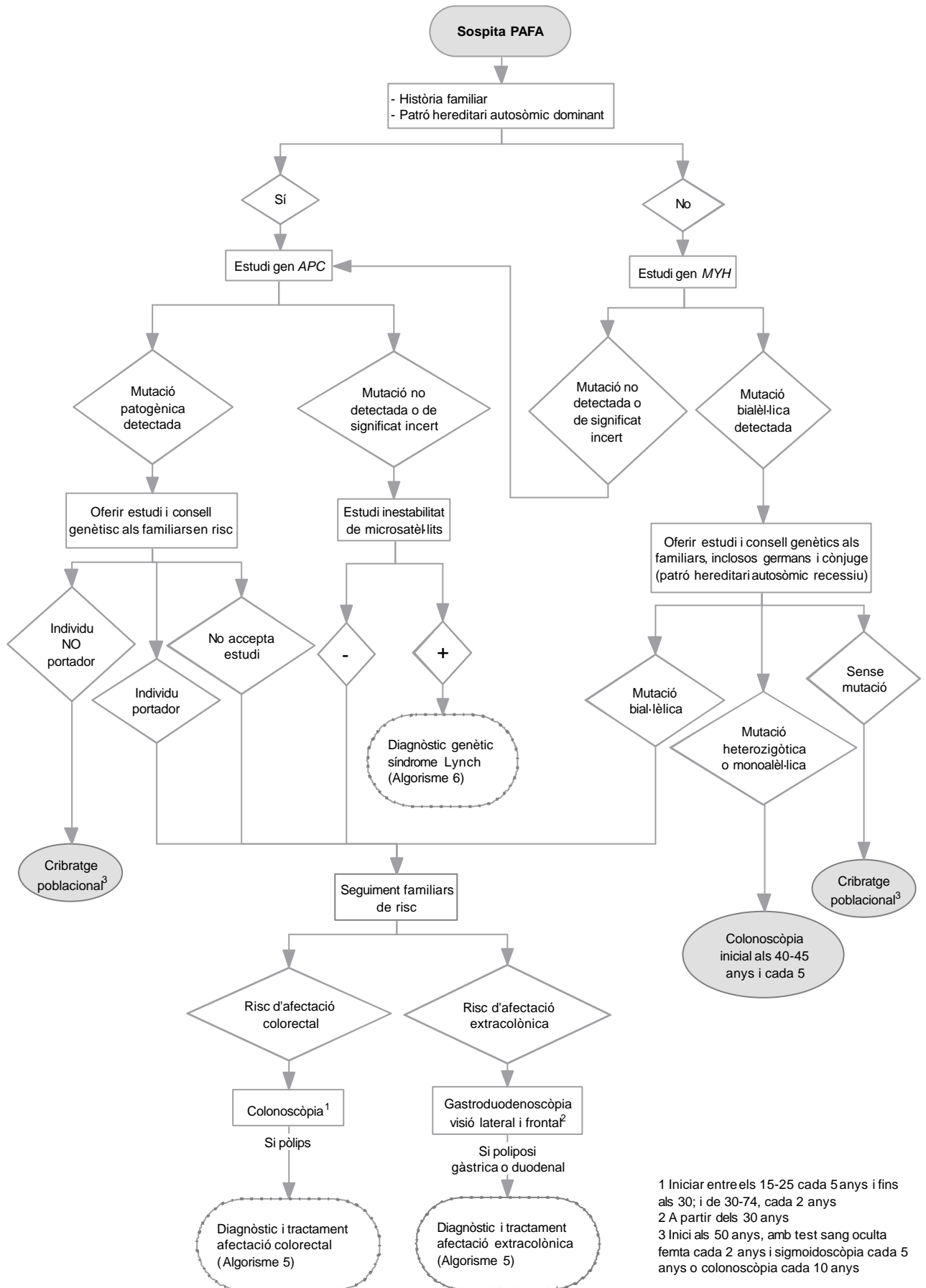
### ALGORISME 3. DIAGNÒSTIC GENÈTIC I SEGUIMENT DE LA POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIAR



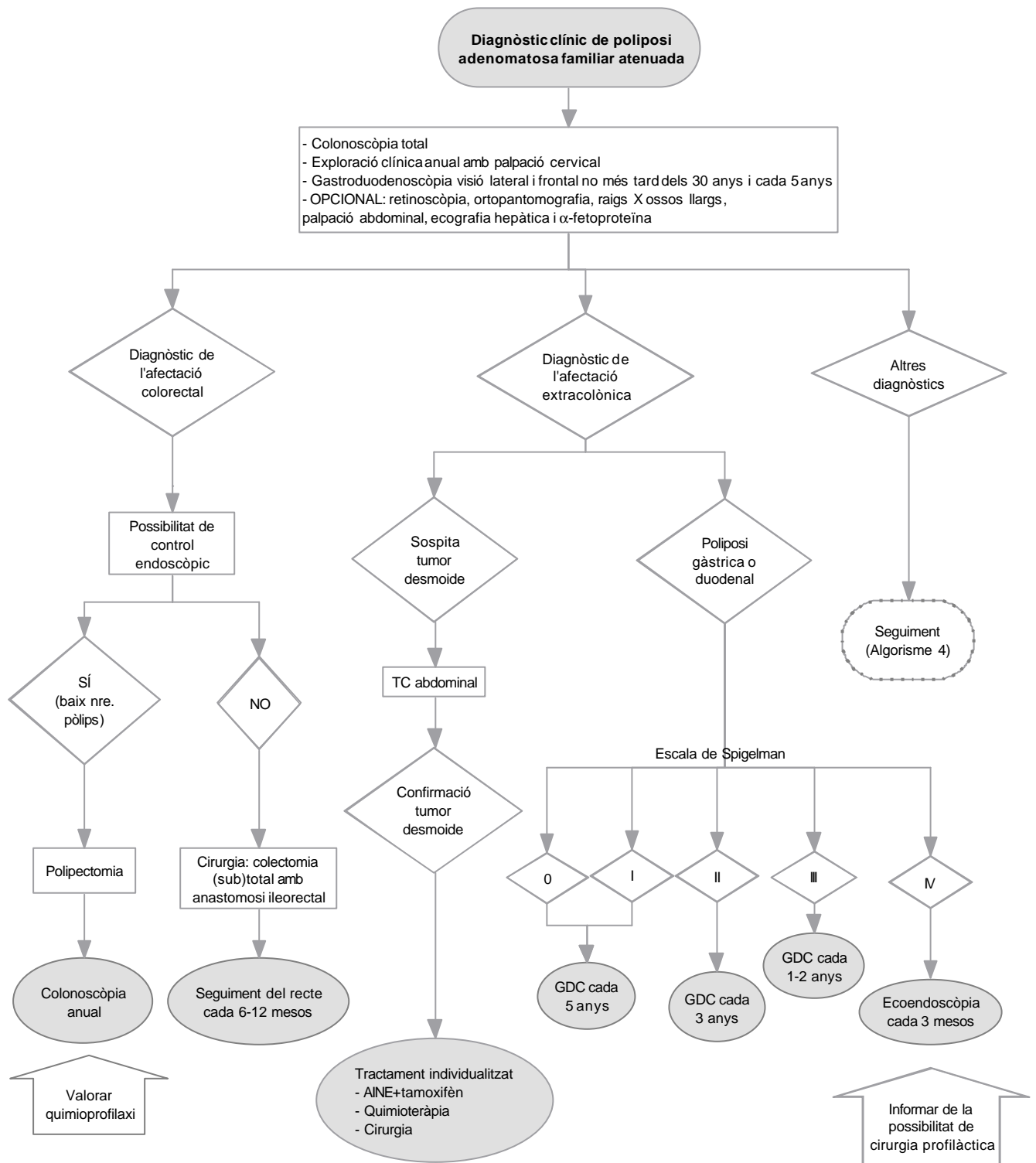
1 Es recomana una sigmoidoscòpia als 20-25 anys atesa la possibilitat d'un fals negatiu (<1%)

2 No més tard dels 30 anys

**ALGORISME 4. DIAGNÒSTIC GENÈTIC I SEGUIMENT DE LA POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIAR ATENUADA (PAFA)**

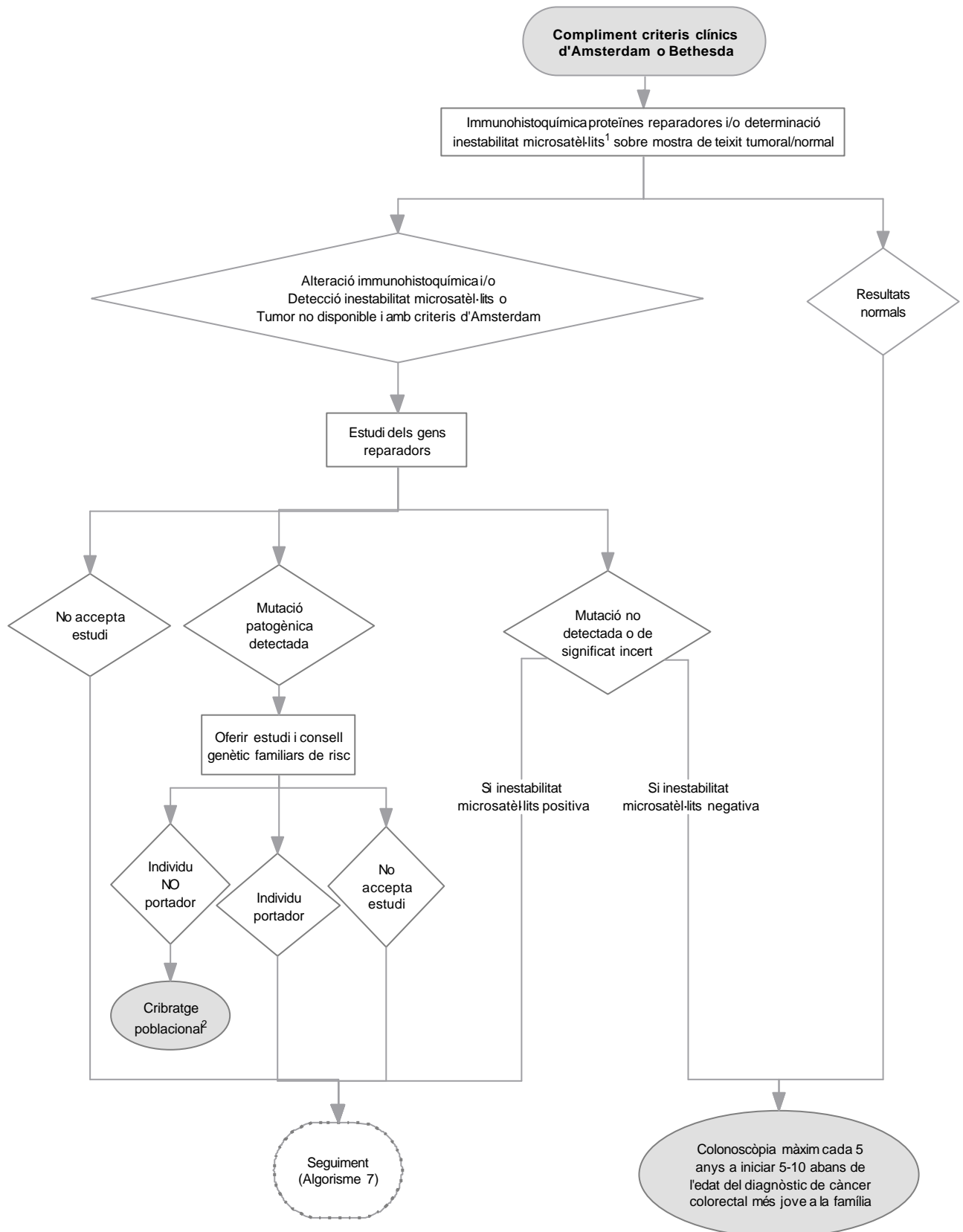


## ALGORISME 5. DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT DE LA POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIAR ATENUADA



AINE: antiinflamatoris no esteroïdals  
 GDC: gastroduodenoscòpia  
 TC: tomografia computada

## ALGORISME 6. DIAGNÒSTIC GENÈTIC DE LA SÍNDROME DE LYNCH



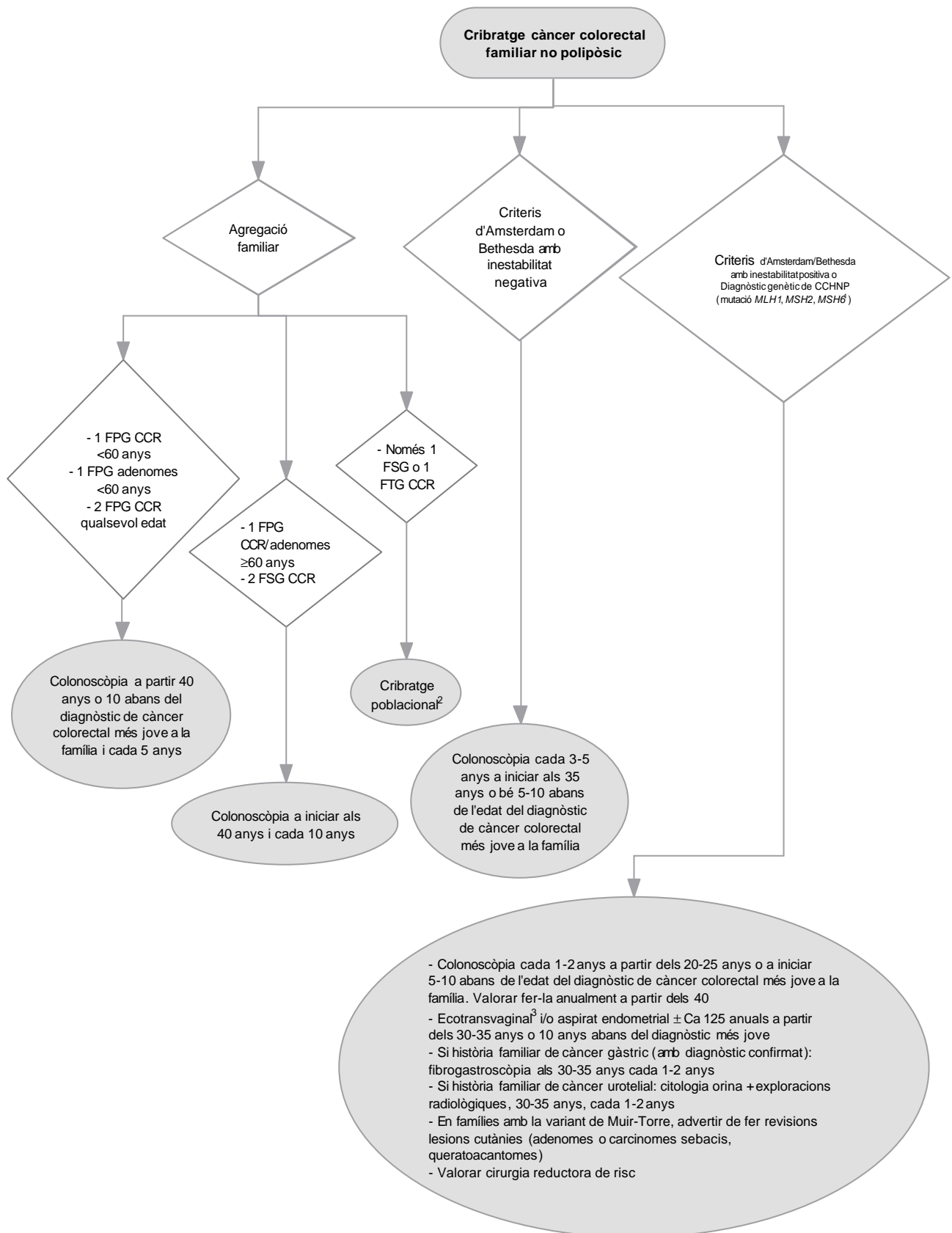
1 Realitzar ambdues proves en els casos següents :

- Família amb criteris d'Amsterdam i inestabilitat de microsatèl·lits negativa
- Quan s'ha realitzat en primer lloc immunohistoquímica i el resultat és normal, aleshores fer la detecció d'inestabilitat de microsatèl·lits
- Quan el resultat de la detecció d'inestabilitat de microsatèl·lits o de la immunohistoquímica no és conclouent

2 Inici als 50 anys, amb test sang oculta femta cada 1 o 2 anys i/o sigmoidoscòpia cada 5 anys o colonoscòpia cada 10 anys

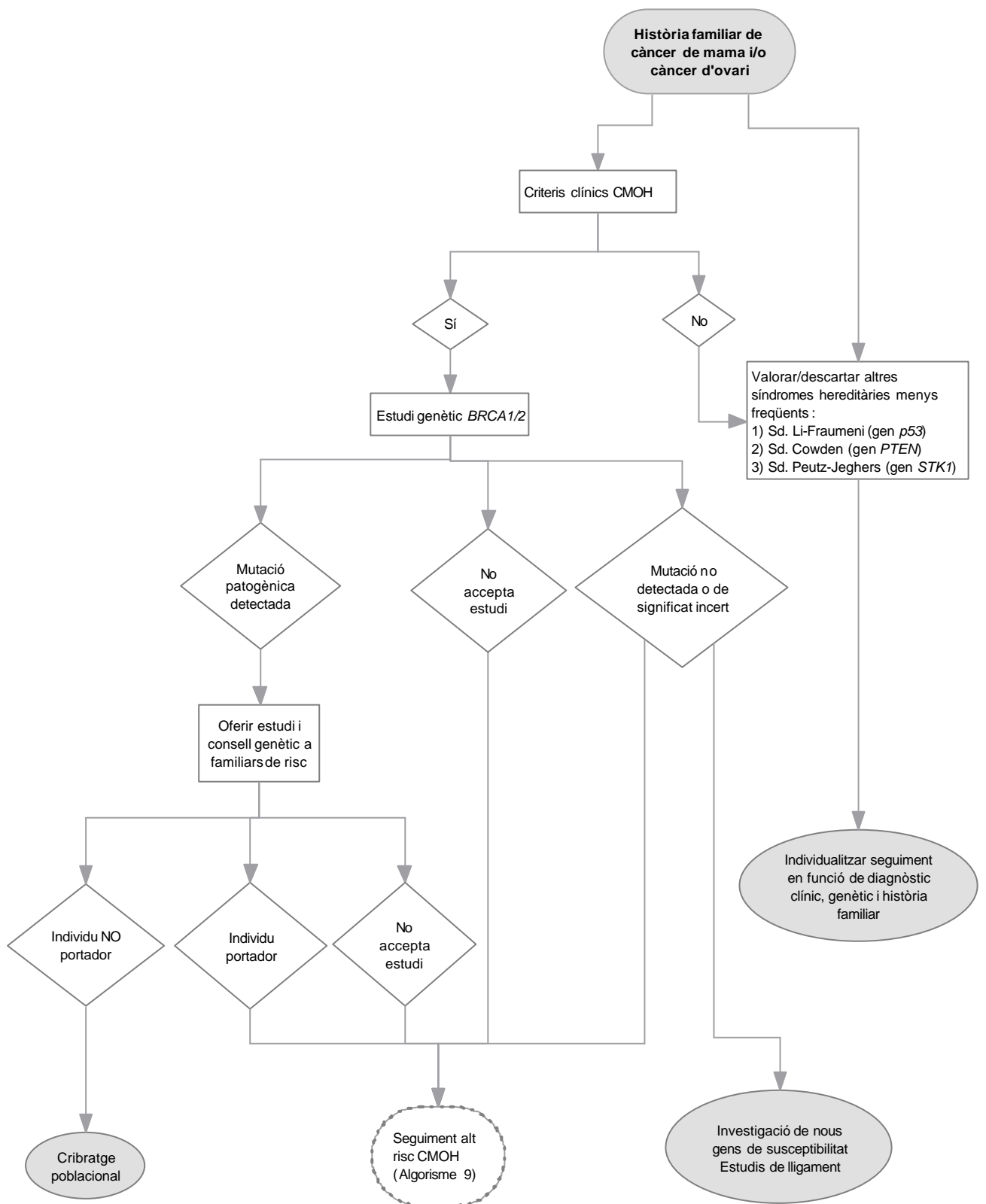


## ALGORISME 7. SEGUIMENT DEL CÀNCER COLORECTAL FAMILIAR NO POLIPÒSIC

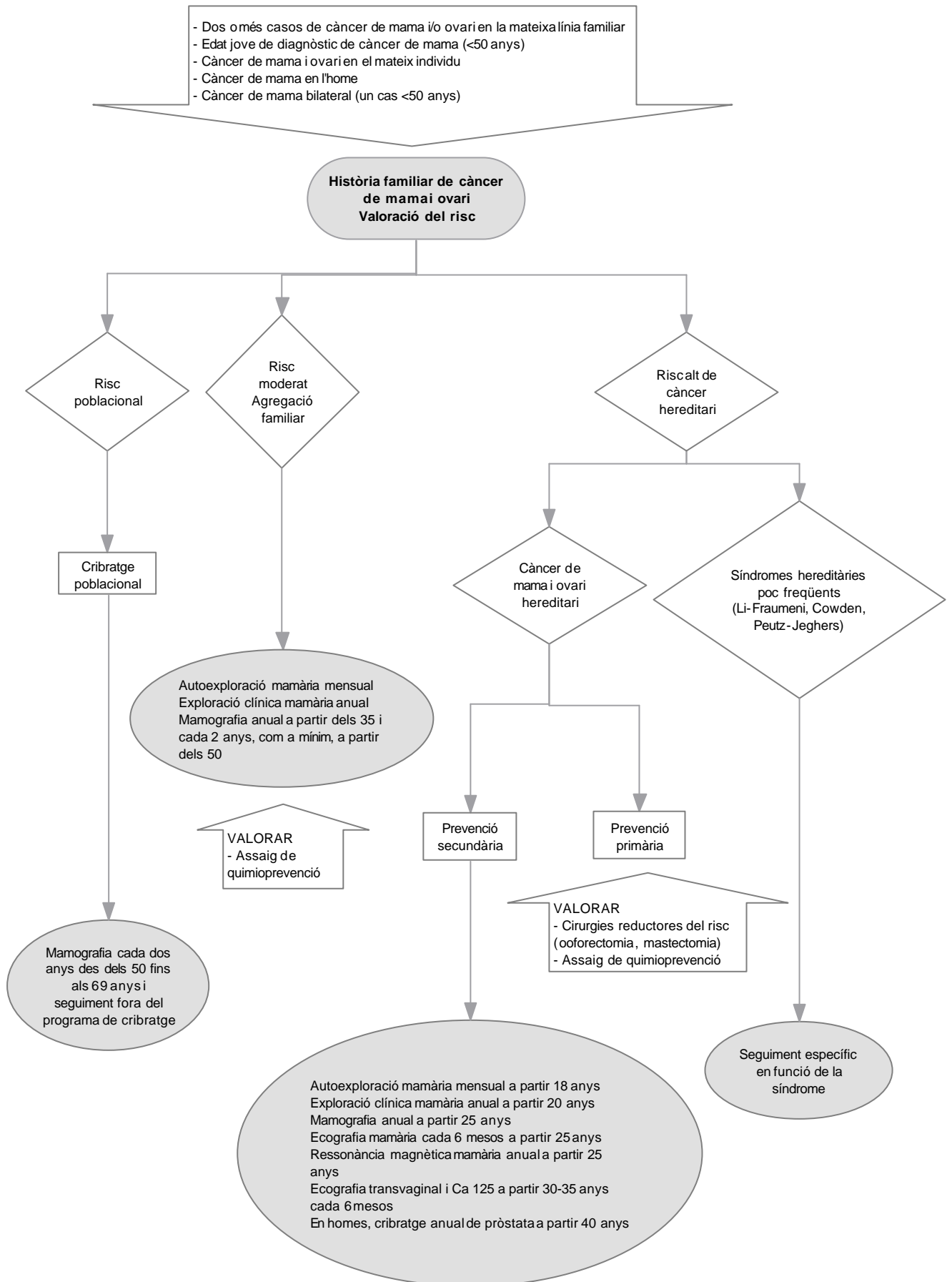


CCR: càncer colorectal; CCHNP: càncer colorectal hereditari no polipòsic; FPG: familiar de primer grau; FSG: familiar de segon grau; FTG: familiar de tercer grau  
 1 Actualment, no hi ha dades al nostre país sobre la penetració de mutacions en MSH6 per modificar el cribratge en portadors de mutacions a aquest gen  
 2 Inici als 50 anys, amb test sang oculta femta cada 1 o 2 anys i/o sigmoidoscòpia cada 5 anys o colonoscòpia cada 10 anys  
 3 Recomanar ecografia transvaginal en la 1a fase del cicle menstrual

**ALGORISME 8. DIAGNÒSTIC GENÈTIC DEL CÀNCER DE MAMA I OVARI HEREDITARI (CMOH)**



## ALGORISME 9. SEGUIMENT DEL CÀNCER DE MAMA I OVARI FAMILIAR I HEREDITARI





## INTRODUCCIÓ

L'aplicació clínica dels avenços científics que s'estan produint en l'àmbit de la genètica i en el càncer plantegen nous reptes en l'organització i en la provisió de serveis sanitaris.<sup>1</sup> El seu impacte s'estén als diferents àmbits assistencials i repercuteix en l'activitat, els recursos i la formació dels professionals de diverses especialitats, a la vegada que transcendeix l'àmbit sanitari a causa de les implicacions ètiques, legals, socials i econòmiques que comporta.

Els recents descobriments de gens de predisposició hereditària al càncer han permès el naixement d'un nou camp d'especialitat dins de l'oncologia i la prevenció del càncer,<sup>2</sup> l'objectiu principal del qual no només és aconseguir optimitzar el tractament del càncer, sinó que a través del diagnòstic genètic presimptomàtic, identificar aquells individus d'alt risc de desenvolupar determinats tipus de tumors amb la finalitat d'aconseguir la detecció precoç i la prevenció de la neoplàsia, i augmentar la supervivència associada al càncer.<sup>3</sup> S'està passant d'una medicina en la qual els eixos principals eren el diagnòstic i el tractament de la malaltia a una medicina basada més en la predicció i la prevenció, en què les implicacions genètiques, les intervencions preventives i la definició de les interaccions ambientals i genètiques juguen un paper més fonamental. Així mateix, l'atenció als aspectes psicològics i l'assessorament personalitzat formen part del procés assistencial.

En general, la demanda de serveis sanitaris per part de la població segueix una tendència creixent i previsiblement succeirà el mateix al camp de la genètica i del càncer. Ja que els recursos són limitats, cal determinar clarament l'efectivitat de les estratègies i la factibilitat dels serveis sanitaris que s'ofereixen a la població, a la vegada que cal definir els recursos necessaris i establir l'organització més adequada per garantir l'equitat i l'accessibilitat als serveis, la qualitat del procés i l'avaluació dels resultats. Així mateix, sent els estudis genètics presimptomàtics complexos per totes les implicacions intrínseques associades, no només des d'un punt de vista mèdic, sinó també psicosocial, ètic i legal, és imprescindible que sempre es realitzin en el context del consell genètic.

### Situació actual

La investigació en genètica ha facilitat la identificació de gens d'alta penetració responsables d'un nombre important de malalties. Actualment, es disposa dels test-DNA predictius per a tres grups de malalties: malalties neurogenètiques, càncers hereditaris i malalties cardiovasculars.

El càncer és la malaltia més comuna i apareix amb major freqüència a edats avançades, com a conseqüència d'alteracions genètiques produïdes al llarg de la vida sota la influència de factors ambientals, entre d'altres. No obstant això, els recents avenços en genètica molecular han comportat la identificació de diversos gens de predisposició d'alguns tipus de càncers. Avui dia, els estudis genètics van adreçats, principalment, cap a tres síndromes de càncer familiar: síndrome de càncer de mama i ovari hereditaris, síndrome de càncer colorectal hereditari i la poliposi adenomatosa familiar. Així mateix, hi ha altres síndromes de càncer hereditari com són les neoplàsies endocrines múltiples (NEM I i II), la malaltia de von Hippel-Lindau, la síndrome Li-Fraumeni i altres.

El càncer de mama és el més freqüent en les dones de Catalunya i representa el 28% de tots els tumors en dones. S'estima que es diagnostiquen 3.650 casos nous de càncer de mama anualment en el conjunt de Catalunya, i cada any moren unes 1.000 dones com a conseqüència d'aquesta neoplàsia amb una taxa bruta de mortalitat de 32,5 per 100.000 dones (1997-98). Actualment, se sap que entre un 5-10% dels casos de càncer de mama i/o d'ovari poden atribuir-se a mutacions en gens d'alta penetració que es transmeten mitjançant un patró d'herència autosòmica dominant. Tenint en compte la incidència estimada a Catalunya, es pot preveure que de les dones diagnosticades anualment de càncer de mama un 5-10% dels casos (entre 145-290) seran deguts a una predisposició hereditària a aquesta neoplàsia i un 15-20% (entre 436-581) presentaran agregació familiar de càncer de mama. Quant al càncer colorectal, se'n diagnostiquen uns 5.200 nous casos anuals, dels quals aproximadament un 5-6% (entre 260-312) estarien relacionats amb mutacions hereditàries, mentre que un 15-20% dels casos es presenten en un context d'agregació familiar.

El millor coneixement de les bases genètiques del càncer, juntament amb la identificació de diversos gens associats a síndromes de predisposició hereditària al càncer i el desenvolupament de diverses tècniques de laboratori, ha obert la possibilitat d'oferir consell genètic especialitzat a individus i famílies en situació de risc. La identificació d'aquests individus i famílies permet, a més d'una valoració individualitzada del risc de desenvolupar càncer, recomanar estratègies de prevenció i cribratge adequades al risc estimat que hagin demostrat la seva efectivitat en la reducció de la incidència i mortalitat per càncer.

La provisió d'atenció sanitària en funció del risc de càncer que es presenta ha de tenir en compte l'existència d'uns recursos limitats en l'assistència mèdica i els costos associats als serveis especialitzats de genètica i assessorament genètic. Aquests costos s'han de contemplar depenent de la naturalesa del test genètic (patró d'herència mendeliana o no, grau de penetració, segons la malaltia sigui comuna o rara, validesa de la prova), i s'han de considerar no només el cost propi de la prova, sinó també els costos associats al seguiment dels pacients i els costos de prevenció o tractament.<sup>4</sup> Per tant, sembla aconsellable que aquests serveis s'adrecin a l'atenció d'aquells pacients que probablement se'n puguin beneficiar més, seguint les orientacions que la comunitat científica nacional i internacional estan proporcionant.

### Les característiques de la informació genètica

La informació genètica té una sèrie de característiques que fa que sigui objecte d'una especial protecció. En sentit estricte, les dades genètiques no difereixen d'un altre tipus d'informació mèdica i formen part de l'espectre d'informació sanitària. Per a alguns, el denominat "excepcionalisme" genètic és incorrecte i totes les dades mèdiques, incloses les genètiques, mereixen els mateixos nivells de confidencialitat. És evident, no obstant això, que la percepció social no és aquesta, potser a causa de raons històriques i al fet que encara hi ha incertesa sobre les conseqüències d'aquesta informació (especialment en la predicció de malalties com el càncer o la demència) sobre l'individu i els seus familiars. Per aquest motiu s'estan elaborant directrius, recomanacions, textos normatius i lleis específicament aplicables a les proves genètiques i al tractament de les dades.

Sense caure en un “excepcionalisme” genètic, les següents característiques bàsiques de la informació genètica justifiquen actualment un tracte normatiu i un debat ètic específics, encara que sigui en una transició cap a un marc molt més ampli de protecció de dades dels individus. La informació genètica té un caràcter únic o singular, tot individu és genèticament irrepètible (excepte els bessons monozigòtics), és un reflex de la individualitat de la persona i aporta la informació sanitària més personal ja que està vinculada inherentment a aquesta. És permanent i inalterable, acompanya l'individu durant tota la seva vida i és, en certa manera, indestructible. D'altra banda, és una informació no voluntària ja que no l'hem escollit nosaltres. No obstant això, potser les dues característiques més importants i que són les que porten associades el debat ètic i legal més intens són: la capacitat predictiva i el fet d'establir un vincle de l'individu amb la família de la qual també aporta informació.

Aquestes dues característiques generen més debat i preocupació perquè es tendeix a percebre la informació genètica en un sentit reduccionista i determinista, i a donar com a cert el que és simplement un coneixement parcial o probabilístic. Com a conseqüència d'aquestes percepcions es genera la incertesa o por a l'estigmatització, a la discriminació i a un condicionament de la vida d'un mateix.

## Objectius

Aquesta guia de pràctica clínica, dins del marc de les diferents OncoGuies elaborades, pretén:

- Sintetitzar i actualitzar l'estat del coneixement científic respecte als càncers hereditaris de presentació més comuna, recomanant pautes d'actuació en els àmbits de diagnòstic, prevenció i tractament sobre la base del nivell d'evidència científica existent.
- Adreçar-se específicament, com a població diana d'usuaris potencials, als professionals de la salut, tant de l'atenció primària com de l'especialitzada.
- Incloure, al costat dels aspectes de maneig clínic i psicològic dels pacients i familiars de risc, consideracions ètiques i socials.
- Establir uns criteris comunament acceptats sobre els elements que han de ser inclosos en el consell i assessorament genètics i sobre com haurien d'organitzar-se aquests serveis.

## PROCÉS D'ELABORACIÓ, FONTS I NIVELLS D'EVIDÈNCIA CIENTÍFICA / GRAUS DE LES RECOMANACIONS

La guia ha estat elaborada a través de la participació activa de diferents professionals experts en diversos àmbits. El Grup de Treball ha estat constituït per genetistes, oncòlegs, cirurgians, ginecòlegs, gastroenteròlegs, radiòlegs i experts en epidemiologia i serveis sanitaris. Tots els participants van realitzar una explícita declaració relativa a la possible existència de conflictes d'interès.<sup>a</sup> Una versió preliminar de la guia, en el seu format ampli i sintètic es va presentar i es va discutir en una sessió específica amb la participació de professionals de diferents camps d'especialització, per assolir la seva versió definitiva.

La font d'informació i documentació ha estat la literatura científica indexada a Medline, mitjançant selecció d'articles (en anglès, francès o castellà) que, incloent-hi els descriptors *genetic test* i *neoplasia* (o *cancer*), responguessin a l'objecte de la guia. Igualment es van recuperar diferents guies i recomanacions produïdes per diferents institucions científiques, especialment dels EUA, Canadà, Regne Unit, Austràlia i Espanya.<sup>5</sup> Així mateix, a l'Annex 1 es fa referència a diferents pàgines web de qualitat contrastada relacionades amb el càncer hereditari.<sup>6-16</sup>

Les definicions dels nivells d'evidència científica utilitzades són les de la US Agency for HealthCare Research and Quality (AHRQ) i la classificació de les recomanacions és la del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).<sup>17</sup> No obstant això, la mateixa SIGN ha anat modificant el grau de recomanacions tot mantenint els nivells d'evidència d'acord amb la classificació que fa l'AHRQ. Tenint en compte la complexitat i temàtica de les diferents classificacions actualment existents, s'ha optat per una de les primeres classificacions de les recomanacions realitzades per la SIGN amb ben pocs nivells, només tres, en què es diferencia si es tracta d'evidència procedent d'estudis experimentals, d'estudis observacionals (casos i controls, i cohorts) o d'altres fonts com la literatura gris o l'opinió d'experts. Aquesta elecció es justifica sobre la base de la seva simplicitat, sense entrar en altres avaluacions més profundes (per exemple, validesa de la prova diagnòstica utilitzada en un programa de cribratge, avaluant-se sols el tipus de disseny de l'estudi que avalua els beneficis clínics del cribratge amb prova d'imatge), i perquè en aquest camp de les proves diagnòstiques com en d'altres factors de risc i per raons ètiques i científiques són predominants els dissenys observacionals. Una mostra d'això és que la majoria de recomanacions que s'inclouen en aquesta guia deriven del consens d'experts (membres del grup elaborador de la guia, experts foranis o recomanacions sobre la base de documents -literatura gris- d'institucions reconegudes); algunes menys, d'estudis no experimentals; i tan sols en el cas de la quimioprevenció, en què resulta factible la realització d'assajos clínics, d'estudis experimentals.

---

<sup>a</sup> En tots els casos va ser negativa quant a interessos personals dels participants i tan sols en algun cas, com a interès no personal referit a la institució on desenvolupen la seva activitat, es feia constar subvencions de caràcter públic i provinents de convocatòries competitives i en relació a la temàtica desenvolupada en la guia.



La previsió, fora d'avenços molt significatius, és que la guia s'actualitzi tres anys després de la seva publicació.

## Nivells d'evidència

Nivell	Tipus d'evidència científica
Ia	L'evidència científica prové de metanàlisis d'assajos clínics aleatoritzats
Ib	L'evidència científica prové com a mínim d'un assaig clínic aleatoritzat
Ila	L'evidència científica prové d'un estudi prospectiu comparatiu, ben dissenyat sense aleatorització
Ilb	L'evidència científica prové com a mínim d'un estudi quasiexperimental ben dissenyat
III	L'evidència científica prové d'estudis observacionals ben dissenyats, com estudis comparatius, estudis de correlació o estudis casos-control
IV	L'evidència científica prové de documents o opinions de comitès d'experts i/o experiències clíniques d'autoritats de prestigi

## Graus de recomanació

Grau	Recomanació
<b>A</b> (nivells EC: Ia, Ib)	Requereix com a mínim d'un assaig clínic aleatoritzat com a part d'un conjunt d'EC globalment de bona qualitat i consistència amb relació a la recomanació específica
<b>B</b> (nivells EC: Ila, Ilb, III)	Cal disposar d'estudis clínics metodològicament correctes que no siguin assajos clínics aleatoritzats sobre el tema de la recomanació. Inclou estudis que no compleixin els criteris ni de A ni de C
<b>C</b> (nivells EC: IV)	Requereix disposar de documents o opinions de comitès d'experts i/o experiències clíniques d'autoritats reconegudes. Indica l'absència d'estudis clínics directament aplicables i d'alta qualitat

EC: evidència científica

## CONSELL GENÈTIC

El consell genètic en predisposició hereditària al càncer és el procés d'informació i comunicació no directiva a les persones o famílies en situació de risc de càncer, en el que es refereix a la probabilitat de presentar o transmetre a la seva descendència una determinada susceptibilitat genètica a desenvolupar una neoplàsia, sobre les seves implicacions, sobre la possibilitat de realitzar un diagnòstic molecular i sobre quines són les mesures disponibles per a la prevenció i el diagnòstic precoç.

El procés de valoració de risc pot incloure o no la realització d'un estudi genètic. L'estudi genètic és un instrument d'ajuda per a la valoració del risc una vegada que, per criteris clínics, es considera alt. Són aquests els casos on es recomana el consell i assessorament genètics. Els estudis genètics poden permetre millorar el maneig del risc de càncer, i reduir la incertesa i l'ansietat de desenvolupar un càncer tant en la persona afectada com en la seva família. Els estudis genètics han de realitzar-se sempre en el context del consell genètic, amb un assessorament abans i després de realitzar-se la prova genètica, discutint les seves limitacions i els possibles riscos i beneficis, no només de la prova en qüestió, sinó també de les opcions per a la detecció precoç i de les mesures disponibles per a la reducció del risc.

Les actuacions de consell genètic s'han d'emmarcar sota els principis ètics d'autonomia, privacitat, confidencialitat, beneficència, no maleficència i justícia, que posteriorment es comenten amb major amplitud.

Un individu, després de rebre un consell genètic, hauria de:

- Entendre què és la predisposició hereditària al càncer i comprendre les possibilitats de transmetre aquesta predisposició.
- Saber quin és el seu risc personal i quina és la probabilitat de desenvolupar la malaltia, juntament amb les implicacions per a la família.
- Adequar la percepció de risc de càncer en funció del risc real estimat.
- Disposar d'informació per decidir realitzar o no un diagnòstic molecular de la predisposició hereditària, i conèixer quines són les potencials implicacions per a la persona i els seus familiars.
- Conèixer les diferents opcions i l'efectivitat de les mesures de detecció precoç i de prevenció disponibles per disminuir el risc de càncer.
- Disposar d'informació per decidir les mesures de prevenció i detecció precoç més apropiades d'acord amb el seu risc.
- Rebre el suport psicosocial per a la persona i la seva família necessari per afrontar millor la situació de risc i les implicacions que per a ells se'n puguin derivar.

## Criteris generals per a la indicació d'estudis genètics

Els criteris per a la indicació d'aquests estudis han estat suggerits per diverses organitzacions científiques com l'American Society of Clinical Oncology. Un estudi genètic en càncer només hauria d'oferir-se quan:

- L'individu té una alta probabilitat de ser portador d'una mutació, és a dir, l'individu té una agregació familiar de càncer significativa o un diagnòstic de càncer a una edat més precoç de l'habitual.
- Es pot garantir amb fiabilitat la interpretació del resultat de la determinació genètica.
- Els resultats poden influir en el diagnòstic i maneig assistencial d'una persona o dels seus familiars.

Les proves genètiques actualment disponibles per a l'estudi de gens de predisposició hereditària únicament són aplicables a grups d'alt risc i per a determinats tipus de càncer que, d'acord amb la seva aplicació clínica, es poden classificar en:

- Famílies amb síndromes hereditàries ben definides en les quals un resultat positiu o negatiu de l'estudi genètic influirà en la decisió mèdica posterior i per a les quals està indicada la realització d'un estudi genètic.
  - Poliposi colònica familiar
  - Neoplàsia endocrina múltiple II
  - Retinoblastoma
  - Síndrome de Von Hippel-Lindau
- Síndromes hereditàries en les quals la identificació d'un portador pot revertir en un benefici clínic. El resultat positiu o negatiu pot tenir conseqüències mèdiques i psicològiques importants.
  - Càncer de còlon hereditari no polipòsic
  - Síndrome de mama i ovari
  - Síndrome de Li-Fraumeni
  - Neoplàsia endocrina múltiple I
- Síndromes en les quals el benefici clínic de la determinació genètica no està establert.
  - Melanoma hereditari
  - Atàxia – telangièctasi
  - Neurofibromatosi

La informació sobre l'estudi genètic dins del consell genètic ha de ser al més objectiva possible, incloent els beneficis, les limitacions i els riscos que comporten aquest tipus d'estudis, així com el significat dels resultats genètics.

Els **beneficis** més destacats estan relacionats amb:

- Millorar en el maneig del risc de càncer.
- Evitar la incertesa i l'ansietat generada pel risc de patir càncer.
- Ajudar en la presa de decisions conductuals i sobre estil de vida.
- Informar i assessorar la resta de familiars.

Les principals **limitacions** són:

- No totes les mutacions que confereixen major risc es poden detectar.
- Algunes mutacions són de difícil interpretació.
- Els resultats indiquen probabilitat, no certesa de desenvolupar càncer.
- La majoria de mesures d'intervenció no tenen una eficàcia provada.

Entre els **riscos** més destacats caldria considerar:

- Possibles trastorns psicològics com l'ansietat, depressió, sentit de culpa.
- Pèrdua de privacitat.
- Discriminació.
- Falsa sensació de seguretat.

## El procés de consell genètic

El procés de consell genètic inclou diverses etapes.

### Derivació a una unitat de consell genètic i el seu protocol d'actuació

Davant la sospita per part d'un clínic d'una possible síndrome de predisposició hereditària al càncer, la persona i els seus familiars haurien de ser derivats per a la seva avaluació a una unitat de càncer hereditari. Tot i que la derivació a una unitat especialitzada de referència en càncer hereditari acostuma a realitzar-se per part d'un metge, en ocasions, la consulta pot sortir directament de la persona interessada.

El consell genètic comporta generalment dues o tres visites. En la primera visita, es recull tota la informació necessària per dur a terme la valoració del risc i s'ofereix informació sobre càncer i genètica, realitzant-se educació sanitària.

En la segona visita, es completa la informació necessària per a la valoració del risc amb la confirmació dels diagnòstics que aporta la persona o família. El clínic explica el risc de càncer estimat, i es reforça i complementa la informació donada a la primera visita, aclarint els dubtes que sorgeixin. A les persones d'alt risc de síndrome hereditària en les quals estigui indicada la realització de l'estudi genètic se'ls donarà informació sobre aquest tipus de prova i es discutiran els beneficis, les limitacions i els riscos de l'estudi genètic; així mateix se'ls informarà de les mesures de reducció del risc disponibles i dels programes de cribratge. Se'ls citarà per a una visita a les 2-3 setmanes on es confirmarà que l'individu ho

ha entès correctament i està en condicions de fer-se l'estudi abans de realitzar l'extracció de sang.

Davant un estudi genètic, en ocasions, l'individu pot necessitar temps per considerar la conveniència o no de la realització de la prova genètica, tenint en compte la seva capacitat de fer front a l'impacte psicològic per a si mateix o els seus familiars més directes, i les implicacions en el seu maneig clínic o sobre la malaltia en cas d'haver estat diagnosticat de càncer. La decisió de realitzar l'estudi genètic pot comportar la necessitat de realitzar més visites de consell genètic.

La tercera visita se centra en l'explicació dels resultats de l'estudi i la discussió sobre les estratègies disponibles sobre la reducció de risc de càncer i els programes de seguiment.

### **Informació i valoració del risc**

En el procés de consell genètic s'avaluarà el risc personal i familiar de susceptibilitat hereditària al càncer mitjançant la realització d'una exhaustiva història clínica sobre els antecedents familiars i personals de càncer. En la valoració del risc es dona resposta a la possibilitat que es tracti d'una síndrome hereditària de càncer i si hi ha possibilitat de realitzar un diagnòstic molecular, millorar l'estimació del risc i adequar les estratègies de seguiment i reducció del risc.

La realització d'una correcta història familiar és un element clau de la qualitat en l'estimació del risc. L'arbre genealògic recollirà informació corresponent a:

- Tres generacions com a mínim, és a dir, de familiars de primer grau (pare/mare, germans/es i fills/es), segon grau (avis/àvies, oncles i nebots/des) i de tercer grau (cosins/es).
- L'edat actual de tots els familiars i l'edat de defunció dels familiars morts.
- Tots els casos de càncer (o malalties relacionades) indicant-ne el tipus i l'edat al diagnòstic. És molt important confirmar els diagnòstics de càncer mitjançant la informació clínica corresponent, per a així poder realitzar una estimació del risc individual i familiar més precisa.

### **Diagnòstic molecular**

- Informació prèvia a la realització de l'estudi genètic

Als individus d'alt risc de síndrome hereditària en els quals estigui indicada la realització de l'estudi genètic, abans se'ls explicarà els seus beneficis, limitacions i riscos, confirmant-se que ho han entès correctament i estan en condicions de fer-se l'estudi. El consentiment informat és preceptiu abans de la realització d'un estudi genètic i un major detall del seu contingut es presenta posteriorment.

La informació a transmetre ha de ser al més objectiva i completa possible, expressada de manera clara i entenedora, adaptada al nivell de comprensió i educació de l'individu i

explicada de manera gradual i d'acord amb la demanda de la persona que, segons els casos, podria comportar diferents visites. La informació haurà de ser recolzada mitjançant informació escrita apropiada i expressada de manera entenedora. És recomanable la valoració psicològica abans de la realització de l'estudi genètic.

#### → Informació sobre els resultats de l'estudi genètic

La comunicació dels resultats de l'estudi genètic s'ha de fer en persona sempre que sigui possible per a així poder respondre les preguntes i els dubtes que solen sorgir i, a la vegada, valorar el possible impacte psicològic. La discussió dels resultats amb la persona caldria centrar-la en els següents punts:

- Explicar i discutir els resultats i revisar la seva comprensió.
- Avaluar la resposta de la persona després de rebre el resultat.
- Discutir els plans de la persona de compartir els resultats amb els seus familiars.
- Reforçar la informació subministrada i aclarir dubtes.
- Preservar la privacitat i la confidencialitat de la informació dels resultats.
- Oferir suport psicològic si cal.

#### **Recomanacions de prevenció i reducció del risc**

Tots els individus atesos en una unitat de consell genètic han de rebre:

- Informació sobre quin és el risc personal i familiar.
- Educació sanitària sobre la prevenció primària (els factors de risc de càncer) i l'adopció d'hàbits de vida saludables.
- Explicació i discussió de les mesures de prevenció i reducció de risc disponibles adequades al seu risc; i de les mesures de seguiment, segons risc, tant de l'individu com dels familiars.
- Comunicació sobre la importància de donar a conèixer a la unitat de consell genètic qualsevol canvi en la història personal i familiar de càncer.

#### **Seguiment i avaluació**

El seguiment d'aquestes persones i famílies es realitzarà seguint les guies de pràctica clínica específiques i en el nivell assistencial adequat al seu risc. El seguiment de les persones d'alt risc es realitzarà en les unitats de càncer hereditari; el de les persones de risc moderat haurà de realitzar-se en les unitats de càncer familiar (pendents de constitució) en coordinació amb les unitats de càncer hereditari; i el de les persones de risc baix es durà a terme en l'àmbit de l'atenció primària.

El consell genètic ha de garantir el seguiment de la persona i la família a llarg termini amb la finalitat de:

- Actualitzar la història familiar i valorar-ne les modificacions.
- Revisar el seguiment mèdic de manera periòdica.

- Avaluar els resultats de les intervencions proposades.
- Avaluar i promoure l'adherència a les mesures de prevenció i de detecció precoç.
- Oferir ajuda psicològica si és necessari.

## POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIAR CLÀSSICA

### Definició

La poliposi adenomatosa familiar (PAF) és una malaltia hereditària autosòmica que es caracteritza per la presència de múltiples pòlips adenomatosos (més de 100) distribuïts al llarg de tot l'intestí gros.<sup>18</sup> El desenvolupament de pòlips sol iniciar-se a partir de la pubertat, encara que habitualment no ocasiona simptomatologia fins als 30-35 anys d'edat.<sup>18</sup> La seva incidència és d'1 cas per 10.000-20.000 habitants.<sup>13</sup> La penetració de la malaltia és pròxima al 100% i s'estima que és responsable de l'1% dels càncers colorectals. La PAF pot presentar manifestacions extracolòniques com adenomes en estómac, intestí prim i ampul·la de Vater (>50% de pacients), osteomes, quists epidèrmics, hipertròfia congènita de l'epiteli pigmentari de la retina i tumors desmoides. Més rarament s'associa carcinoma papil·lar de tiroide, tumors cerebrals i hepatoblastomes a la infància. Es denomina síndrome de Gardner la PAF quan s'acompanya de manifestacions extracolòniques;<sup>19</sup> síndrome de Turcot<sup>20</sup> si s'acompanya de tumors del sistema nerviós central.

La PAF posseeix un alt potencial de malignitat, de manera que si no s'efectua el tractament quirúrgic, la pràctica totalitat de pacients desenvoluparan un càncer colorectal abans dels 50 anys d'edat.<sup>18</sup> A més, aquests pacients també presenten un risc augmentat de neoplàsies extracolòniques.<sup>21</sup> Les estratègies preventives en la PAF van adreçades a disminuir les causes de mortalitat (principalment, el càncer colorectal, els tumors duodenals i els tumors desmoides) i inclouen l'anàlisi genètica, la cirurgia profilàctica, la vigilància de la població afectada i la quimioprevenió.

### Diagnòstic clínic

El diagnòstic clínic de la PAF pot efectuar-se quan un individu té més de 100 adenomes colorectals o quan un individu té múltiples adenomes i és familiar de primer grau d'un pacient diagnosticat de PAF.<sup>18,22</sup> La presència de manifestacions extracolòniques reforça la sospita diagnòstica.<sup>10,23</sup>

Una vegada realitzat el diagnòstic de sospita de PAF ha de completar-se l'estudi diagnòstic intentant identificar principalment les possibles manifestacions extracolòniques. Aquest estudi diagnòstic ha d'incloure: 1) colonoscòpia total; 2) gastroduodenoscòpia, preferentment amb endoscopi de visió lateral; 3) ecografia o TC (preferent TC helicoïdal) abdominopelviària (sospita de tumor desmoide); 4) avaluació clínica que inclogui palpació cervical; 5) retinoscòpia (opcional); 6) ortopantomografia (opcional).

Els pacients afectes de PAF i els seus familiars han de ser remesos a unitats especialitzades en càncer colorectal hereditari per al seu registre i atenció. El consell genètic ha de contemplar la detecció de mutacions en el gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*), les recomanacions referents al cribratge i tractament, i l'avaluació de l'impacte emocional.

En l'actualitat, la majoria de pacients amb PAF són diagnosticats en el context de programes de cribratge específics a causa dels seus antecedents familiars. No obstant això, en el



30-40% de nous casos no existeixen antecedents familiars de PAF, i són probablement deguts a mutacions *de novo*.<sup>22</sup>

## Diagnòstic genètic

El gen *APC* va ser identificat fa 10 anys a la zona 5q21 delimitada per deleccions presents en pacients amb PAF. Es considera que la majoria de les famílies afectes de PAF ho estan a causa de mutacions (majoritàriament mutacions puntuals si bé poden presentar-se grans deleccions) en el gen *APC*. Les mutacions germinals es localitzen en tota la regió codificant si bé predominen en la meitat 5' de l'exó 15 i en els exons 8 i 11, localitzant-se les més freqüents en els codons 1309 (18%) i 1061 (12%). Aquestes mutacions es detecten amb tècniques convencionals entre el 50-80% dels casos. Si bé inicialment s'havien reportat grans deleccions, només recentment s'han estudiat de manera sistemàtica i s'han detectat fins a un 10% dels casos.

El diagnòstic genètic es basa en l'estudi molecular del cas índex. Per a això es poden utilitzar diferents mètodes de cribratge molecular segons l'experiència del centre que inclouen la seqüenciació directa, el SSCP (*Single Strand Conformation Polymorphism*), la DGGE (*Denaturing Gradient Gel Electrophoresis*), la DHPLC (*Denaturing High Performance Liquid Chromatography*) o el PTT (test de la proteïna truncada). Per a aquestes tècniques es pot utilitzar o RNA o DNA com material inicial. Si la tècnica utilitzada en un principi no ha estat la seqüenciació directa, les possibles alteracions que es detectin hauran de ser confirmades mitjançant aquesta tècnica, que és considerada el *gold standard* per a la caracterització de les mutacions. Aquestes tècniques haurien de cobrir la majoria de la seqüència codificant del gen.

En cas de ser l'estudi negatiu caldria estudiar la presència de grans deleccions en el gen. Per a això es poden utilitzar tècniques basades en la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) quantitativa, els resultats de la qual hauran de ser confirmats mitjançant altres tècniques abans d'utilitzar-se a la clínica.

Quan no s'ha aconseguit detectar la mutació implicada en la PAF mitjançant les tècniques anteriors es pot oferir diagnòstic indirecte en famílies grans (si es disposa de sang de tres membres afectes, o de dos membres afectes i dels dos progenitors del familiar a estudiar). Aquest es porta a terme utilitzant 6 marcadors polimòrfics flanquejants al gen *APC* (D5S299, D5S82, D5134, D5S122, D5S346 i D5S318), fet que permet confeccionar l'haplotip de risc per a la família.

## Indicacions i utilitat clínica de l'estudi genètic

1. Confirmació diagnòstica de PAF havent-se realitzat prèviament el diagnòstic clínic de PAF o en presència d'antecedents familiars de PAF.
2. Cribratge molecular de PAF (diagnòstic presimptomàtic).

## Consell genètic

Es recomana oferir el diagnòstic molecular en l'adolescència atès que és el moment d'inici de les rectosigmoidoscòpies en els familiars en situació de risc. [Nivell d'evidència: IIb; Grau de recomanació: B] Si es detecta la mutació patogènica en una familiar en risc, el seu risc de desenvolupar la malaltia està a prop del 100% als 40 anys. El diagnòstic genètic pot ajudar a reforçar les recomanacions de seguiment basades en rectosigmoidoscòpies anuals o bianuals fins a evidenciar el desenvolupament de pòlips. Si en una família amb mutació patogènica identificada no es detecta la mutació en un familiar en risc, permet treure'l del programa de cribratge avisant que aquest individu té el risc de la població general de desenvolupar càncer colorectal. Alguns grups proposen, en aquests casos, la pràctica de sigmoidoscòpies molt espaiades sense que sigui possible arribar a un consens en aquest tema. [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C] En les famílies sense mutació detectada el diagnòstic molecular no és informatiu i el programa de seguiment ha de basar-se en el diagnòstic clínic personal i familiar.

## Cribratge

Es recomana oferir als familiars de risc (individus portadors de mutacions i familiars de primer grau d'un afecte de PAF en el qual no ha estat possible identificar la mutació genètica responsable de la malaltia) un cribratge de les manifestacions colòniques i extracolòniques de la PAF. [Nivell d'evidència: III; Grau de recomanació: B]

## Manifestacions colòniques

És important diagnosticar aviat la PAF, abans que es desenvolupi un càncer colorectal, per la qual cosa es recomana un control endoscòpic colònic regular a iniciar als 10-12 anys.<sup>24</sup> [Nivell d'evidència: III; Grau de recomanació: B] A causa que els adenomes apareixen difusament en tot el còlon, la realització d'una rectosigmoidoscòpia és suficient per establir si un individu expressa la malaltia.<sup>18,24</sup>

La periodicitat, sempre que no s'evidenciïn pòlips, serà:

- Anual des dels 10-12 anys fins als 25 anys.
- Biennal des dels 26 anys fins als 35 anys.
- Triennal des dels 36 fins als 45 anys.
- Cada 5-10 anys a partir dels 46 anys d'edat.

## Manifestacions extracolòniques

Un 40% dels pacients amb PAF presenten manifestacions extracolòniques associades. Entre les més freqüents destaquen les lesions gastroduodenals (hipertròfia glandular fúndica, adenomes o pòlips hiperplàsics, adenocarcinoma), hipertròfia congènita de l'epiteli pigmentari de la retina, tumors de parts toves (desmoides, fibromes), osteomes (en maxil·lars, crani i ossos llargs) i quists epidermoides.<sup>25</sup>

Estudis recents<sup>21</sup> han demostrat l'eficàcia del cribratge endoscòpic de l'afectació duodenal en la PAF per la qual cosa es recomana iniciar la realització d'endoscòpies gastroduodenals no més tard dels 30 anys d'edat. [Nivell d'evidència: III; Grau de recomanació: B] Els endoscòpis de visió lateral ofereixen una major precisió en l'obtenció de biòpsies de la regió periampul·lar respecte als de visió frontal.<sup>21</sup> La seva periodicitat dependrà de les troballes endoscòpiques i anatomopatològiques (classificació de Spigelman).<sup>21,26</sup>

Classificació de Spigelman modificada			
Variable	Puntuació		
	1 punt	2 punts	3 punts
Nombre de pòlips	1-4	5-20	>20
Grandària dels pòlips, mm	1-4	5-10	>10
Histologia	Tubular	Tubulovellós	Vellós
Displàsia	Baix grau	-	Alt grau

Nota. Classificació: Estadi 0, absència de pòlips; Estadi 1, 1-4 punts; Estadi II, 5-6 punts; Estadi III, 7-8 punts; Estadi IV, 9-12 punts

Estadi de Spigelman	Cribratge duodenal
Estadi 0	Gastroduodenoscòpia <sup>a</sup> a intervals de 5 anys
Estadi I	Gastroduodenoscòpia <sup>b</sup> a intervals de 5 anys
Estadi II	Gastroduodenoscòpia <sup>b</sup> a intervals de 3 anys
Estadi III	Gastroduodenoscòpia <sup>b</sup> a intervals d'1-2 anys
Estadi IV	Ecoendoscòpia <sup>b</sup> cada 3 mesos. Informar de la possibilitat de cirurgia profilàctica

a Incloure múltiples biòpsies a l'atzar dels plec mucosos

b Incloure polipectomia o múltiples biòpsies dels pòlips

En els pacients amb PAF en què s'ha dut a terme la colectomia, els tumors desmoides constitueixen la segona causa de mort després del carcinoma periampul·lar.<sup>21,27,28</sup> Es desconeix la fisiopatologia d'aquests tumors, encara que és habitual trobar l'antecedent de cirurgia abdominal prèvia i història familiar d'aquests, i s'associen a determinades mutacions en el gen *APC*.<sup>27,28</sup> Davant la sospita de tumor desmoide es recomana un cribratge mitjançant TC abdominal i/o ecografia abdominal. [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

Altres neoplàsies que poden esdevenir-se en el context de la PAF, encara que amb menor freqüència, són: carcinoma papil·lar de tiroide (2%), carcinoma pancreàtic (2%), hepatoblastoma (1,6%) i medul·loblastomes de l'angle pontocerebelós (< 1%).<sup>18</sup> Atesa la seva baixa incidència i el reduït rendiment del cribratge específic, aquest no està justificat.<sup>10</sup>

Es recomana l'exploració clínica anual incloent-hi la palpació cervical. [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C] D'altra banda, tenint en compte que la cirurgia precoç del hepatoblastoma és potencialment curativa, s'ha suggerit la utilitat de la determinació periòdica de les concentracions sèriques d' $\alpha$ -fetoproteïna i de la realització d'una ultrasonografia abdominal en els fills de pacients afectes de PAF, des del naixement fins als 5 anys d'edat.<sup>29</sup>

## Tractament

En aquests moments no existeix un tractament de la PAF com a tal. El que es porta a terme és un tractament de les seves manifestacions. El tractament de la PAF pot dividir-se en el tractament de l'afectació colorectal i el tractament de l'afectació extracolorectal.

### Afectació colònica

Els pacients amb PAF han de ser tractats quirúrgicament per evitar el desenvolupament precoç de càncer colorectal.<sup>18</sup> S'ha suggerit que aquesta cirurgia ha de portar-se a terme quan no es pot garantir el control endoscòpic de l'afectació colorectal,<sup>18,30</sup> intentant endarrerir la cirurgia fins a l'acabament de la pubertat si és possible.<sup>31</sup> [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

Existeixen tres tècniques quirúrgiques per tractar aquests malalts: 1) la colectomia subtotal amb anastomosi ileorectal; 2) la proctocolectomia amb reservori ileoanal; i 3) la proctocolectomia amb ileostomia definitiva. Les dues primeres tècniques són les d'elecció, reservant l'última a situacions extremes en què és impossible conservar els esfínters a causa de l'afectació rectal, assegurar un control endoscòpic posterior, o bé és una decisió informada del pacient. L'elecció de la tècnica quirúrgica dependrà de l'edat de diagnòstic de la PAF, del fenotip d'aquesta i de la història familiar, de l'afectació rectal, del seguiment estricte posterior, així com del mateix pacient després de rebre una informació exhaustiva dels beneficis i riscos de cadascuna d'elles.<sup>30</sup>

En els pacients amb PAF, es recomana realitzar un seguiment endoscòpic després de la colectomia mitjançant rectoscòpia o reservorioscòpia. [Nivell d'evidència: IIb; Grau de recomanació: B] Es recomana rectoscòpia cada 6-12 mesos quan s'hagi realitzat una conservació del recte, podent espaiar més els controls (12-24 mesos) en els casos en els quals s'ha dut a terme un reservori ileal. [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

### Afectacions extracolòniques

El tractament dels pòlips gastroduodenals varia segons la seva localització. Els fúndics, una vegada confirmat el seu caràcter hiperplàsic, no necessiten tractament. En el duodè, les característiques histològiques dels pòlips i les anatòmiques de la víscera en què assenten, dificulten qualsevol teràpia, ja que pot donar lloc a complicacions (perforació, hemorràgia, colangitis i pancreatitis, entre d'altres). La incorporació de l'ecoendoscòpia ha permès un millor diagnòstic de l'extensió de la malaltia. Per als pòlips aïllats la polipectomia endoscòpica es recomana com la millor opció. Quan l'afectació duodenal és greu (pòlips múltiples, grans, vellosos o amb displàsia greu -estadi IV de la classificació de Spigelman-) el tractament recomanat és la duodenopancreatectomia cefàlica amb preservació de pílor i anastomosi pancreatogàstrica.<sup>21,26</sup> [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C] El tractament dels pòlips ampul·lars és difícil ja que la polipectomia està dificultada per l'existència de l'orifici de la papil·la que cal evitar danyar per prevenir complicacions greus.

El tractament dels tumors desmoides és principalment empíric. Es recomana com a tractament de primera línia dels tumors desmoides associats a PAF els AINE

(antiinflamatoris no esteroïdals) en combinació amb tamoxifèn. El tractament quirúrgic hauria de limitar-se a aquells tumors desmoides que poden causar complicacions greus (obstrucció intestinal, isquèmia intestinal, etc.).<sup>27</sup> [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

## Quimioprevençió

Diversos estudis han avaluat la utilitat de la quimioprevençió en la PAF.

L'administració d'AINE (sulindac, celecoxib i probablement altres) en la PAF únicament està acceptada com a teràpia adjuvant a la cirurgia en pacients amb pòlips residuals i mai com a alternativa a aquesta.<sup>18,27</sup> [Nivell d'evidència: IIb; Grau de recomanació: B] La desaparició dels pòlips després de l'administració d'AINE no exclou la vigilància endoscòpica. L'administració d'AINE no està justificada en la prevenció primària de la PAF en pacients portadors de mutacions en el gen *APC*.<sup>32</sup> [Nivell d'evidència: I; Grau de recomanació: A]

Principals recomanacions	Grau
<b>Cribratge</b>	
• Oferir als familiars de risc un cribratge de les manifestacions colòniques i extracolòniques	B
• El control endoscòpic colònic hauria de ser regular i iniciar-se als 10-12 anys	B
• El control endoscòpic de l'afectació duodenal hauria d'iniciar-se no més tard dels 30 anys	B
<b>Tractament</b>	
<u>Afectació colònica</u>	
• Els pacients amb PAF han de ser tractats quirúrgicament per evitar el desenvolupament de càncer colorectal	C
• Cal realitzar un seguiment endoscòpic després de la colectomia mitjançant rectoscòpia o reservorioscòpia	B
<u>Afectacions extracolòniques</u>	
• Quan l'afectació duodenal és greu es recomana duodoneopancreatectomia cefàlica amb preservació de pílor i anastomosi pancreatogàstrica	C
• El tractament quirúrgic dels tumors desmoides hauria de limitar-se a aquells casos de complicacions greus per al pacient	C
<b>Quimioprevençió</b>	
• L'administració d'AINE no està justificada en la prevenció primària de la PAF	A

## POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIAR ATENUADA

### Definició

La PAF atenuada constitueix una variant de la PAF clàssica, que es caracteritza en la majoria dels casos per la presència de nombrosos pòlips, generalment més de 20 i menys de 100,<sup>33,34</sup> localitzats preferentment en el còlon dret, i amb una edat de presentació del càncer colorectal aproximadament 10 anys més tardana que en la PAF clàssica.<sup>24,35</sup>

Els individus amb poliposi atenuada normalment no tenen hipertròfia congènita de l'epiteli de la retina, però poden presentar adenomes duodenals, pòlips fúndics gàstrics i, rares vegades, tumors desmoides.<sup>34</sup>

De la mateixa manera que en la PAF clàssica, les estratègies preventives van adreçades a disminuir la incidència de càncer colorectal i la seva mortalitat.

Generalment s'havia acceptat que la PAF atenuada seguia un patró autosòmic dominant, de la mateixa manera que la forma clàssica, però amb un índex de mutacions *de novo* superior. Recentment s'ha descrit que fins a un 30% de les PAF atenuades segueixen un patró d'herència autosòmic recessiu,<sup>36</sup> denominant-se aquesta alteració poliposi associada al gen *MYH*.<sup>37,38</sup>

### Diagnòstic clínic

El diagnòstic clínic de la PAF atenuada ha de sospitar-se quan un individu té 20 o més adenomes colorectals<sup>33,34,39</sup> o quan té múltiples adenomes colorectals i és familiar de primer grau d'un pacient diagnosticat de PAF clàssica o PAF atenuada. En aquests pacients es recomana realitzar una colonoscòpia completa a causa de la tendència a presentar pòlips exclusivament en el còlon dret.<sup>24</sup> [Nivell d'evidència: III; Grau de recomanació: B]

No existeixen publicacions que permetin fer una avaluació correcta sobre el risc de presentar manifestacions extracolòniques en la PAF atenuada. Les manifestacions més freqüents són els adenomes gàstrics i duodenals.<sup>33</sup>

### Diagnòstic genètic

Un percentatge de casos de PAF atenuada presenta un patró d'herència autosòmica dominant, i són deguts a mutacions en el gen *APC*, principalment localitzades als extrems 5' i 3' del gen. Recentment s'ha demostrat la participació del gen *MYH* en el desenvolupament de la PAF atenuada. El gen *MYH* causa la PAF a través d'un patró d'herència autosòmica recessiu.

Les mutacions en el gen *MYH* són menys heterogènies que en el gen *APC*, i les seves freqüències mostren marcades diferències ètniques. Dues variants, Y165C i G382D, suposen el 75% de les variants identificades en el gen *MYH* en caucàsics. No existeix suficient informació per realitzar una correlació genotip-fenotip en relació amb les variants

del gen *MYH*. S'han descrit manifestacions extracolòniques relacionades amb el *MYH* com els pilomatricomes, pòlips duodenals i el càncer gàstric d'aparició precoç.

Fins avui, les mutacions bial·lèliques en el gen *MYH* s'han identificat només en famílies diagnosticades de PAF atenuada o PAF clàssica, podent explicar fins a una tercera part dels pacients amb formes atenuades de PAF.

Malgrat la falta d'evidència científica, una vegada realitzat el diagnòstic de sospita de PAF atenuada, cal orientar l'estudi genètic basant-se en si existeix o no història familiar de PAF atenuada amb patró d'herència autosòmica dominant. En el cas d'existir s'iniciarà l'estudi mitjançant l'anàlisi del gen *APC* en línia germinal; si no existeix, s'iniciarà l'estudi mitjançant l'anàlisi del gen *MYH*, i en cas de no identificar mutacions en aquest gen, es proposarà realitzar l'anàlisi del gen *APC*. [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: D] Quan s'identifica una mutació bial·lèlica en el gen *MYH* en un individu, per oferir el diagnòstic presimptomàtic als familiars, cal tenir en compte el patró d'herència recessiu. Per tant cal recomanar l'estudi genètic de tots els familiars de primer grau; i per a un correcte estudi dels fills es recomana haver estudiat prèviament el gen *MYH* en el cònjuge.

## Cribratge

### Manifestacions colòniques

Als familiars en risc (individus portadors de mutacions i aquells pertanyents a famílies amb PAF atenuada en què no s'ha identificat la mutació), es recomana oferir-los una colonoscòpia completa a partir dels 15-25 anys, en funció de l'edat de presentació de la malaltia en els familiars afectes. L'exploració haurà de repetir-se cada 5 anys fins a arribar als 30 anys; a partir d'aquest moment es recomana una colonoscòpia cada dos anys fins als 74 anys; i a partir d'aquesta edat, s'individualitzarà cada cas segons la patologia associada i l'estat general.<sup>24,33</sup> Si es detecten pòlips en la colonoscòpia i aquests poden ser ressecats mitjançant polipectomia, aquesta haurà de repetir-se anualment. [Nivell d'evidència: III; Grau de recomanació: B]

### Manifestacions extracolòniques

Es recomana realitzar el mateix cribratge que en la PAF clàssica. [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

## Tractament

No existeix un tractament de la PAF atenuada, en l'actualitat únicament es tracten les seves manifestacions o s'efectua tractament profilàctic per evitar el desenvolupament del càncer.

### Afectació colònica

Es recomana realitzar colectomia profilàctica en aquells casos amb múltiples adenomes, en què no pot assegurar-se un total control mitjançant colonoscòpia i polipectomies. [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

La tècnica quirúrgica d'elecció en la PAF atenuada és la colectomia subtotal amb anastomosi ileorectal, sempre que pugui realitzar-se un seguiment posterior del recte mitjançant rectoscòpia.<sup>33</sup>

### Afectacions extracolòniques

Es recomana realitzar el mateix tractament que en la PAF clàssica. [Nivell d'evidència: IV; grau de recomanació: C]

Principals recomanacions	Grau
<b>Cribratge</b>	
• Oferir als familiars de risc un cribratge de les manifestacions colòniques i extracolòniques	C
• El control endoscòpic colònic hauria de ser regular i iniciar-se als 15-25 anys i realitzar-se cada 5 anys fins als 30 anys i posteriorment cada 2 anys fins als 74 anys	C
• El control endoscòpic de l'afectació duodenal hauria d' iniciar-se no més tard dels 30 anys	C
<b>Tractament</b>	
<u>Afectació colorectal</u>	
• Els pacients amb PAF atenuada haurien de ser tractats amb colectomia profilàctica quan no pugui assegurar-se un control total mitjançant colonoscòpia	C
• La tècnica quirúrgica recomanada seria la colectomia subtotal amb anastomosi ileorectal, sempre que pugui realitzar-se un seguiment posterior amb rectoscòpies	C
<u>Afectacions extracolòniques</u>	
• Quan l'afectació duodenal és greu es recomana duodoneopancreatectomia cefàlica amb preservació de pílora i anastomosi pancreatogàstrica	C
• El tractament quirúrgic dels tumors desmoides hauria de limitar-se a aquells casos de complicacions greus per al pacient	C



## SÍNDROME DE LYNCH

### Definició

La síndrome de Lynch, també coneguda com a càncer colorectal hereditari no associat a poliposi (CCHNP), és una malaltia hereditària amb herència autosòmica dominant i correspon a la predisposició genètica a patir càncer colorectal més freqüent, així com altres manifestacions extracolòniques com neoplàsies d'endometri, ovari, estómac, intestí prim, tracte hepatobiliar, tracte urinari superior, cervell i pell. Representa entre l'1-3% dels casos de càncer colorectal dependent de la població estudiada. En la població espanyola s'estima que representa el 2,5%.<sup>40,41</sup>

El CCHNP està associat a mutacions germinals en gens implicats en la via de reparació en l'aparellament del DNA (*Mismatch Repair*), fonamentalment els gens *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*. Les mutacions a *MLH1* i *MSH2* són les majoritàries i suposen al voltant del 90% de les mutacions trobades en famílies CCHNP, mentre que les mutacions en *MSH6* suposen al voltant del 7-10%, i les mutacions en *PMS2* són anecdòtiques (menys del 5%). També s'han publicat mutacions en els gens *MSH3*, *EXO1* i *TGFbR2* en algunes famílies CCHNP encara que la significació clínica no està ben establerta.<sup>42</sup>

Un individu portador de mutació en un d'aquests gens reparadors té un risc acumulat al llarg de la vida de desenvolupar càncer colorectal del 80% aproximadament, d'un 60% per al càncer d'endometri, d'entre el 10-15% per als tumors d'ovari o estómac i un risc superior a la població general per a tumors de vies urinàries, intestí prim, via biliar i pàncrees, i tumors sebàcics de la pell.<sup>43</sup>

### Diagnòstic clínic

En 1989 es va establir l'*International Collaborative Group* en CCHNP i un dels seus objectius inicials va ser desenvolupar uns criteris diagnòstics uniformes del CCHNP per poder establir projectes d'investigació homogenis en aquest camp. Al 1991, es van publicar els anomenats criteris d'Amsterdam I,<sup>44</sup> l'objectiu dels quals era aconseguir uns criteris altament específics per a la selecció de famílies amb fins d'investigació. En resposta a la preocupació que els criteris d'Amsterdam I eren molt estrictes, especialment per a la pràctica clínica, al 1998 es van proposar uns nous criteris, denominats Amsterdam tipus II, que van incloure l'agregació familiar de càncer colorectal, endometri, vies urinàries, pelvis renal i intestí prim.<sup>45</sup>

#### Criteris clínics de sospita diagnòstica del càncer colorectal hereditari no poliposi (CCHNP)

##### Criteris d'Amsterdam I/II (han de complir-se tots els criteris)<sup>44,45</sup>

1. Mínim 3 individus amb càncer colorectal o tumor associat al CCHNP (endometri, intestí prim, urèter o pelvis renal)
2. Un dels familiars és de primer grau dels altres dos
3. Mínim dues generacions consecutives afectes
4. Mínim un cas diagnosticat abans dels 50 anys
5. Exclusió del diagnòstic de poliposi adenomatosa familiar
6. Confirmació dels diagnòstics amb informes anatomopatològics

Paral·lelament, amb el descobriment de la inestabilitat de microsatèl·lits (IMS) i la seva alta freqüència en el càncer colorectal associat al CCHNP, es van proposar en 1997 els anomenats criteris de Bethesda per a la identificació de tumors candidats a realitzar l'anàlisi d'IMS.<sup>46</sup> Una modificació dels criteris de Bethesda es va proposar al 2001 per l'Associació Americana de Gastroenterologia<sup>39</sup> i, recentment, al 2004, s'han publicat els criteris de Bethesda revisats per identificar individus amb CCHNP i recomanar l'estudi d'IMS.<sup>47</sup> S'estima que la freqüència de CCHNP sobre la base del compliment dels criteris d'Amsterdam a Espanya és del 2,5% de tots els càncers colorectals, i que el 19% dels pacients amb càncer colorectal compleixen com a mínim un dels criteris de Bethesda.<sup>41</sup>

#### Criteris d'estudi d'inestabilitat de microsatèl·lits (IMS) en càncer colorectal

##### Criteris de Bethesda revisats <sup>47</sup> (s'ha de complir algun dels criteris)

Seràn analitzats per IMS els tumors d'individus en les següents situacions:

1. Càncer colorectal diagnosticat abans dels 50 anys
2. Presència de càncer colorectal sincrònic o metacrònic, o de càncer colorectal i un tumor<sup>a</sup> associat a CCHNP, independentment de l'edat
3. Càncer colorectal amb histologia<sup>b</sup> de tumor d'IMS-alta diagnosticat abans dels 60 anys<sup>c</sup>
4. Càncer colorectal i un o més familiars de primer grau amb un tumor associat a CCHNP diagnosticat abans dels 50 anys
5. Càncer colorectal i dos o més familiars de primer o segon grau amb un tumor associat a CCHNP independentment de l'edat de diagnòstic

a Tumors associats a CCHNP: colorectal, endometrial, estómac, ovari, pàncrees, urèter i pelvis renal, tracte biliar, cerebral (normalment glioblastoma, Síndrome de Turcot), adenomes sebàcics i queratoacantomes (Síndrome de Muir-Torre), i tumors de l'intestí prim

b Presència de limfòcits infiltrants de tumor, reacció Crohn-like, diferenciació mucinosa/anell de segell, o medul·lar

c No consens sobre la inclusió de límit d'edat en el criteri 3; els participants van votar mantenir edat inferior a 60 anys en les guies

La sospita clínica del CCHNP es basa en el compliment dels criteris d'Amsterdam tipus I i II. Aquests criteris són els més específics per al diagnòstic clínic del CCHNP, però la seva baixa sensibilitat és una limitació per utilitzar-los com a única eina per identificar el CCHNP en la pràctica clínica. Els criteris de Bethesda es poden utilitzar com una eina inicial per identificar individus amb risc de CCHNP i candidats a la realització d'IMS i tinció de les proteïnes MLH1, MSH2 i MSH6 per immunohistoquímica (IHQ). En aquests casos, el diagnòstic definitiu de CCHNP dependrà de la identificació d'una mutació germinal en els gens reparadors del DNA.

Estudis de cohort recents suggereixen que les famílies que compleixen criteris d'Amsterdam I, però en què no existeix defecte en els gens reparadors ni IMS, no comparteixen la mateixa incidència de càncer que famílies amb síndrome de Lynch i mutació identificada en un dels gens reparadors. Recentment, s'ha suggerit que les famílies amb aquestes característiques se les designi com "**càncer colorectal familiar tipus X**" (**Familial Colorectal Cancer Type X**), la base genètica del qual es desconeix, per tal de diferenciar-ho de la síndrome de Lynch. Els membres d'aquestes famílies tenen menor incidència de càncer colorectal, l'edat al diagnòstic és més tardana i no tenen major risc per a altres neoplàsies. Per a les famílies que compleixin aquests criteris es recomana un protocol de seguiment menys estricte, incloent colonoscòpia cada 5 anys a iniciar als 35 anys o 5-10 anys abans del diagnòstic

més jove en la família.<sup>48</sup> Abans d'etiquetar una família que compleixi criteris d'Amsterdam I com a Família X, caldria que es complissin els següents criteris:<sup>49</sup>

1. Haver estudiat més d'un bloc tumoral dins de la família i que cap presenti IMS (fenotip RER negatiu).
2. Haver realitzat estudi d'IHQ de MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2 a més d'un bloc tumoral dins de la família i que presentin una expressió normal.
3. S'ha dut a terme seqüenciació i estudi de grans deleccions dels gens reparadors i no s'ha identificat cap alteració genètica.

## Diagnòstic genètic

A causa de l'elevada incidència de càncer colorectal, és possible observar una agregació de tumors presumiblement esporàdics en el si d'una determinada família sense que això signifiqui que ens trobem davant una situació de CCHNP. Atès que no és factible efectuar l'anàlisi genètica a tots els malalts afectes de càncer colorectal, es recomana fer un precibratge dels individus tributaris d'aquesta mesura sobre la base de criteris clínics de sospita. Entre aquests, els criteris d'Amsterdam originals<sup>44</sup> o revisats<sup>45</sup> són molt específics però poc sensibles, havent-se proposat utilitzar els criteris de Bethesda,<sup>50</sup> recentment revisats.<sup>51,52</sup> [Nivell d'evidència: IIa; Grau de recomanació: B]

La realització d'IMS o la tinció per IHQ de les proteïnes reparadores és una estratègia efectiva per seleccionar els individus candidats a un estudi genètic. La decisió de realitzar una o una altra tècnica, o ambdues, és controvertida ja que existeixen dades en la literatura que mostren una sensibilitat equivalent de les dues tècniques, mentre que altres treballs suggereixen que l'anàlisi de la IMS és més sensible. No obstant això, la pèrdua d'expressió d'una proteïna permet dirigir l'estudi genètic posterior.<sup>53-56</sup>

### **Anàlisi d'inestabilitat de microsatèl·lits en teixit tumoral**

La IMS constitueix un marcador fenotípic del CCHNP, però també es pot trobar en el 7-15% de tumors esporàdics (aquesta última situació es deu a la hipermetilació del promotor de *MLH1* o mutacions somàtiques en alguns dels gens reparadors).

El panell de marcadors de microsatèl·lits per IMS comprèn el BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 i D17S250.<sup>57</sup> Alguns estudis proposen utilitzar només el BAT26 com a marcador.<sup>54</sup>

### **Immunohistoquímica per a les proteïnes reparadores en teixit tumoral**

La IHQ detecta la presència o absència d'expressió de la proteïna analitzada (proteïnes reparadores MLH1, MSH2, MSH6 i PSM2) i, en cas d'absència, permet dirigir l'anàlisi molecular posterior. Cal tenir present que, algunes mutacions en gens reparadors no es tradueixen en absència de la proteïna corresponent, i que canvis epigenètics sí poden provocar absència d'expressió.

## Detecció de mutacions germinals en DNA genòmic

Actualment, es pot optar per realitzar la detecció de reordenaments genòmics en els gens reparadors previ al cribratge de mutacions puntuals a causa de la relativa elevada freqüència d'aquestes alteracions en famílies amb CCHNP i la seva senzillesa tècnica gràcies a la disponibilitat d'assajos ràpids. En cas de detectar una reordenació genòmica es podria obviar el cribratge de mutacions puntuals.<sup>58</sup> [Nivell d'evidència: IV; grau de recomanació: C]

El cribratge de mutacions puntuals en els gens reparadors implicats es pot realitzar mitjançant diverses tècniques (seqüenciació directa, SSCP, DHPLC, DGGE, PTT o altres) depenent de les preferències i disponibilitats del laboratori. Aquest cribratge se sol realitzar exó per exó o en diversos fragments de cada gen reparador i és, per tant, costós i laboriós.

## Caracterització de la mutació patogènica

Si no s'ha utilitzat la seqüenciació directa com a estratègia de cribratge, cal detectar i caracteritzar la mutació mitjançant aquesta tècnica en el DNA original. En ocasions, la implicació causal de l'alteració genètica identificada en una determinada família pot ser complexa quan es tracta d'una mutació amb un efecte funcional poc clar com, per exemple, la mutació de canvi d'aminoàcid.

## Estratègia d'estudi molecular

La freqüència de mutacions és superior en els individus que compleixen els criteris d'Amsterdam (22-86%) enfront dels que no els compleixen (8-30%), encara que la freqüència en aquest últim grup no és menyspreable.<sup>51,51,59-62</sup>

Ateses les limitacions de la IHQ i la IMS es recomana utilitzar ambdues de manera complementària en la fase de cribratge molecular del CCHNP.<sup>51,63</sup> Vasen et al. suggereixen que la millor estratègia per decidir l'ordre d'inici de l'estudi per IHQ o IMS es realitzi en funció de la probabilitat de detectar una mutació germinal. En famílies amb criteris d'Amsterdam, en què la taxa de detecció és més elevada, el primer pas podria ser l'anàlisi per IHQ i, si aquesta fos normal, realitzar després l'estudi d'IMS per a major confirmació. En pacients amb criteris de Bethesda, el primer pas seria l'anàlisi d'IMS seguit de l'anàlisi d'IHQ de tots els tumors classificats com d'IMS alta.<sup>49</sup>

Les famílies que compleixen els criteris d'Amsterdam tipus I i II, si hi ha bloc tumoral disponible, són candidates a estudi de la IMS i d' IHQ de proteïnes reparadores (MLH1, MSH2, MSH6), seleccionant per a l'estudi l'individu amb més factors clínics suggestius de CCHNP. Si el tumor presenta IMS o pèrdua d'expressió de les proteïnes MLH1 o MSH2, es recomana realitzar estudi genètic de *MLH1* i/o *MSH2*. Si hi ha pèrdua d'expressió de MSH6, es recomana l'estudi genètic de *MSH6*. Si el tumor no presenta IMS ni pèrdua d'expressió de cap proteïna, no es recomana continuar amb l'estudi genètic atesa la poca probabilitat d'identificar una mutació patogènica. [Nivell d'evidència: IIa; Grau de recomanació: B] Si la IMS i la IHQ no són valorables, aquests resultats no són informatius i caldria practicar estudi genètic de *MLH1* i *MSH2*. De la mateixa manera, si no hi ha bloc tumoral disponible, es pot

considerar directament l'estudi de mutacions en els gens reparadors, especialment *MLH1* i *MSH2*.

L'Associació Americana de Gastroenterologia, basant-se en la probabilitat d'identificar una mutació en les famílies amb criteris d'Amsterdam, apunta que es pot valorar directament realitzar l'estudi genètic de *MLH1* i *MSH2* en els individus que compleixen aquests criteris, especialment quan no hi ha tumor disponible per realitzar la IMS o la IHQ.<sup>46</sup>

Com a excepció, si no hi ha cap familiar afecte viu i la família compleix els criteris d'Amsterdam I/II, pot considerar-se l'estudi de mutacions en els individus sans amb risc de ser portadors després de rebre assessorament genètic.

Quant als individus que compleixen els criteris de Bethesda revisats, si hi ha bloc tumoral disponible, són candidats a l'estudi de la IMS o de la pèrdua d'expressió de les proteïnes *MLH1*, *MSH2* i *MSH6* mitjançant IHQ i seguint el mateix algorisme descrit anteriorment.

En famílies en què s'hagi detectat la mutació genètica causal, es recomana oferir l'estudi directe predictiu als individus de risc de la família. Aquest estudi està indicat quan existeix la seguretat que es tracta d'una mutació patogènica. Davant una variant genètica de significat incert, es poden realitzar estudis d'investigació per veure si la variant té un efecte patogènic. En aquests casos es recomana fer una valoració conjunta entre els clínics i els genetistes, per adequar les recomanacions de cribratge.<sup>10,39,64,65</sup>

## Cribratge

El CCHNP i la PAF estan associats a gens d'alta penetració, i les dues entitats juntes representen aproximadament el 5% del càncer colorectal. La majoria de casos restants en què s'observa agregació familiar (representa entre un 15-20% de tots els casos de càncer colorectal), poden representar formes incompletes de CCHNP o bé són probablement deguts a gens de baixa penetració, i confereixen un risc moderat de càncer colorectal.<sup>66</sup> Diferents organitzacions, com la National Comprehensive Cancer Network,<sup>24</sup> recomanen que en aquests casos el cribratge per al càncer colorectal s'iniciï als 40 anys o 10 anys abans del diagnòstic més jove a la família, amb una periodicitat de cada 5-10 anys. **[Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]**

## Neoplàsies colòniques

Järvinen et al.<sup>67</sup> van demostrar que el cribratge amb colonoscòpia en CCHNP en un estudi clínic comparatiu amb un seguiment de 15 anys oferia un benefici en termes de reducció de la incidència i mortalitat per càncer colorectal.<sup>68</sup> **[Nivell d'evidència: IIa. Grau de recomanació: B]** Es recomana oferir el cribratge amb colonoscòpia als individus d'alt risc de CCHNP (portadors de mutació en els gens reparadors i els familiars de primer grau d'un afecte de càncer en una família amb criteris clínics de CCHNP, en la què no ha estat possible identificar la mutació) a una edat més jove que la població general (a partir dels 20-25 anys o 10 anys abans dels casos més joves de la família) i amb una major periodicitat (entre 1-2 anys).<sup>18,24,69</sup> **[Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]**

El diagnòstic genètic es considera que és cost-efectiu en afavorir que, en les famílies en què s'hagi detectat una mutació en un dels gens reparadors, el cribratge endoscòpic es faci únicament en els individus portadors de la mutació genètica.<sup>70</sup>

Com encara no es disposa de dades en mutacions en el gen *MSH6* en la nostra població, en el cas que es trobin mutacions en aquest gen, es recomanarà el mateix protocol de cribratge que als portadors de *MLH1* i *MSH2*. [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

### Neoplàsies extracolòniques

Les dones que pertanyen a famílies amb CCHNP i les portadores de mutació en un dels gens reparadors del DNA, tenen un risc acumulat al llarg de la vida de desenvolupar un càncer endometrial del 25-50% i del 8-12% per càncer d'ovari,<sup>71</sup> pel que sembla raonable recomanar un cribratge específic amb la finalitat de reduir la morbiditat i mortalitat per a aquests càncers en aquestes famílies.

Encara que actualment no està definit totalment quin és el mètode òptim per al cribratge ginecològic,<sup>18</sup> en aquestes dones es recomana iniciar a partir dels 30-35 anys l'ecografia transvaginal anual (a la primera fase del cicle menstrual) i l'exploració pelviana, sent opcional el marcador Ca125. Alguns autors inclouen l'aspirat endometrial a partir dels 25-35 anys. [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C] No hi ha estudis que hagin demostrat l'eficàcia i efectivitat d'aquest seguiment ginecològic ni dades definitives que recolzin que l'ús d'aquestes estratègies permeti reduir el risc de càncer.<sup>71</sup>

No s'ha demostrat l'eficàcia del cribratge d'altres neoplàsies associades a aquesta síndrome. El cribratge del càncer gàstric o de les neoplàsies de vies urinàries només es recomana en famílies en què hi hagi antecedents d'aquestes neoplàsies. En aquestes famílies, el seguiment que s'ha suggerit és la gastroscòpia cada 1-2 anys, a iniciar a partir dels 30-35 anys, i citologia urinària a primera hora del matí cada 1-2 anys, a partir dels 30-35 anys, amb exploracions radiològiques complementàries.<sup>72</sup> [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C] En famílies amb la síndrome de Muir-Torre cal considerar fer revisions de les lesions cutànies (adenomes o carcinomes sebàcics, queratoacantomes).

### Tractament

No existeix un tractament específic per al càncer colorectal diagnosticat en el context d'aquesta síndrome. Quan es diagnostiqui un adenoma irreseccable per endoscòpia, múltiples adenomes avançats, o un adenocarcinoma colorectal, es pot plantejar la colectomia subtotal com a alternativa a la colectomia parcial amb colonoscòpia anual.<sup>43</sup> L'opció de la colectomia subtotal es planteja ja que el risc de segones neoplàsies metacròniques és elevat, i a més existeix un alt risc que lesions premalignes passin desapercibudes, atès que alguns adenomes en CCHNP poden ser plans i tenen un procés de carcinogènesi accelerat. [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

En dones portadores de mutació que hagin finalitzat el seu desig reproductiu, o bé siguin tributàries de tractament quirúrgic per un altre motiu o pertanyen a famílies amb presència de càncer d'endometri o ovari es pot plantejar la possibilitat de la histerectomia i la salpingo-ooforectomia bilateral profilàctica com una opció a discutir.<sup>73,74</sup> [Nivell d'evidència: III; Grau de recomanació: B]

Als pacients ja diagnosticats i tractats quirúrgicament d'una neoplàsia colorectal, es recomana fer sempre un seguiment anual amb endoscòpia del còlon i/o recte romanents. [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

## Quimioprevençió

S'està investigant la quimioprevençió del càncer colorectal com a opció per al maneig dels individus amb CCHNP, però de moment no existeixen dades concloents sobre la seva eficàcia. Actualment, només hauria de considerar-se aquesta opció en el context d'assajos clínics.<sup>75,76</sup>

Principals recomanacions	Grau
<b>Diagnòstic genètic</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Es recomana realitzar un precibratge dels familiars de pacients amb càncer colorectal d'acord amb criteris de sospita clínica (Amsterdam, Bethesda)</li> <li>Si no hi ha IMS ni pèrdua d'expressió de cap proteïna reparadora, no hauria de continuar-se l'estudi genètic atesa la baixa probabilitat d'identificar una mutació patogènica en els gens reparadors</li> </ul>	<p>B</p> <p>B</p>
<b>Cribratge</b>	
<u>Neoplàsies colòniques</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>En portadors de mutacions o en individus amb criteris clínics de síndrome de Lynch sense mutació identificada però amb IMS, el cribratge hauria d'iniciar-se als 20-25 anys (o 10 anys abans del cas més jove en la família) i una periodicitat entre 1-2 anys</li> </ul>	C
<u>Neoplàsies extracolòniques</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sense estar definit el mètode òptim de cribratge, en les dones es recomana iniciar a partir dels 30-35 anys ecografia transvaginal anual amb o sense raspament uterí</li> <li>S'ha suggerit gastroscòpia i citologies urinàries a partir dels 30-35 anys (cada 1-2 anys) si hi ha història familiar de càncer gàstric o de vies urinàries</li> </ul>	<p>C</p> <p>C</p>
<b>Tractament</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Si es diagnostica un adenoma irreseccable, múltiples adenomes avançats o un adenocarcinoma colorectal, es pot plantejar la colectomia (sub)total com a alternativa a la colectomia parcial amb colonoscòpia anual</li> <li>En els pacients diagnosticats i tractats quirúrgicament de neoplàsia colorectal, es recomana un seguiment anual amb endoscòpia de còlon i/o recte romanents</li> </ul>	<p>C</p> <p>C</p>



## CÀNCER DE MAMA I OVARI HEREDITARIS

### Definició

El càncer de mama és el tumor més freqüent en la dona a Catalunya, representant el 28% de tots els tumors. Les xifres de major prevalença es troben entre el grup d'edat dels 65 als 79 anys i, si s'estratifica per edat, es troba 1 cas de càncer de mama per cada 70 dones menors de 30 anys, 1 cas per cada 15 dones de 60 anys i 1 cas per cada 8 dones de 70 anys.

La presència d'història familiar de càncer de mama és un factor de risc important i demostrat, però cal considerar que pot ser secundària a factors ambientals i/o genètics compartits entre membres d'una mateixa família. Estudis de cohort han demostrat que tenir un familiar de primer grau, sigui mare o germana, amb càncer de mama incrementa en 1,5-2<sup>77</sup> el risc d'una dona de desenvolupar càncer de mama. Aquest risc és superior si l'edat de diagnòstic és inferior als 50 anys o si és un càncer de mama bilateral. Recentment, segons dades del *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, el risc de patir càncer de mama fins als 80 anys en dones que no tenen familiars amb càncer de mama és del 7,8%. Aquest risc augmenta al 13,3% si existeix un familiar de primer grau afecte d'aquesta patologia i al 21,1% si n'existeixen dos.<sup>78</sup>

Una història familiar positiva de càncer de mama, tanmateix, no implica necessàriament la presència d'una mutació genètica hereditària de predisposició al càncer de mama. És doncs important destacar que del total de casos de càncer de mama, el 70% seran tumors esporàdics, el 15-20% correspondran a casos d'agregació familiar i només el 5-10% seran hereditaris.<sup>79</sup>

El grup d'agregació familiar està format per aquelles famílies amb diversos casos de càncer de mama sense que sigui evident un patró d'herència autosòmica dominant; es considera que aquests casos seran deguts a una predisposició genètica més feble, encara no ben definida, probablement resultat de la interacció de múltiples gens de baixa penetració juntament amb l'efecte de factors ambientals.<sup>80</sup> Les persones que pertanyen a aquest grup presenten un increment del risc de càncer respecte a la població general (risc moderat) que varia segons el nombre de casos i grau de parentesc, encara que no iguala al risc de les persones amb una predisposició a càncer hereditària considerades d'alt risc.

Es denomina càncer de mama i ovari hereditaris el desenvolupat com a conseqüència de mutacions en línia germinal de gens de susceptibilitat a càncer d'alta penetració com el *BRCA1* i *BRCA2*. Les persones portadores d'una mutació en aquests gens tindran alt risc de desenvolupar càncer de mama i/o d'ovari. També s'han descrit altres gens d'alta penetració per a càncer de mama com són: el gen *p53* (síndrome de Li-Fraumeni), el gen *PTEN* (síndrome de Cowden) i el gen *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers), entre d'altres.<sup>81</sup>

L'associació de càncer de mama i ovari en una mateixa família és un factor de risc per identificar una mutació en els gens *BRCA1* i *BRCA2*. Si es té en compte la baixa incidència de càncer d'ovari en la població general (aproximadament del 2% al llarg de la vida),



l'agregació familiar de més d'un cas de càncer d'ovari o de mama i ovari és molt infreqüent, per la qual cosa la seva existència suggereix una predisposició hereditària a desenvolupar aquestes neoplàsies.

No existeixen dades procedents de la nostra població que estimin el risc acumulat de càncer de mama i d'ovari en els portadors de mutacions en els gens *BRCA1* i *BRCA2*, si bé es consideren d'alt risc. Segons sèries anglosaxones, el risc acumulat de càncer de mama als 70 anys és del 65% per a portadors de mutació en *BRCA1* i del 45% en *BRCA2*; i quant al càncer d'ovari s'estima un risc acumulat als 70 anys del 39% per a portadors de mutació en *BRCA1* i de l'11% en *BRCA2*.<sup>82</sup>

Durant el procés d'assessorament genètic cal diferenciar entre l'estimació del risc de desenvolupar càncer de mama i l'estimació del risc de ser portador d'una mutació genètica en els gens d'alta penetració. Per a les dues estimacions es disposa de criteris clínics i de diferents models matemàtics que poden recolzar la decisió de realitzar un estudi genètic.<sup>83</sup>

Existeixen diversos models d'estimació de risc de patir càncer (per exemple: Gail, Claus, Tyrer-Cuzick, BRCAPRO), així com models per a l'estimació de portadors de mutació (per exemple: BRCAPRO, De la Hoya)

## Diagnòstic clínic

### Història familiar i personal

Per a una correcta valoració del risc és fonamental una història familiar completa que inclogui:

- Informació de tres generacions de la família com a mínim (considerar la transmissió tant per la branca materna com per la paterna) indicant tots els casos de càncer.
- Documentació que permeti la confirmació dels diagnòstics de qualsevol neoplàsia i malalties associades (si fos possible, els informes anatomopatològics de les diferents neoplàsies), l'edat del diagnòstic o de defunció, l'afectació bilateral o multifocal.
- Actualització periòdica dels arbres genealògics.

Els criteris de derivació per part de l'atenció primària a una consulta d'avaluació del risc de càncer de mama i ovari hereditaris s'exposen en la taula següent.

#### **Criteris de derivació (des d'atenció primària) a una consulta d'avaluació de risc de càncer de mama/ovari en una unitat hospitalària de càncer familiar**

Dos o més casos de càncer de mama i/o ovari en la mateixa línia familiar

Edat jove al diagnòstic de càncer de mama (<50 anys)

Càncer de mama i ovari en el mateix individu

Càncer de mama en l'home

Càncer de mama bilateral (un dels tumors diagnosticat <50 anys)

La selecció de famílies segons el risc de càncer hereditari es basa en guies de consens desenvolupades per panels d'experts o en nombrosos estudis que proporcionen dades empíriques sobre la probabilitat de tenir una mutació genètica. Tenint en compte els criteris clínics, les famílies poden classificar-se en alt i moderat risc de càncer de mama i ovari hereditaris.

---

#### Famílies d'alt risc de càncer de mama i ovari hereditaris

- Tres o més familiars de primer grau\* afectes de càncer de mama i/o ovari
- Dos casos entre familiars de primer/segon grau\*:
  - Dos casos de càncer d'ovari
  - Un cas de càncer de mama i un altre de càncer d'ovari
  - Un cas de càncer de mama en home i un altre de càncer de mama/ovari
  - Dos casos de càncer de mama en menors de 50 anys
  - Un cas de càncer de mama bilateral i un altre de càncer de mama (un menor de 50 anys)
- Càncer de mama diagnosticat abans dels 30 anys
- Càncer de mama i ovari en una mateixa pacient
- Càncer de mama bilateral diagnosticat abans dels 40 anys

---

#### Individus de risc moderat de càncer hereditari

Familiars de primer grau de persones afectes de càncer en famílies amb:

- Un cas de càncer de mama entre 31 i 50 anys
- Dues familiars de primer grau diagnosticades de càncer de mama a una edat entre els 51 i 59 anys
- Un cas de càncer de mama bilateral més gran de 40 anys

---

\* No considerar els homes en comptabilitzar el grau de parentesc

Els criteris de selecció de famílies per a estudi genètic s'adopten per consens i inclouen les famílies d'alt risc de càncer hereditari. Tenint en compte la baixa prevalença de mutacions en gens d'alta penetració *BRCA1* i *BRCA2*, el cost econòmic i les implicacions clíniques i socials del seu estudi, és fonamental realitzar una correcta selecció dels candidats a analitzar.

A partir dels models de Shattuck-Eidens i Couch per a la selecció del candidat idoni per a estudi genètic, s'elegirà el pacient:

- Diagnosticat de càncer
- En cas d'haver-hi diversos membres afectes vius es donarà preferència a:
  - la dona diagnosticada de càncer d'ovari
  - la dona diagnosticada a edat més precoç
  - la dona diagnosticada de càncer de mama bilateral
  - l'home diagnosticat de càncer de mama

Com a excepció es considerarà la realització d'estudi genètic en individus sans (prèvia visita a una unitat de consell genètic) si tots els familiars afectes han mort, no es pot contactar amb ells o aquests elegeixen no realitzar l'estudi genètic, i sempre que el resultat d'aquest estudi condicioni la decisió de maneig clínic de la persona, per exemple, la realització de cirurgia profilàctica.

## Diagnòstic genètic

### Tipus de mutacions en els gens *BRCA1* i *BRCA2*

El *BRCA1* i *BRCA2* són els gens coneguts més importants en la susceptibilitat al càncer de mama en famílies i dones d'alt risc. Els dos gens presenten una heterogeneïtat al·lèlica enorme. La base de dades *International Breast Cancer Information Core* ha recollit més de 1.000 mutacions diferents de cada gen, el 60% de les quals s'han detectat una sola vegada.

Les mutacions apareixen distribuïdes al llarg de la seqüència dels dos gens i són de diversos tipus. La gran majoria consisteixen en petites deleccions i insercions que causen la terminació prematura de les síntesis proteiques, però també apareixen freqüentment substitucions en nucleòtids que causen canvis d'aminoàcids en la proteïna resultant i s'han descrit alteracions de grans àrees de la seqüència. Addicionalment, es coneixen múltiples polimorfismes corresponents a les variacions genètiques poblacionals.

### FREQÜÈNCIA DE MUTACIONS EN *BRCA1* I *BRCA2*

Existeixen diversos estudis que avaluen la presència de mutacions en *BRCA1* i *BRCA2* en famílies espanyoles. La sèrie més gran publicada consta de més de 400 famílies i 200 pacients sense antecedents familiars. El percentatge més alt de mutacions va aparèixer en famílies amb tres o més casos de càncer de mama o càncer d'ovari, oscil·lant entre el 50-70%, segons nombre d'afectats. La proporció de mutacions va ser menor en famílies amb només càncer de mama, malgrat que augmentava amb el nombre de casos (10% i 17% en famílies amb 2 o  $\geq 3$  casos de càncer de mama, respectivament). Un alt percentatge de famílies amb càncer de mama masculí van presentar mutacions en *BRCA2* (59%).

Aquests resultats no difereixen dels estudis anteriors al nostre país i dels d'altres països, malgrat que el percentatge global sembla una mica més baix. S'ha de tenir en compte que en aquest estudi no es van considerar les variants de significat incert, algunes de les quals podien tenir caràcter patogènic, i que no totes les tècniques utilitzades en els centres participants tenien una capacitat de detecció similar.

El percentatge de mutacions en dones amb càncer de mama sense antecedents familiars és inferior al 10% en diversos estudis fets en altres països i existeixen poques dades en població espanyola, encara que coincideixen amb aquests resultats. Ara per ara, es desconeix la freqüència de grans alteracions de *BRCA1* i *BRCA2* en població espanyola.

Existeixen evidències de relació entre genotip i fenotip. Les mutacions en 5' de *BRCA1* (regió N-terminal de la proteïna) semblen més associades a un increment del risc de càncer d'ovari que les de l'extrem 3' (regió C-terminal). En *BRCA2* existeix una regió central de la proteïna que sembla associar-se a una més gran proporció de càncer d'ovari respecte a càncer de mama, comparada amb altres zones del gen. No obstant això, no tots els estudis confirmen aquestes associacions.<sup>84,85</sup>

## Mutacions recurrents

Aquestes mutacions es presenten repetidament en famílies no emparentades. Les anàlisis d'haplotip mostren que les mutacions recurrents solen provenir d'un ancestre fundador i, després de generacions successives amb un cert grau d'endogàmia, augmenta la seva presència en la població, passant a ser una alteració freqüent o, fins i tot, característica.

La mutació 185delAG és la més freqüent en el gen *BRCA1*. Apareix en l'ètnia jueva en general, encara que amb major prevalença en els azkenazi i tots els portadors comparteixen un haplotip comú. En l'actualitat, és una de les mutacions *recurrents* en la població espanyola, a causa de la presència històrica jueva en la península Ibèrica. Altres mutacions freqüents en *BRCA1* són la 243delA (localitzada a Catalunya) i la 330A>G (d'origen gallec); i en *BRCA2*, la 3036del4 (comuna a Europa), la 6857delAA (origen català) i la 9254del5 (present a Catalunya i Llevant)

## Anàlisi molecular

Tenint en compte la participació tant de *BRCA1* com de *BRCA2* en la síndrome de càncer de mama i ovari hereditaris, l'anàlisi molecular ha de comprendre necessàriament l'estudi dels dos gens, cobrint la totalitat de la seqüència traduïble del gen (exons) i les zones intròniques flanquejants.

Per detectar la majoria d'alteracions puntuals és recomanable la seqüenciació directa o l'ús previ de tecnologies de cribratge molecular amb una alta capacitat de detecció: DGGE, DHPLC o similars, segons l'experiència del centre. Cal tenir en compte que cap d'elles presenta una capacitat de detecció del 100%. En qualsevol cas, totes les alteracions detectades han de confirmar-se per seqüenciació, considerada com a tècnica definitiva per a la caracterització de les mutacions puntuals.

Les grans alteracions o reordenacions en *BRCA1* i *BRCA2* no són detectables amb les tècniques anteriors i s'han d'utilitzar altres tecnologies com les basades en l'anàlisi quantitativa mitjançant la hibridació de múltiples sondes específiques (*Múltiple Ligation-dependent Probe Amplification*).

Per facilitar la detecció i augmentar la seva rapidesa, és recomanable iniciar l'estudi molecular dels dos gens per aquells fragments en els quals s'hagin descrit mutacions recurrents o una més gran riquesa d'alteracions, així com estudiar inicialment el gen *BRCA2* en famílies amb casos de càncer de mama masculí. En cas de no trobar cap alteració en els fragments inicials, s'ha de prosseguir amb l'anàlisi de la resta de les seqüències dels dos gens.

Quan s'analitza un individu cal considerar la possibilitat que hagi heretat més d'una mutació si presenta antecedents en les dues branques de la família o si l'estructura de l'arbre familiar ho suggereix.

## Interpretació dels resultats

La interpretació dels resultats s'exposen en un informe de laboratori que compleixi uns estàndards de qualitat i que es detallen a l'Annex 2.

Les alteracions que causen la terminació prematura de la síntesi proteica, normalment petites delecions o insercions, o alteracions que causen l'eliminació d'introns (*splicing*), es poden interpretar com associades a risc i causants de la síndrome familiar.

Les alteracions consistents en substitucions de nucleòtids, que poden causar el canvi d'un aminoàcid en la proteïna, o canvis intrònics, tenen un significat biològic incert i es comuniquen com "variants no classificades", sense un risc associat clar. No poden interpretar-se com patogèniques sense haver reunit dades suplementàries (cosegregació amb la malaltia en famílies d'alt risc, absència en població control, localització en zones funcionals de la proteïna, estudis funcionals, etc.). Els polimorfismes o variacions genètiques poblacionals no tenen significat patològic.

## Cribratge

### Individus de risc moderat

Són dones que presenten un risc acumulat al llarg de la vida de desenvolupar un càncer de mama que oscil·la entre el 15-24%.

Es recomana afegir a l'autoexploració i exploració clínica mamària, la mamografia anual<sup>86</sup> entre els 35 i 50 anys<sup>77</sup> i, a partir dels 50 anys, adherir-se al programa de cribratge poblacional. Hi ha estudis que semblen confirmar una major incidència de càncer de mama en el grup de risc moderat en comparació de dones de risc baix i de la mateixa edat, i una major incidència de càncers d'interval.<sup>87</sup> Aquest fet, juntament amb un *mean sojorn time* o període subclínic per a la detecció del càncer inferior a 2 anys en aquest grup d'edat, suggereix fer un cribratge anual amb mamografia en aquestes dones des dels 35 als 50 anys.<sup>88</sup>

La taxa de detecció de càncer de mama en dones amb història familiar de càncer de mama és similar a la taxa de dones sense història familiar que tenen uns 10 anys menys.<sup>89</sup> La quimioprevenió es pot oferir com una opció en el context d'assajos clínics.

### Individus d'alt risc

Són dones que presenten un risc acumulat al llarg de la vida de desenvolupar un càncer de mama superior al 24%.

No està demostrat que les opcions per a la prevenció i el diagnòstic precoç en dones portadores de mutació tinguin un impacte en la mortalitat. Cal promoure el seguiment dels individus amb la mutació, així com la participació en estudis d'investigació per avaluar l'impacte dels programes de detecció precoç.

Les possibles opcions s'han de discutir amb l'individu, informant-lo dels beneficis i limitacions de cadascuna de les estratègies, procurant que la decisió final la prengui el mateix individu. Les recomanacions actuals estan basades en el consens i opinió d'experts. [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

Opcions i recomanacions per al seguiment i prevenció en portadors de mutació en els gens <i>BRCA1/2</i> i dones d'alt risc per a càncer de mama hereditari (modificat de Pichert G et al.) <sup>90</sup>			
Opció	Nivell d'evidència	Edat	Periodicitat
<b>Seguiment i cribratge</b>			
• Autoexploració mamària <sup>a</sup>	IV	18 anys	Mensual
• Exploració clínica mama <sup>b</sup>	IV	18 anys	Semestral
• Mamografia <sup>c</sup> amb/sense ecografia	III	25 anys	Anual
• Ressonància magnètica mamària <sup>d</sup>	III	25 anys	Anual
• Exploració pelviana			
• Eco transvaginal i CA 125 <sup>e</sup>	IV	30-35 anys	Semestral
• Colonoscòpia <sup>f</sup>			
<b>Ooforectomia profilàctica</b>	III	> 35 anys i finalitzat desig reproductiu	
<b>Mastectomia profilàctica</b>	III	?	
<b>Quimioprevenció</b>	Sota assaig clínic aleatoritzat		

- Si bé es discuteix la seva eficàcia en la població general, es recomana la seva pràctica en dones d'alt risc que presenten la neoplàsia a edats joves i en què per la major densitat mamària hi ha un 10-40% de càncer de mama que no serà evident en la mamografia, per la qual cosa es creu que l'autoexploració mamària pot tenir un major valor diagnòstic i menys taxa de falsos positius que en la població general
- Permet detectar tumors palpables que no siguin visibles per mamografia i ecografia, o càncers d'interval que es presenten entre el cribratge regular. Pot ser útil com a adjuvant en el cribratge de dones joves d'alt risc per a càncer de mama en les quals tenim dubtes sobre la sensibilitat de la mamografia
- Es recomana iniciar el cribratge anual entre els 25-30 anys d'edat. En dones joves amb una major densitat mamària, l'ecografia pot ajudar al seguiment. És molt important focalitzar els esforços en el seguiment de les pacients portadores de la mutació. Els estudis publicats reporten, després d'un seguiment de 2-3 anys, una taxa de detecció de càncer de mama invasiu del 7%, dels quals entre un 44 a un 50% són càncer d'interval
- L'alta taxa de càncer d'interval en aquestes dones està associada a l'edat jove en què s'indica el cribratge i als factors biològics més agressius associats a tumors portadors de mutació en la línia germinal en els gens *BRCA*. Considerant això, cal intentar optimitzar el seguiment d'aquestes pacients. Una opció seria afegir noves modalitats de diagnòstic per imatge de major sensibilitat que la mamografia com la ressonància magnètica i realitzada de manera alternativa que ha mostrat tenir una major sensibilitat que la mamografia en portadores de mutació en els gens *BRCA* i en dones joves amb mames denses<sup>91</sup>
- Aquestes proves realitzades anualment no han demostrat ser eficaces en la detecció precoç del càncer d'ovari familiar. Coneixent les seves limitacions i l'alt risc de falsos positius, especialment en dones premenopàusiques, es poden plantejar com a opció en cas de rebutjar la ooforectomia profilàctica en portadores. A les dones portadores de mutació en els gens *BRCA1/2* se'ls recomana l'ecografia transvaginal i el marcador Ca 125 cada 6-12 mesos, iniciant el cribratge als 30-35 anys.<sup>92</sup>
- S'ha referit un major risc de càncer de còlon en portadors de mutació en els gens *BRCA*. No obstant això, no hi ha una certesa i es desconeix la magnitud del risc. Hi ha autors que recomanen afegir al cribratge d'aquests individus la colonoscòpia a iniciar entre els 40-50 anys i cada 3-5 anys. Aquestes dues últimes recomanacions són discutibles atès que estudis més recents no demostren associació entre mutacions en el gen *BRCA1* i el risc de càncer colorectal i de pròstata.

En homes portadors de mutació en els gens *BRCA1* i *BRCA2* es recomana el seguiment clínic amb autoexploració mamària mensual, exploració clínica i valoració amb mamografia +/- ecografia quan l'exploració sigui anormal. També es recomana cribratge de càncer de pròstata amb examen rectal i PSA anual a iniciar entre els 40-50 anys. [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

## Prevenció

### Dieta i estil de vida

No hi ha suficient evidència per suggerir que la modificació de la dieta o estil de vida pugui tenir un impacte en el risc, però a les dones amb major risc de càncer de mama i extrapolant a partir de les dades de la població general, se'ls hauria de recomanar reduir els greixos en la dieta, evitar l'obesitat, reduir el consum d'alcohol i fer activitat física amb regularitat.<sup>93,94</sup>

[Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

### Cirurgies reductores de risc

#### SALPINGO-OOFORECTOMIA BILATERAL

En portadores de mutació en un dels gens *BRCA1* o *BRCA2* es recomana plantejar la cirurgia profilàctica quan la dona hagi finalitzat el seu desig gestacional.

La salpingo-ooforectomia ha demostrat una reducció del risc de càncer de mama i d'ovari. S'ha demostrat la seva eficàcia en portadores *BRCA1* i *BRCA2*, malgrat que la majoria de tumors de mama *BRCA1+* són receptors estrogènics negatius. La majoria de dades sobre l'efectivitat de l'ooforectomia profilàctica estan basats en estudis retrospectius, llevat d'un estudi prospectiu però de curt seguiment. Els resultats d'aquests estudis suggereixen que la salpingo-ooforectomia pot reduir el risc de càncer epitelial celòmic en un 96% i el risc de càncer de mama en un 50% en dones portadores de mutació en els gens *BRCA*.<sup>95,96</sup> [Nivell d'evidència: III; Grau de recomanació: B]

La salpingo-ooforectomia no es recomana a dones d'alt risc de càncer de mama que no tinguin mutació documentada en els gens *BRCA1/2*, ja que no és clar l'efecte que pot tenir aquesta estratègia en la incidència i supervivència d'aquestes dones i perquè aquests casos poden estar associats a mutacions en gens encara no identificats que no incrementin el risc de càncer d'ovari.<sup>97</sup> [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

Atès el major risc que tenen les pacients portadores de mutació als gens *BRCA* de desenvolupar un càncer tubari,<sup>98</sup> és important que s'inclogui una exèresi de les trompes. Cal que es practiqui una cirurgia protocol·litzada amb rentats peritoneals i citologies del líquid. Per laparoscòpia aquesta intervenció s'associa amb una molt baixa morbiditat quirúrgica.

És molt important un examen patològic minuciós, ja que en un considerable nombre d'individus es podrà fer el diagnòstic d'un càncer d'ovari precoç o un càncer tubari, amb una incidència de càncer ocult en troballes patològiques d'un 2- 6,7% en pacients.<sup>99-101</sup>

Cal comunicar i advertir la dona que persisteix el risc de carcinoma primari de peritoneu malgrat l'ooforectomia bilateral profilàctica, amb unes taxes d'incidència d'entre el 2% i l'11%<sup>102</sup> per la qual cosa es recomana realitzar un seguiment indefinit amb exploració pelviana i anàlisi del marcador Ca 125. [Nivell d'evidència: IV. Grau de recomanació: C]

En la relació beneficis/riscos de l'ooforectomia cal considerar els que acompanyen a la simptomatologia (precoç) menopàusica juntament amb el risc cardiovascular i l'osteoporosi. L'ús de tractament hormonal substitutiu (THS) per al maneig dels símptomes associats a la menopausa prematura quirúrgica en dones portadores de mutació en *BRCA* és un tema controvertit. Sobre la base dels estudis actualment disponibles, sembla que el seu ús no interfereix en l'efecte protector de l'ooforectomia sobre el risc de càncer de mama, sempre que s'administrin en un període curt de temps i en menors de 50 anys. No es recomana el seu ús en dones més grans de 50 anys.

De tota manera, es requereixen més estudis amb una mostra més gran de dones i un seguiment més llarg per conèixer l'esquema de tractament hormonal específic que s'ha de recomanar, la durada del THS i el moment òptim per realitzar l'ooforectomia. S'haurà d'individualitzar en cada situació i, només si la simptomatologia associada ho requereix, es podrà considerar el seu ús en dones joves (menys de 50 anys) i durant un període curt de temps. Abans de prendre la decisió, la pacient haurà de ser informada dels beneficis, limitacions i riscos potencials del THS en portadores de mutació.<sup>103,104</sup>

#### MASTECTOMIA BILATERAL PROFILÀCTICA

La decisió de la indicació i de quan s'hauria d'indicar una mastectomia bilateral reductora de risc en el càncer de mama hereditari és molt complexa.

Si una dona, després de l'assessorament genètic, opta per la mastectomia profilàctica, és fonamental oferir una tècnica al més efectiva possible. La mastectomia subcutània no es recomana per la quantitat de teixit mamari residual amb potencial de malignitzar-se.<sup>105,106</sup>

La gran majoria d'experts recomanen la mastectomia total amb conservació de pell (resecció de tota la mama, incloent-hi el complex arèola-mugró, preservant-se el múscul pectoral i els ganglis limfàtics axil·lars que no han de disseccionar-se, a menys que es detectés càncer de mama a l'estudi anatomopatològic de les mames), perquè és el mètode amb el qual quedarà menys teixit mamari residual. [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

Es considera que la mastectomia bilateral reductora de risc disminueix de manera significativa (90%), però no elimina, el risc de càncer de mama en dones portadores de mutació, per tant cal un seguiment clínic a llarg termini d'aquestes pacients.<sup>107-109</sup> [Nivell d'evidència: III; Grau de recomanació: B] Hi ha pocs estudis que avaluïn el seu impacte en la qualitat de vida.<sup>110</sup>

La mastectomia profilàctica redueix el risc però no ho elimina completament.<sup>111</sup> Es tracta, d'altra banda, d'un procediment irreversible amb una morbiditat quirúrgica associada. Comporta també implicacions psicològiques (canvi en la imatge corporal, depressió, impacte en la sexualitat, pèrdua de sensibilitat) que la reconstrucció quirúrgica pot reduir.

Una cirurgia profilàctica no és una decisió urgent. Cal que sigui fruit d'una informació exhaustiva per part dels professionals implicats i de la reflexió de la dona. No s'hauria de fer una cirurgia reductora del risc si se sospita que és una decisió precipitada.



Considerant l'absència d'evidència robusta (assajos clínics comparatius i aleatoritzats) que aquesta estratègia redueixi la mortalitat d'aquestes dones portadores de mutació, la mastectomia profilàctica no ha de presentar-se com una recomanació, sinó com una opció per a la prevenció.

## Tractament

### Tractament conservador del càncer de mama en portadores

Es considera que el tractament conservador del càncer de mama és una opció raonable i apropiada en dones portadores de mutació als gens *BRCA1* o *BRCA2*.<sup>112</sup>

## Quimioprevenció

### Càncer de mama

Cal tenir en compte que hi ha estudis que han demostrat que el tamoxifèn, l'ooforectomia profilàctica o tots dos poden reduir de manera significativa el risc d'una segona neoplàsia de mama.<sup>95,96,113,114</sup> No hi ha dades suficients per recomanar tamoxifèn per a la prevenció primària del càncer de mama en portadores de mutació.

En dones de risc moderat per càncer de mama, mentre que el tamoxifèn va ser aprovat per la Food and Drug Administration per a la prevenció del càncer de mama, a Europa encara no es recomana com a agent quimiopreventiu. Encara queden molts interrogants: el fàrmac òptim, l'edat d'inici, la durada del tractament i la magnitud en la reducció del risc.

Actualment, la quimioprevenció en dones d'alt risc per càncer hereditari i en portadores de mutació hauria de considerar-se en el context d'assajos clínics aleatoritzats.<sup>77</sup>

### Càncer d'ovari

Hi ha estudis que suggereixen un efecte protector del risc d'aparició de càncer d'ovari en portadores de mutació associat a l'ús dels anticonceptius orals, per la qual cosa es podria plantejar (o no desaconsellar) el seu ús en dones d'alt risc que pertanyen a famílies amb criteris de càncer d'ovari hereditari i baixa expressió de càncer de mama.<sup>115</sup> **[Nivell d'evidència: III; Grau de recomanació: B]**

Principals recomanacions	Grau
--------------------------	------

### Diagnòstic clínic

- Ha de realitzar-se una història familiar completa ja que aquesta orienta sobre la derivació a una consulta d'avaluació de risc de càncer de mama/ovari hereditaris que permet seleccionar les famílies segons siguin de risc alt, moderat o equivalent al poblacional. L'estudi genètic es recomanarà en els individus de famílies d'alt risc C

### Diagnòstic genètic

#### Cribratge

- En pacients de risc moderat es recomana afegir, a l'autoexploració i exploració clínic mamària, la mamografia anual a partir dels 35 anys C\*
- En pacients d'alt risc, sense que les intervencions preventives hagin demostrat tenir un impacte en la mortalitat, es recomana:
  - Autoexploració mamària mensual a partir dels 18 anys C
  - Exploració clínic mamària semestral a partir dels 18 anys C
  - Mamografia amb/sense ecografia anual a partir dels 25 anys, que pot alternar-se la seva periodicitat amb la ressonància magnètica, especialment en dones joves i amb mames denses B
  - Ecografia transvaginal i Ca 125 semestral a partir dels 30-35 anys C

#### Cirurgia reductora de risc

- Ooforectomia profilàctica una vegada finalitzat el desig reproductiu en portadores de mutació en un dels gens *BRCA1* o *BRCA2* B
- Mastectomia profilàctica de tipus total amb conservació de pell redueix el risc de manera significativa encara que no ho elimina. Considerar-se una opció en la prevenció, però no pròpiament una recomanació B

\* Objecte d'àmplia discussió entre el grup elaborador de la guia, essent l'opinió majoritària de suport a la recomanació

## ALTRES SÍNDROMES ASSOCIADES AL CÀNCER DE MAMA

Actualment es coneixen diferents síndromes associades al càncer de mama, la més freqüent és la síndrome de càncer de mama i ovari hereditaris associada a mutacions en els gens d'alta penetració *BRCA1* i *BRCA2*. Altres síndromes que poden donar una predisposició al càncer de mama són la de Cowden, la de Li-Fraumeni i la de Peutz-Jeghers.

Síndromes hereditàries amb presència de càncer de mama		
Gen	Síndrome	Característiques
<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	Mama/Ovari	Mama (dona i home) i ovari
<i>TP53</i> <i>CHEK2</i>	Li-Fraumeni	Sarcoma, mama, cerebral, glàndula adrenocortical, leucèmia
<i>PTEN</i>	Cowden	Mama, tiroide, hamartoma múltiple de la pell i de l'aparell digestiu
<i>STK11/LKB1</i>	Peutz-Jeghers	Còlon, mama, pàncrees, úter, ovari

### Síndrome de Li-Fraumeni

#### Definició

La síndrome de Li-Fraumeni (SLF) és una síndrome poc freqüent d'herència autosòmica dominant associada a mutacions del gen *TP53*, que es caracteritza per la presència d'un ampli espectre de neoplàsies que es poden presentar a edats joves i fins i tot en la infància, múltiples tumors primaris en un mateix individu i diversos membres afectes en una família.<sup>116</sup> Els tumors clàssicament associats a la SLF (sarcoma, mama, cervell i glàndula suprarenal) representen el 80% de tots els tumors en aquests individus. El càncer més freqüent és el de mama (30,6%), seguit pel sarcoma de parts toves (17,8%), el tumor cerebral (14%), el sarcoma d'os (13,4%) i el carcinoma adrenocortical (6,5%).<sup>117</sup> Un grup menys prevalent de tumors inclou la neoplàsia de pulmó, tumors hematopoètics, neoplàsia gàstrica, colorectal, ovari i melanoma, representant un 15% dels tumors. Aquests tumors són freqüents en la població general i la seva presència en famílies amb SLF pot ser causal, malgrat que en el context d'aquesta síndrome els tumors es presenten a edats més joves.<sup>117</sup>

Existeixen famílies amb tumors típics SLF però que no compleixen tots els criteris d'aquesta síndrome, i són conegudes com síndrome de Li-Fraumeni-like (SLFL). S'han identificat mutacions del gen *TP53* en un 50-70% de famílies amb SLF i, aproximadament, en un 30% de famílies amb SLFL,<sup>118</sup> tot i que s'ha suggerit que la freqüència de detecció de mutacions depèn dels criteris utilitzats per definir la SLFL i varia entre el 5-30%.<sup>119,120</sup>

El patró d'herència és autosòmic dominant amb una penetració del 50% als 50 anys i del 85% al llarg de la vida.<sup>121</sup> Encara que té una alta penetració, es considera que representa únicament l'1% dels càncers de mama.<sup>122</sup> L'edat mitjana de presentació del càncer de mama és de 33 anys.<sup>117</sup> El risc relatiu de càncer va disminuint amb l'edat.<sup>123</sup>

## Diagnòstic clínic

### SÍNDROME LI-FRAUMENI

La definició clàssica de SFL, a partir del treball de Li i Fraumeni, inclou els següents criteris:<sup>124</sup>

1. Cas índex amb sarcoma diagnosticat abans dels 45 anys.
2. Un familiar de primer grau amb un càncer abans dels 45 anys.
3. Un altre familiar de primer o segon grau amb un sarcoma a qualsevol edat o amb qualsevol càncer diagnosticat abans dels 45 anys.

### SÍNDROME LI-FRAUMENI-LIKE

Birch et al. sis anys més tard de la definició clàssica, va formular una definició menys restrictiva per a la síndrome de Li-Fraumeni-like basant-se en informació actualitzada dels tipus de tumors associats i les edats al diagnòstic, en què permetia que el cas índex fos un pacient afecte d'una neoplàsia diferent d'un sarcoma. Els criteris de SLFL són:<sup>125</sup>

1. Cas índex amb qualsevol tumor en la infància, o sarcoma, tumor cerebral o carcinoma adrenocortical en menors de 45 anys.
2. Un familiar de primer o segon grau amb tumor associat a SLF (sarcoma, mama, cerebral, leucèmia o glàndula suprarenal) a qualsevol edat o qualsevol tumor abans dels 45 anys.
3. Un altre familiar de primer o segon grau amb qualsevol càncer diagnosticat abans dels 60 anys.

Posteriorment, RA Eales va proposar uns criteris més amplis que es van denominar com síndrome de Li-Fraumeni incomplet (SLFI).<sup>126</sup> Hi ha dues definicions proposades: E1 i E2, en què entre els tumors associats a la síndrome s'inclouen, a més dels clàssics, el melanoma, el de pròstata i el de pàncrees. La definició E1 inclou aquelles famílies amb dos familiars de primer o segon grau amb tumors associats a la SLF a qualsevol edat. La definició E2 inclou un cas índex amb sarcoma a qualsevol edat amb dos dels següents criteris: càncer de mama en menor de 50 anys i/o tumor cerebral, leucèmia, tumor suprarenal, melanoma, pròstata, pàncrees a edat inferior de 60 anys o sarcoma a qualsevol edat.

## Diagnòstic molecular

### GEN *TP53*

Les mutacions s'han associat a aquesta síndrome. La SLF està associada a mutacions en el gen supressor de tumors p53 (*TP53*), ubicat en el braç curt del cromosoma 17 (17p13.1).<sup>123</sup> Està format per 11 exons i codifica una proteïna de 53 kDa. La majoria de mutacions descrites en el gen *TP53* es localitzen en els exons 4 a 9 (95%).

L'anàlisi molecular ha de comprendre com a mínim l'estudi dels exons 4 a 9 i les zones intròniques flanquejants mitjançant seqüenciació directa utilitzant, o no, tècniques de precibratge sensibles. Les majoria de les mutacions detectades són de tipus *missense* (provoquen un canvi d'aminoàcid) i es consideren patogèniques.

Utilitzant mètodes rigorosos d'estudi del gen *p53* (seqüenciació de la regió codificant i del primer exó no codificant, el promotor, regió 3' i totes les unions de *splicing*), les taxes de detecció de mutacions germinals en *p53* són: 77% en famílies SLF i 40% en famílies SLFL.<sup>127,128</sup>

#### GEN *CHEK2*

S'han identificat algunes mutacions en el gen *CHEK2* en famílies amb SLF i SLFL, i també en famílies amb càncer de mama i còlon. Aquest gen podria actuar com a gen supressor de tumors de baixa penetració.<sup>129-132</sup> Els estudis realitzats en la nostra població indiquen que la incidència d'aquestes variants és baixa.<sup>133</sup>

#### ALTRES LOCI GENÈTICS

Recentment, s'ha referit una regió genòmica de lligament en el cromosoma 1q23 que prèviament no s'havia implicat en aquesta síndrome. La identificació de nous *loci* de predisposició a la SLF en 1q23 i, en un futur, la identificació i caracterització del gen i les seves mutacions seran importants des de diversos punts de vista.<sup>134</sup>

### **Cribratge**

La majoria dels tumors associats a SLF són difícilment detectables de manera precoç. No s'han establert els riscos i beneficis del cribratge, ni s'ha demostrat que redueixi la morbiditat ni la mortalitat. Es recomanen exàmens generals anuals, incloent-hi anàlisi completa de sang i orina, ecografia abdominal i estudis selectius en funció dels tipus de càncer existents en la família, sobretot en pacients que han presentat una tumoració ja que aquests tenen un alt risc de presentar segones neoplàsies, especialment dins del camp d'irradiació.<sup>116</sup> Els pacients amb més riscos són aquells que han sobreviscut a una neoplàsia infantil. **[Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]**

Les neoplàsies en nens són una característica freqüent de la SLF i actualment continua oberta la discussió sobre si és ètic o no realitzar l'estudi genètic en nens. Podria justificar-se si es demostrés que el cribratge per a la detecció precoç de neoplàsies en nens proporciona un benefici en la supervivència o una reducció de la morbiditat. De tota manera, caldria tractar cada cas de manera individualitzada.

El risc acumulat als 45 anys de desenvolupar una neoplàsia en portadors de mutació és del 41% en homes i del 84% en dones. El risc acumulat al llarg de la vida s'estima del 73% en homes i assoleix pràcticament el 100% en dones. Aquesta alta penetració en dones s'associa principalment a l'elevat risc de càncer de mama.<sup>135</sup>

En adults, el cribratge va adreçat principalment al càncer de mama, atès que és el tumor que es presenta amb major freqüència i del qual s'ha demostrat en l'àmbit poblacional la seva eficàcia en termes de reducció de mortalitat en dones de 50 anys o més. L'esquema de cribratge és controvertit, si bé la majoria d'autors recomanen una exploració anual, a iniciar a una edat molt jove (20-25 anys o 10 anys abans del càncer més precoç), atès que en els casos documentats una proporció significativa s'ha diagnosticat abans dels 30 anys.<sup>136</sup>

**[Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]**

S'ha de considerar en dones joves la major densitat mamària que pot disminuir la sensibilitat de la mamografia, per la qual cosa es recomana afegir l'ecografia mamària. Existeix una potencial radiosensibilitat en dones portadores de mutació en *p53*, per la qual cosa hi ha autors que proposen utilitzar la ressonància magnètica com a alternativa per al cribratge d'aquestes dones.<sup>137</sup>

La cirurgia reductora de risc és una opció a discutir amb la pacient, si bé s'ha de destacar que no es disposa d'estudis que permetin estimar l'eficàcia d'aquesta estratègia en dones portadores de mutació germinal en el gen *p53*.

#### Seguiment clínic de la síndrome de Li-Fraumeni

Exploració clínica completa anual

Autoexploració mamària a partir dels 18 anys

Exploració clínica mamària cada 6 mesos a partir dels 20-25 anys

Estudi radiològic mamari a partir dels 20-25 anys: ressonància magnètica, mamografia, ecografia anuals

Discutir opció mastectomia reductora de risc

Seguiment individualitzat basat en la història familiar

Finalment, hi ha autors que recomanen afegir una analítica de sang perifèrica (leucèmia) i l'ecografia abdominal per a la detecció precoç de neoplàsies de la glàndula suprarenal en el cribratge en nens. Resulta difícil aconseguir un diagnòstic precoç de sarcoma de parts toves atesa la ubiqüitat de la seva localització. Tampoc existeix cap exploració que es recomani per al cribratge d'osteosarcomes i tumors cerebrals.

### *PTEN Hamartoma Tumor Syndrome*

#### Definició

La *PTEN Hamartoma Tumor Syndrom* (PHTS) inclou les síndromes de Cowden, de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, de Proteus i de Proteus-like, que presenten una herència autosòmica dominant i s'associen a mutacions en el gen *PTEN*. Es considera que el 80% de les síndromes de Cowden, el 60% de les de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, el 50% de les de Proteus i el 20% de les de Proteus-like presenten una mutació en aquest gen.

#### SÍNDROME DE COWDEN

#### Diagnòstic clínic

Es considera patognomònic de la síndrome de Cowden la presència de triquilemomes, que principalment apareixen en el pont del nas, genives i llengua. El 35% tenen pòlips intestinals sense potencial maligne. S'associa a un risc incrementat de neoplàsies de mama, tiroide i endometri, debatent-se el risc de càncer colorectal.<sup>120</sup> Es caracteritza per la presència de pòlips hamartomatosos en el tracte gastrointestinal i són amb major freqüència pòlips juvenils, encara que s'han reportat neurofibromes, lipomes i altres pòlips hamartomatosos.

El 25-50% de les dones desenvolupen càncer de mama amb una edat mitjana al diagnòstic de 38-46 anys. La incidència de patologia benigna de la mama és de fins al 67% i s'han descrit casos de càncer de mama en homes. El 10% dels dos sexes desenvolupen càncer de tiroide<sup>138</sup> (habitualment fol·licular, rarament papil·lar i no han estat referits casos de medul·lar) i la patologia benigna de la tiroide es dona en el 75% dels casos. El risc de càncer d'endometri és del 5-10%.

El diagnòstic clínic es realitza segons diferents criteris:<sup>120</sup>

- Els patognomònics, que són les lesions mucocutànies (triquilemmomes facials, queatosis acral, lesions papilomatoses i mucoses).
- Els criteris majors, que inclouen el càncer de mama, el de tiroide, la macrocefàlia, la malaltia de Lhermitte-Duclos (macrocefàlia, epilèpsia i gangliocitomes displàsics del cerebel) i el càncer d'endometri.
- Els criteris menors, que inclouen lesions tiroïdals com el goll, retard mental, pòlips hamartomatosos intestinals, malaltia fibroquística de la mama, lipomes, fibromes i tumors o malformacions genitourinàries.

Per realitzar el diagnòstic clínic en un individu cal que existeixin els següents criteris:

1. Lesions cutànies patognomòniques si:

- hi ha sis o més pàpules facials, tres de les quals han de ser triquilemmomes
- pàpules facials cutànies i papil·lomatosi de mucosa oral
- papil·lomatosi de mucosa oral i queratosis acral
- queratosis plantar, sis o més

2. Dos criteris majors, però un ha d'incloure almenys macrocefàlia o síndrome de Lhermitte-Duclos.

3. Un criteri major i tres criteris menors.

4. Quatre criteris menors.

Els criteris per al diagnòstic d'un nou cas en una família diagnosticada de síndrome de Cowden són:

- Criteris patognomònics.
- Qualsevol criteri major amb o sense criteris menors.
- Dos criteris menors.

### **Diagnòstic molecular**

El gen associat a la síndrome de Cowden és el *PTEN* que es localitza en 10q22-23. Aproximadament un 80% de les síndromes de Cowden presenten mutacions a la regió codificant d'aquest gen. Un 10% de casos presenten mutacions en el promotor del gen. El gen està format per 9 exons. La majoria de les mutacions es localitzen a l'exó 5 (40%) i poden ser de tota mena. L'anàlisi molecular ha de comprendre l'estudi de tots els exons, però és recomanable iniciar l'estudi per l'exó 5.

## Cribratge

El seguiment de les persones amb síndrome de Cowden inclou:<sup>120</sup>

- Examen físic anual a partir dels 18 anys amb especial atenció als canvis dèrmics i a l'exploració tiroïdal.
- Cribratge per al càncer de mama:
  - autoexploració mamària mensual a partir dels 20 anys
  - exploració clínica mamària anual a partir dels 20-25 anys
  - mamografia anual i/o ecografia mamària amb inici als 30 anys o 10 anys abans del càncer més precoç a la família
  - tractament específic de les lesions benignes de mama si són simptomàtiques
- Cribratge per al càncer d'endometri: biòpsia aspiració anual endometrial a partir dels 35-40 anys o 5 anys abans del càncer més precoç. En dones postmenopàusiques només ecografia transvaginal anual.
- Cribratge per al càncer de tiroide: examen físic anual de tiroide i regió cervical amb inici als 18 anys (o 5 anys abans del càncer més precoç) i ecografia tiroïdal de base i anual.
- Cribratge per al càncer de còlon: colonoscòpia als 50 anys. Si només es detecten hamartomes, continuar amb examen de sang en excrements anual i sigmoidoscòpia cada 5 anys o colonoscòpia cada 10 anys.
- Si hi ha càncer renal associat en la família, es pot realitzar ecografia renal i citologia urinària anual.

## Síndrome de Peutz-Jeghers

### Definició i diagnòstic clínic

La síndrome de Peutz-Jeghers és una síndrome poc freqüent d'herència autosòmica dominant. Es caracteritza per la presència de pòlips hamartomatosos en el tracte gastrointestinal, particularment en l'intestí prim.<sup>139</sup> Són freqüents els pòlips hamartomatosos gàstrics, però el càncer gàstric és infreqüent. És gairebé patognomònica la presència d'hiperpigmentació en llavis i mucosa bucal. Aquests individus tenen un major risc de neoplàsies de còlon, intestí prim, estómac, pàncrees, testicles, ovari, mama i úter.

Una metanàlisi<sup>140</sup> amb 210 pacients amb la síndrome de Peutz-Jeghers va estimar que el risc de desenvolupar un càncer no cutani entre els 15 i els 64 anys d'edat és del 93%. El risc acumulat de càncer de mama és del 54%, el de còlon del 39%, el de pàncrees del 36%, el d'estómac del 29% i el d'ovari del 21%. El risc estimat de càncer de mama i ovari és similar a l'estimat per a dones portadores de mutació a *BRCA1/2*.

### Diagnòstic molecular

La síndrome de Peutz-Jeghers s'associa a mutacions en el gen *STK11/LKB1*. Entre un 50-70% de famílies amb lligament al gen *STK11/LKB1* en 19p13.3 presenten mutacions detectables per seqüenciació. El significat de les mutacions *missense* (que suposen un 30% de les mutacions detectades) és de difícil interpretació i es consideren variants no classificades.



## Cribratge i tractament

El maneig d'aquests pacients està destinat al tractament de les complicacions, bàsicament el control dels hamartomes intestinals i al cribratge dels tumors intestinals i extraintestinals. Es recomana el cribratge dels tumors més freqüents malgrat que no s'ha demostrat que tingui impacte en la supervivència. El cribratge per al càncer de mama ha de ser igual que el recomanat per a dones *BRCA1/2*.<sup>141</sup> [Nivell d'evidència: IV; Grau de recomanació: C]

### Risc (acumulat dels 15-64 anys, entre parèntesis) i recomanacions per al seguiment de pacients amb la síndrome de Peutz-Jeghers<sup>142</sup>

- Càncer colorectal (39%): colonoscòpia quan s'iniciïn símptomes o al final de la primera dècada. L'interval dependrà del nombre de pòlips, però com a mínim es realitzarà cada 3 anys
- Pàncrees (36%): endoscòpia i ecografia abdominal cada 1-2 anys, a partir dels 30 anys
- Estómac (29%): fibrogastoscòpia cada 2 anys a partir dels 10 anys
- Intestí prim (13%): hemoglobina anual, trànsit intestí prim cada 2 anys, a partir dels 10 anys
- Esòfag (0,5%)
- Mama (54%): mamografia anual i exploració física cada 2 anys, a partir dels 25 anys
- Ovari (21%): citologia i exploració pelviana mitjançant ecografia transvaginal a partir dels 20 anys
- Úter (9%)
- Cèrvix (rar)
- Tumors sex cord ( $\zeta$ ) amb túbuls anuals ( $\zeta$ ) en gairebé totes la dones (29% malignitzaran)
- Tumors de cèl·lules de Sertoli en homes (inusual, 10-20% malignitzaran): exploració de testicles anual a partir dels 10 anys. Si trets de feminització, ecografia de testes.
- Pulmó (15%)

## **AVALUACIÓ PSICOLÒGICA DELS PACIENTS I FAMILIARS EN ESTUDI GENÈTIC**

El càncer hereditari es diferencia del càncer esporàdic, principalment, en el fet que apareix a edat jove. Així, el càncer de mama/ovari hereditaris sorgeix amb alta freqüència en dones premenopàusiques; i el càncer colorectal en portadors de mutació en gens reparadors es diagnostica entre els 40-45 anys d'edat. Per això, conèixer la situació de risc de càncer d'un familiar, en el cas que els resultats del test genètic siguin positius, dona opció a la persona de realitzar mesures preventives o de seguiment o, per contra, si el resultat ha estat negatiu, reduir els nivells d'ansietat causada pel risc de càncer.

Hi ha almenys tres grans àrees en les quals els psicòlegs i altres professionals de la salut poden contribuir en la utilització apropiada de les proves genètiques. En primer lloc, són membres imprescindibles del grup d'investigació i multidisciplinari necessari per conèixer com la interacció dels factors genètics i no genètics poden actuar en el benestar o la patologia psicosocial. En segon lloc, són necessaris per determinar la dinàmica individual, familiar i cultural que influeix com la població aprèn, integra i utilitza el coneixement de la genètica. I en tercer lloc, són importants com a líders que contribueixen en el suport i presa de decisions.

No obstant això, no s'han d'oblidar les conseqüències no només psicològiques sinó també ètiques, socials i legals que comporta l'estudi genètic. Per això, una avaluació i abordatge multidisciplinari, així com un seguiment dels casos, ha estat recomanat per diverses agències nacionals i internacionals. La guia clínica de consell genètic de la Societat Belga de Genètica Humana ha definit el consell genètic com "un procés de consulta en el qual es dona informació a individus o famílies afectades o en risc de malaltia genètica. Aquesta inclou informació sobre la naturalesa de la malaltia; el risc genètic; les opcions, inclòs el test genètic, que poden ajudar a aclarir el risc; les mesures preventives i terapèutiques disponibles; i el suport psicològic i social disponibles. En el context del consell genètic s'inclouen les respostes a les preocupacions dels individus derivats i als seus familiars, discutint les conseqüències del test, capacitant-los per a una millor presa de decisions, sense dirigir-los a la presa d'una acció en concret".

### **Aspectes psicològics en consell genètic**

Les unitats de consell genètic proveeixen la persona d'una estimació de risc personal o familiar, exerceixen una labor educativa, faciliten la prova o test genètic, ofereixen una labor de *counselling* pretest i posttest, donen recomanacions en el maneig de risc de desenvolupar la malaltia ajustada a les necessitats del pacient i ofereixen al pacient suport psicològic quan cal. Aquesta necessitat d'una atenció especialitzada en consell genètic, s'ha vist reflectida en la creació de noves unitats de consell genètic d'àmbit estatal, recolzades pels plans d'atenció oncològica que s'estan desenvolupant al nostre país.

Les persones en risc hereditari de càncer difereixen de la població general en la cerca d'informació sobre el risc de desenvolupar la malaltia, en la seva participació en programes de determinació de mutacions genètiques associades a càncer i en l'adherència a mesures

de seguiment estrictes. Quant a la participació en la determinació genètica, Watson et al. assenyalen com tan sols un 41% de familiars de dues famílies amb alt risc van acceptar realitzar un test genètic per a càncer de mama i ovari (test genètic *BRCA1*).<sup>143</sup> D'igual manera, als EUA, Lerman et al. recullen una participació del 58% (test genètic *BRCA1*) en onze famílies en risc.

Un factor important a considerar amb vista a l'acceptació del familiar en risc de participar en un estudi genètic és el temps de què disposi el professional per a la comunicació d'informació del risc que posseeix de desenvolupar la malaltia, així com de les mesures de seguiment i profilàctiques que té el pacient al seu abast.<sup>144</sup> Un altre factor que facilita o dificulta l'assistència a clíniques o unitats de consell genètic és si l'estat de salut que presenta la persona és saludable o no.<sup>145</sup>

Una vegada que s'ha informat del risc de desenvolupar la malaltia, s'han de comunicar les mesures de seguiment i profilàctiques de què es disposa. La presència d'ansietat, la sobreestimació de risc de desenvolupar la malaltia associada a aquests estats d'ansietat i la no percepció de control sobre la seva pròpia salut, pot arribar a afectar l'adherència a les mesures de seguiment oferides pel professional.<sup>146</sup>

Els models teòrics que la majoria dels estudis utilitzen per explicar la participació en programes de detecció o en l'adherència a mesures de seguiment són: el model de creences de salut, el model d'autoregulació de la representació de la malaltia<sup>147</sup> i la teoria d'estrès psicològic i *coping*.

Estudis recents mostren com els no portadors de mutació es beneficien psicològicament de l'estudi genètic, observant-se una reducció significativa en la preocupació per desenvolupar càncer.<sup>148,149</sup> En canvi, en dones joves (<50 anys) portadores de mutació augmenta la seva preocupació per desenvolupar càncer un mes després de rebre els resultats de l'estudi genètic, tornant als nivells de pretest després de 12 mesos de rebre els esmentats resultats. S'aprecia un major nivell de preocupació per desenvolupar càncer, estadísticament significatiu, en portadors que en no portadors.<sup>143</sup>

En relació amb les mesures preventives, s'ha observat que les dones que realitzen una mastectomia bilateral de reducció de risc o una ooforectomia mantenen els mateixos nivells de preocupació per càncer, requerint aquestes dades futures investigacions sobre això.<sup>143</sup>

Sobre els efectes psicològics observats en nens participants en estudis de determinació de mutació genètica, no s'han observat diferències significatives entre els grups de pacients positius o negatius en mesures de benestar psicològic als 3 i 12 mesos de seguiment (23-55 mesos) de conèixer els resultats de l'estudi. No obstant això, s'observa com el sexe del pare afectat de càncer està relacionat amb una més gran o menor afectació emocional. En aquest cas, quan és la mare l'afectada per càncer, els nivells d'ansietat, l'estat d'ànim deprimit o els problemes de conducta es mantenen a llarg termini (23-55 mesos) en nens els resultats del qual han estat positius. Així mateix, s'ha apreciat que quan existeix un germà en la família els resultats de la qual han estat positius en el test genètic, els nivells d'ansietat i d'ànim deprimit del nen es mantenen també a llarg termini. Per la qual cosa, es podria concloure

que el risc de símptomes depressius augmenta durant el primer any després de conèixer els resultats, quan l'afectada de càncer és la mare i quan hi ha més d'un fill portador de la mutació.

Encara que són escassos els estudis que mostren l'efectivitat d'una intervenció psicològica, a part del benefici emocional que el procés de consell genètic en si mateix comporta per al pacient,<sup>143,148</sup> s'assenyala que una intervenció psicoterapèutica individual o grupal redueix els nivells d'ansietat, les preocupacions per desenvolupar càncer, els símptomes depressius i l'afectació per les pèrdues afectives prèvies o dols.<sup>150-152</sup> Aquest tipus d'intervenció psicològica requereix un abordatge eclèctic, incloent: tècniques cognitivoconductuals per abordar idees intrusives en la relació amb el risc de desenvolupar càncer; tècniques interpersonals per atendre a les pèrdues afectives o dols (especialment en aquells pacients que van perdre el seu pare quan eren joves); teràpia familiar i *role playing* amb la finalitat de resoldre problemes de comunicació; i tècniques o teràpia existencial per manejar temes com la incertesa, mortalitat i la identitat.

### Criteris de derivació per l'equip sanitari a una unitat de psicooncologia

- Cribatge: avaluació psicològica a persones i familiars que seran sotmesos a estudi genètic (vegeu Figura ).
- Cirurgia de reducció de risc: avaluació psicològica i desenvolupament de tècniques de *counselling* en l'ajuda de presa de decisió.
- Interconsulta psicològica o psiquiàtrica: derivació a unitats de psicooncologia de persones que presentin:
  - simptomatologia ansiosa o depressiva segons criteri clínic de l'equip assistencial.
  - antecedents psiquiàtrics.
  - pensaments intrusius i recurrents en relació amb el risc de desenvolupar la malaltia.
  - trets hipocondríacs i cancerofòbia.
  - sentiments de culpa per part del familiar portador de la mutació.
  - familiars amb perfil de risc psicològic: jove, amb fills petits, parelles que contempen la possibilitat de tenir fills, morts recents de familiars per càncer i familiars de primer grau.
  - problemes de relació de parella i cohesió/clima familiar.

### Avaluació psicològica i diagnòstic o impressió clínica per part del professional de salut mental (psicòleg clínic i psiquiatria)<sup>19,48,51</sup>

- Variables a considerar en l'avaluació:
  - Symptomatologia ansiosa i depressiva.
  - Capacitat cognitiva per a la presa de decisions.
  - Pensaments evitatius o intrusius en relació amb el risc de desenvolupar la malaltia.
  - Creences errònies en relació amb el risc de desenvolupar la malaltia.
  - Idees irracionals en relació amb la percepció de risc de càncer.
  - Presència d'ideació autolítica.

- o Sentiments de culpa en relació amb la transmissió de la mutació genètica.
  - o Estratègies d'afrontament per part de l'individu: necessitat d'informació, tolerància a la incertesa, percepció de controlabilitat.
  - o Expectatives dels resultats de l'estudi genètic i com pot afectar a la seva vida.
  - o Valoració dels esdeveniments en relació amb l'estudi genètic quant a cicle vital de la persona en estudi.
  - o Contemplació de les mesures de seguiment/profilàctiques a realitzar postresultats de l'estudi genètic.
  - o Avaluació de la capacitat de presa de decisió per part de l'individu en risc.
  - o Adherència a mesures de seguiment/profilàctiques.
  - o Valoració del clima familiar: cohesió, comunicació i conflictes existents.
  - o Valoració dels recursos de suport social i familiar.
- Per al diagnòstic o impressió clínica, es recomana seguir els criteris psiquiàtrics del DSM IV o ICD10.

## Counselling i protocol d'avaluació psicològica en consell genètic

### Per part de la infermera de la unitat de consell genètic

Es recomana que tota persona que participi en un estudi genètic sigui avaluada abans de procedir a la recollida de la mostra de sang per part de la infermera, que comptarà amb proves psicomètriques que determinin si la persona compleix els criteris de cas clínic necessaris per ser derivada a un professional en salut mental per al seu diagnòstic i tractament psicològic. Les proves d'avaluació recomanades es descriuen a continuació.

#### QÜESTIONARI GENERAL DE SALUT (GHQ28: GOLDBERG AND HILLIER, 1979)

És un instrument breu de 28 ítems dissenyat per avaluar casos de trastorn psiquiàtric en població no psiquiàtrica, usat prèviament en pacients oncològics o amb risc hereditari de càncer. Inclou quatre subescales: símptomes somàtics, ansietat i insomni, disfunció social i depressió greu. La puntuació total és de 28. La puntuació de tall de  $\geq 5$  és la recomanada pels autors, indicant presència de trastorn psiquiàtric. No obstant això, Hopwood et al. recomana la puntuació de tall de  $\geq 10$  per a persones amb risc de càncer amb la finalitat d'eliminar la sobreestimació.<sup>153</sup>

#### ESCALA DE PREOCUPACIÓ DE CÀNCER (CWS: LERMAN AND SCHWARTZ, 1993)

És una escala de 6 ítems que valora el grau de preocupació del pacient de desenvolupar càncer, usant una escala Likert des de "res o rares vegades" fins a "gairebé tot el temps". El rang de puntuació va de 6 a 24. Una puntuació alta indica una alta preocupació per desenvolupar càncer.

#### ESCALA D'ESDEVENIMENTS VITALS (IES: HOROWITZ ET AL, 1979)

És una escala que determina el nivell de malestar emocional (*distress*) com a resposta específica a un esdeveniment traumàtic (pensaments en relació amb el risc de desenvolupar càncer) en els últims 7 dies. Consta de 15 ítems. La puntuació total en les escales d'intrusió i

evitació tenen un rang de 0 a 35 i de 0 a 40, respectivament. Una puntuació alta indica freqüents pensaments intrusius/evitatius en relació amb el risc de desenvolupar càncer.

### **Per part del professional de salut mental (psicòleg clínic i psiquiatria)**

Es recomana que les persones candidates a estudi genètic siguin avaluades psicològicament de manera prèvia a rebre els resultats de l'estudi genètic (sessió 2). Així mateix, aquelles persones els resultats de les quals hagin estat positius per a una mutació, indeterminats o que optin per la cirurgia profilàctica o de reducció de risc, han de ser avaluades al mes i a l'any (sessió 5) d'haver rebut els resultats (vegeu Figura).

#### **Figura. Avaluació psicològica i seguiment de pacients candidats a estudi genètic**

Sessió 1: Consell genètic i avaluació de risc (preestudi genètic)

(Interval de 2-3 setmanes)

Sessió 2: Avaluació psicològica preestudi genètic

Casos a avaluar:

- Pacients que realitzaran l'estudi genètic
- En casos de presència de trastorn psicològic o psiquiàtric valorar la idoneïtat de seguir amb l'estudi genètic

(Interval de 2-3 setmanes)

Sessió 3: Presa de decisió – Mostra de sang – Estudi genètic

(Interval: anàlisi de la mutació – reunió de l'equip)

Sessió 4: Informació dels resultats de l'estudi genètic

Sessió 5: Seguiment: Avaluació psicològica després dels resultats de l'estudi genètic (1 mes i 1 any)

Casos d'avaluació i seguiment:

- Casos positius
- Casos indeterminats
- Casos que opten per una cirurgia de reducció de risc

### **Tipus d'intervenció pel psicooncòleg (psicòleg clínic/psiquiatre)**

Poden considerar-se diferents tipus d'intervenció: el *counselling*, la intervenció psicoeducativa, la intervenció conductual, la psicoteràpia i el tractament psicofarmacològic.

## ASPECTES ÈTICS I LEGALS

### Marc normatiu

En l'àmbit internacional, la UNESCO va promulgar al 1998 la Declaració Universal sobre el Genoma i Drets Humans que prohibia la discriminació per raons genètiques i establia l'obligació de protegir la confidencialitat de les dades genètiques associades a un individu identificable. La mateixa UNESCO ha promulgat recentment la Declaració Internacional sobre les Dades Genètiques Humanes on es tracta la recollida, el tractament, la utilització i la conservació de les dades genètiques i proteòmiques humanes.<sup>154</sup>

En el marc europeu també es prohibeix la discriminació per raons genètiques i s'estableix que l'accés a aquesta informació i el seu ús (mèdic o d'investigació) precisa sempre del consentiment de l'individu. Es contemplen aquestes premisses en la Carta dels Drets Fonamentals de la Unió Europea i, sobretot, en el Conveni d'Oviedo sobre Drets Humans i Biomedicina, integrat en l'ordenament jurídic espanyol l'any 2000. En l'àmbit europeu també existeix regulació de la protecció de les dades personals i mèdiques en la Directiva Europea 95/46/CEE i en la Recomanació del Consell d'Europa de 1997. En relació amb la informació genètica també es troben referències a la Directiva Europea relativa a la protecció jurídica de les invencions biotecnològiques (98/44/CE), incorporada a l'ordenament jurídic espanyol dins de la Llei 10/2002, de modificació de la Llei de patents, on es regula què és patentable en relació amb la informació genètica.

Recentment la Comissió Europea ha presentat les 25 recomanacions sobre les repercussions ètiques, jurídiques i socials dels tests genètics. En les esmentades recomanacions tenen un paper important l'autonomia, l'educació, el respecte a les opcions personals, la informació i el consentiment, la protecció dels grups vulnerables, la protecció de la confidencialitat, el dret a saber i a no saber, el deure de revelar i d'advertir sobre la responsabilitat, la igualtat d'accés a l'assistència sanitària, el control de les mostres biològiques d'origen humà i el control de l'ús de les dades en la investigació, entre d'altres. Les recomanacions aporten elements nous en relació amb el Conveni d'Oviedo, però sobretot el que fan és remarcar alguns dels aspectes més importants del Conveni. Aquest regula quin tipus de proves predictives s'autoritzen i limita la seva realització imposant dues condicions: que les proves es facin amb finalitats mèdiques o d'investigació i que es portin a terme en el marc d'un assessorament genètic adequat. Per tant, els estudis genètics no poden fer-se a voluntat o capritx del professional o de l'individu, sinó que s'han de fer en un àmbit mèdic professional d'assessorament genètic. Entre d'altres coses, s'intenta garantir que l'accés a les dades que s'obtinguin estigui vedat a tercers (companyies d'assegurances...) ja que l'àmbit mèdic funciona en el marc jurídic de protecció de dades. Aquest assessorament pretén també ser la millor forma de transmetre una informació comprensible i de poder obtenir un consentiment informat lliure i no dirigit.

El consentiment informat és també un dels punts centrals de la Declaració Internacional sobre Dades Genètiques Humanes de la UNESCO. L'esmentada Declaració defineix què s'entén per dades genètiques, proteòmiques i mostres biològiques i amb quines finalitats poden ser tractades i conservades. Estableix el principi del consentiment informat tant per a

l'obtenció de les dades, com per a la seva utilització i conservació. En aquesta línia recorda que les dades genètiques no poden utilitzar-se per a una finalitat diferent que sigui incompatible amb el consentiment original, a menys que el dret intern disposi que la utilització proposada respon a motius d'interès públic. La declaració també tracta sobre les característiques que ha de tenir el dret a ser informat i reconeix igualment (de la mateixa manera que insisteix la Comissió Europea) el dret a no ser informat.

En l'àmbit jurídic estatal i català, la mateixa Constitució inclou elements en els quals l'assessorament i la informació genètica poden ser emmarcats. El tractament de la informació genètica posa en joc diversos dels diferents drets fonamentals de la Constitució, entre ells, el dret a la intimitat, el dret a la llibertat i al lliure desenvolupament de la personalitat, el dret a la dignitat i a la integritat de les persones (dignitat entesa individualment i també col·lectivament), i el principi d'igualtat d'oportunitats. L'assessorament genètic, especialment quan es tracta d'estudis predictius, actua com a eina de prevenció i en aquest sentit la Constitució encomana als poders públics vertebrar la salut pública a través de les mesures preventives. L'assessorament genètic es contempla dins del catàleg de prestacions sanitàries del Sistema Nacional de Salut. Referències indirectes apareixen també a la Llei sobre tècniques de reproducció assistida i a la Llei d'utilització d'embrions, fetus i teixits. La Llei de protecció de dades dóna àmplia cobertura jurídica a la protecció de les dades genètiques identificables. Els drets a la informació i la regulació del procés de consentiment informat tenen referència a la Llei general de sanitat, en part també en el Reial decret 223/2004, on es regulen els assajos clínics, i a la Llei catalana 21/2000, sobre els drets d'informació concernents a la salut i a l'autonomia del pacient i la documentació clínica (versió estatal 41/2002). Les lleis estableixen el deure d'informar de manera adequada i comprensible als ciutadans sobre els aspectes de la seva salut i de la necessitat d'obtenir el consentiment.

En el marc jurídic estatal hi ha llacunes amb relació a l'ús de mostres biològiques humanes, malgrat que remet als drets fonamentals de la persona i als postulats ètics de la biomedicina. En qualsevol cas, en no existir una regulació específica en el dret espanyol, resulten d'aplicació les normes obtingudes en les lleis 21/2000 i 41/2002, que estableixen els principis bàsics del consentiment lliure i voluntari i el respecte a la intimitat del pacient i el caràcter confidencial de les dades referents a la seva salut. Per a les mostres identificables, la normativa actual és bastant explícita. Tant la Declaració de la UNESCO com el Comitè de Ministres del Consell d'Europa en la recomanació 5/1997 tracten les definicions del concepte d'individu identificable. Però no hi ha una normativa explícita sobre la gestió de mostres biològiques humanes no identificables o anonimitzades. En aquest sentit, cal remarcar que diferents recomanacions internacionals, on cal incloure *The Future Directions of Human Genome Research in Europe* i també la *Human Genome Organization*, indiquen que amb independència de la titularitat dels bancs de mostres i de si reben o no les mostres dissociades (no identificables) s'han de sotmetre a avaluació externa per comitès d'ètica i que un organisme públic hauria de poder efectuar inspeccions especialment relacionades amb el manteniment de la confidencialitat, l'existència de consentiments informats i sobre el compliment dels principis ètics, legals i socials sobre la utilització de mostres biològiques humanes. El Comitè de Bioètica de Catalunya ha elaborat un Informe sobre els Problemes Ètics en l'emmagatzematge i utilització de mostres biològiques on es recullen la majoria



d'aquestes qüestions i s'aporten propostes per ser introduïdes en la pràctica assistencial i d'investigació.<sup>155</sup>

## Els principis de bioètica en el consell genètic

En el curs de l'assessorament genètic a un individu o família amb predisposició hereditària a càncer es poden produir situacions en les quals es plantegin dilemes ètics relacionats amb els principis de la bioètica desenvolupats a l'Informe Belmont.<sup>156,157</sup>

### Principi d'autonomia

L'accés al consell genètic ha de ser lliure i no imposat. Les decisions que prengui l'individu han de ser al més autònomes possible, implicant que l'assessorament no ha de ser directiu i que el procés d'informació ha de ser comprensible i adequat.<sup>158-161</sup>

La predicció del càncer hereditari es basa en càlculs probabilístics, no és possible saber "el quan" i no sempre es disposa de mesures efectives de prevenció. En molts casos la percepció del risc de càncer dins d'una família ja és alt i sol haver motivació per prendre mesures de prevenció. Cal respectar el dret a no saber si s'és portador o no d'una mutació, essent el més important promoure actituds positives cap a la prevenció. Cal recordar que la decisió de fer-se o no un estudi genètic pot canviar amb el temps en funció de circumstàncies personals, laborals, familiars (dinàmica de relació familiar, desig reproductiu...), millores en les mesures de prevenció, etc.

El principi d'autonomia s'ha d'aplicar tant a l'individu com a la resta de membres de la família, evitant actituds de coacció per part dels professionals del consell genètic i per part dels mateixos membres de la família. Per facilitar el respecte al dret a decidir fer o no fer un estudi dins d'una família, és convenient fomentar la participació dels diferents membres en la presa de decisions. Dins de la relació professional sanitari-pacient, al camp de la predicció genètica de malalties és important que aquest sigui el centre del procés assistencial, des de l'inici (accés) fins al final (assessorament posttest).

### Principi de no maleficència

Ha d'estar present en el transcurs de l'assessorament genètic. No obstant això, si aquest assessorament es fa de manera correcta, es minimitza la possibilitat que es generin danys com els psicològics o desequilibris en les relacions familiars. En l'assessorament genètic en càncer és important recomanar sempre una avaluació psicològica abans de fer la prova i que sigui l'individu qui ponderi els riscos i beneficis.

Forma part de la capacitat professional identificar aquelles situacions en les quals l'estudi genètic pot provocar danys i s'ha d'individualitzar cas per cas. Poden haver individus als quals per diverses raons se'ls recomana no fer-se l'estudi genètic, encara que la seva ponderació es decanti més cap als beneficis que no cap als riscos. Un exemple d'aquesta situació és la realització de proves en menors d'edat. En càncers d'aparició en l'edat adulta (mama, còlon), es recomana no realitzar l'estudi fins que no s'arribi a l'edat en la qual l'estudi pot orientar a iniciar o no determinades mesures preventives. És freqüent que els pares,

moguts per la incertesa d'haver o no haver transmès la mutació als fills, vulguin conèixer aquesta informació.<sup>159,162,163</sup> El procés d'assessorament genètic ha de contemplar discutir des de l'inici aquest aspecte. Una avaluació psicològica acurada o simplement una dedicació suficient a les visites pretest poden permetre identificar circumstàncies desfavorables a la realització de l'estudi.

### **Principi de beneficència**

Implica actuar per fer el bé. En les relacions sanitàries, i l'assessorament genètic en càncer ho és, la idea de què és el bé o què és bo per a l'individu no ha d'estar tant en mans del professional com del mateix individu una vegada que hagi rebut una informació comprensible i adequada. En l'assessorament genètic en càncer, el professional no s'ha de deixar portar pel principi de beneficència, que ha de quedar supeditat al d'autonomia i al de no maleficència. En algunes síndromes hereditàries de càncer i en determinades situacions mèdiques l'estudi genètic pot ajudar a prendre decisions sobre el maneig (tipus de seguiment, tipus de tractament) de l'individu, amb beneficis molt clars tant per als portadors com per als no portadors de mutació. Per exemple, en la poliposi familiar colònica els no portadors poden prescindir de prendre mesures intenses de seguiment clínic que s'han d'iniciar a edats precoces; de manera similar passa en la síndrome CCHNP, especialment en el grup d'individus amb risc més joves. És a dir, en casos molt individualitzats i situacions clíniques molt concretes l'actitud cap a prioritzar el principi de beneficència pot ser necessària, però sempre en el marc d'un assessorament genètic adequat.

### **Principi de justícia**

Es troba present en bastants situacions del procés de l'assessorament genètic en càncer. Atesa l'elevada incidència d'aquesta malaltia, la previsió de persones que poden ser tributàries de realitzar-se un estudi genètic o de sol·licitar assessorament implica destinar recursos sanitaris a aquest camp. Els estudis genètics tenen, ara per ara, uns costos elevats. Una vegada acceptat l'assessorament genètic en càncer com una prestació sanitària més (tant en l'àmbit de l'Estat espanyol, com també en les recomanacions de la Comissió Europea), s'ha d'intentar que no es produeixin desigualtats socials i territorials en l'accés a aquests serveis.<sup>164</sup> Ja que al nostre país la sanitat és pública, gratuïta i universal, no s'haurien de produir discriminacions de tipus social en l'accés.

En termes de justícia distributiva els professionals que treballen en aquest camp han de tenir present els elevats costos d'aquests estudis i ajustar les indicacions, i ser capaços de diferenciar el que és un estudi genètic per a diagnòstic (utilitat clínica acceptada per les societats científiques i que compleixi els criteris d'estudis predictius que es contemplen en el Conveni d'Oviedo i altres marcs normatius), els costos del qual aniran a càrrec del sistema nacional de salut, del que és un estudi que només té una finalitat de recerca, bé sigui en el sentit estricte o bé perquè no ha demostrat una utilitat clínica. Dins del concepte de justícia es poden englobar també aquelles conseqüències que podria tenir l'accés de la informació genètica d'un individu a tercers. Tant les dues declaracions de la UNESCO com el Conveni d'Oviedo prohibeixen la discriminació per raons genètiques, tant en els aspectes socials, com en els laborals, assegurances, etc.<sup>165</sup>

En els estudis genètics per càncer poden detectar-se mutacions relacionades amb determinats grups ètnics, la discriminació per aquest motiu també està prohibida. Es generaria una injustícia a l'individu al qual se li ha realitzat un estudi genètic que demostra que és portador d'una mutació genètica si es genera una estigmatització a causa del seu entorn social, familiar o el mateix sistema sanitari.

## Conflictes ètics i legals amb la confidencialitat i el dret a la intimitat

### El dret a la intimitat genètica

El dret a la intimitat s'emmarca dins dels drets fonamentals relacionats amb la privacitat.<sup>166-168</sup> La Constitució Espanyola en el seu Article 18 garanteix el dret a la intimitat personal, d'on sorgeix la Llei orgànica 1/1982 de protecció civil del dret a l'honor, a la intimitat personal i a la pròpia imatge, on específicament es considera intromissió il·legítima la revelació de dades privades d'una persona o família. El que s'entén per espai íntim s'ha anat perfilant a través dels criteris que han anat marcant les lleis i el propi Tribunal Constitucional. El dret a la intimitat com a dret a mantenir reservat l'espai més pròxim de la vida privada i familiar s'ha anat reformulant en reacció a l'avanç de les tecnologies de la informació. El Tribunal Constitucional ho ha definit com un "àmbit de vida privada personal i familiar que ha de quedar exclòs del coneixement aliè i de les intromissions dels altres, excepte que hagi una autorització expressa de l'interessat". Aquest àmbit és, doncs, molt ampli, es troba el dret que no es reveli o difonguin dades o fets de la vida privada i el dret a l'autodeterminació informativa (la capacitat de control, on estan i de quina forma són utilitzades les dades personals), tots dos d'importància al camp dels estudis genètics.

Tant el conveni del Consell d'Europa com la Directiva 46/95/CE han establert els criteris per a la protecció dels drets dels ciutadans en relació amb les seves dades personals. També estableixen condicions especials de protecció a les denominades dades sensibles (aquelles que estan relacionades amb drets individuals com el dret a la llibertat ideològica, a no ser discriminat i a la intimitat, on s'inclouen òbviament les dades relatives a la salut). Existeix consens internacional en la necessitat d'una protecció especial de la informació genètica, per la capacitat de predir aspectes relacionats amb la nostra salut i la pròpia vida, encara que hi hagi corrents crítics respecte a aquest "excepcionalisme" genètic.<sup>169-171</sup> És per això que es parla del dret a la intimitat genètica (o dret de protecció de la intimitat de la informació genètica). Les característiques d'aquesta informació, entre elles la capacitat de predicció i el fet que es comparteix amb els familiars, fa que entrin en col·lisió diferents drets: a ser informat, a la intimitat, a no saber, deure mèdic d'informar, etc.

La capacitat de la tecnologia actual a través de la informàtica de recollir, emmagatzemar i analitzar gran quantitat de dades que poden fins i tot creuar-se i associar-se, fa que s'hagi de parlar del concepte de privacitat i no restringir-lo tan sols a l'àmbit del que s'entén per intimitat. Aquest àmbit més ampli intenta ser protegit amb les normatives comentades, al nostre país amb la Llei orgànica 15/1999 i amb la creació de l'Agència de Protecció de Dades com a òrgan de control d'aplicació de la Llei.

El dret a la intimitat genètica s'ha definit com el “dret a determinar les condicions d'accés a la informació genètica”. Cal considerar que l'element objectiu que pretén protegir és el genoma humà i, per tant, qualsevol teixit o mostra que pugui contenir-lo. En la recent Declaració de la UNESCO s'inclouen també les dades proteòmiques a part de les mostres de DNA pures i les mostres biològiques humanes. De les dades proteòmiques poden inferir-se dades genètiques i és per aquest motiu que s'han volgut incloure dins de l'àmbit de protecció.

En el procés de l'assessorament genètic i especialment quan es cursa un estudi genètic apareixen situacions en les quals la protecció de la intimitat genètica suposa dificultats o canvis en la rutina de funcionament dels centres mèdics. La primera d'aquestes situacions en què es troben les unitats on s'atenen famílies amb predisposició hereditària a càncer és la mateixa *ubicació i organització* de la consulta. La identificació de l'àrea específica de consulta suposa una revelació del motiu de consulta de les persones que hi acudeixen, aquest aspecte és de difícil resolució i en la pràctica el que s'intenta és que aquests espais estiguin en àrees i horaris de tranquil·litat assistencial per preservar la intimitat de l'individu i de la família que sol acudir-hi.

### **Arxiu de la informació clínica**

En el procés d'assessorament genètic en càncer es recullen tot un conjunt de dades clíniques de l'individu i també d'altres membres de la família, així com un arbre genealògic familiar complet de, com a mínim, tres generacions. Tota la informació mèdica (tipus de càncer, edat d'aparició, etc.) de tots els individus afectats per la malaltia és imprescindible per a un correcte assessorament tant en les mesures de prevenció com en la possible indicació d'un estudi genètic. En la majoria de les ocasions les visites no són a individus sinó que al procés d'assessorament acudeixen diversos familiars. L'esquema tradicional d'emmagatzematge d'informació de la història clínica no s'adapta a aquestes necessitats. A més, la història clínica és per pacient, tant sigui la manual com les recentment introduïdes històries informatitzades. La utilització del sistema història clínica/pacient obligaria a fer constar dades d'altres membres de la família, alguns d'ells òbviament sans, i a més dificultaria l'accés i la transcripció de la informació ja que habitualment són diversos els membres de la família que es visiten.

La mateixa informació d'un arbre genealògic complet i extens amb informació mèdica revela molta informació de membres de la família que no són evidentment el cas història clínica/pacient. Si, a més a més, es cursa un estudi genètic, quan aquest es fa sobre un pacient que ja ha tingut el càncer, aquesta informació no aporta sobre l'individu dades noves que no puguin o no constin ja en la història clínica, però a la vegada revela una condició hereditària d'altres membres de la família. La situació és molt més complexa des del punt de vista de protecció de la intimitat genètica quan les persones que es fan l'estudi genètic són membres sans de la família. La informació obtinguda no hauria de ser accessible des de la història clínica normal, evidentment s'entén que no cal fer constar el resultat d'un individu en la història clínica d'un altre membre de la família. Si consta en la història clínica normal el resultat d'un estudi genètic, centrant-se sobretot en un individu sa que es fa un test predictiu, en ser la història clínica única, aquesta informació podria ser visualitzada per qualsevol altre facultatiu que per algun motiu visiti el pacient per causes no relacionades amb la malaltia, en

aquest cas càncer, el risc del qual té de desenvolupar. És obvi que la majoria d'individus sans que han consentit fer-se un estudi genètic de portadors és perquè tenen una actitud positiva per prendre mesures de prevenció i que algunes d'aquestes mesures formen part de la tecnologia mèdica (colonoscòpia, ressonància magnètica) i, per tant, una vegada tinguin el resultat hauran d'acudir a algun metge perquè realitzi o controli aquestes mesures i, en aquell moment, s'haurà de lliurar la informació.

Per donar resposta a aquests problemes relacionats amb la protecció de la informació genètica i també, cal reconèixer-ho, per una qüestió operativa, en diversos països, com Holanda i àrees del Regne Unit, els serveis de genètica clínica o unitats/clíniques de càncer familiar/hereditari han creat o treballen amb la història clínica per família. Aquesta història, a la qual només tenen accés els professionals que intervenen en el procés d'assessorament genètic, conté tota la informació necessària per a un correcte assessorament (incloent els resultats de l'estudi genètic) de tots els membres de la família. Una vegada avaluada la família i també quan s'obtenen resultats de l'estudi genètic, s'emeten informes que es lliuren individualment a cadascun dels membres i són ells qui, amb l'assessorament adequat, decideixen a qui fan arribar l'esmentada informació. Aquest fet obliga a tenir un arxiu paral·lel d'històries clíniques (en aquest cas familiars) al ja existent per pacient en cada centre mèdic. La majoria d'unitats que es dediquen a Catalunya a l'assessorament genètic en càncer han optat per aquest sistema de funcionament per preservar la informació relacionada amb la predicció d'aquesta malaltia.

### **Revelació d'informació genètica a familiars**

La informació que s'obté d'un estudi genètic de predisposició a càncer té, de la mateixa manera que altres estudis genètics, implicació per a la resta de familiars. Únicament en els casos de mutacions de nova aparició aquesta informació només tindrà transcendència per a la descendència de l'individu; aquesta situació és relativament freqüent en la poliposi colònica i les neurofibromatosis, entre d'altres. A la resta de casos, com el càncer de mama/ovari i el de còlon hereditaris, que són els més freqüents, la identificació d'una mutació en un membre afectat de la malaltia indica que la meitat dels seus familiars de primer grau podrien també haver-la heretat.

Per centrar el tema de la informació als familiars d'un estudi genètic cal distingir dues situacions ben diferenciades i que se solen oblidar quan s'estableix un debat ètic-legal sobre aquests tipus de conflictes. Quan es realitza un estudi genètic cal diferenciar l'estudi inicial que es fa sempre al pacient que ha tingut el càncer -la motivació en pràcticament tots els casos sol ser la utilització de la informació per orientar les mesures de prevenció als familiars directes- on la revelació d'aquesta informació vulnera en menys grau l'àmbit de la intimitat de l'individu, de l'altra situació ben diferent que és quan una vegada coneguda l'etiologia hereditària de la malaltia i la mutació dins d'una família es planteja la realització d'un estudi de portadors als membres sans que tenen teòricament el risc. La realització d'aquest estudi de portadors i els resultats que s'obtinguin són les situacions en les quals s'han d'extremar les mesures de protecció al dret a la intimitat i a la confidencialitat. Fet aquest matís, en els dos casos cal prioritzar des del punt de vista ètic la voluntat de l'individu

amb relació a qui cal donar aquesta informació ja que és l'individu qui de manera expressa o tàcita elegeix si vol donar-la i a qui.

El dilema es planteja quan el metge considera, des del punt de vista mèdic, necessari o important utilitzar la informació per poder estudiar la resta de membres de la família i el pacient es nega que això es faci. Des del punt de vista legal sembla clar que la responsabilitat directa de la comunicació d'aquesta informació incumbeix al mateix pacient.<sup>166</sup> Però en la predisposició hereditària al càncer cada vegada s'estan demostrant més efectives les mesures de prevenció en els portadors de mutació, per tant davant la negativa d'un pacient a donar l'esmentada informació, encara que es té resposta legal a la qüestió, es planteja un dilema ètic on entra en conflicte el dret a la privacitat del pacient amb el dret a la salut d'altres membres de la família (conflicte entre principi d'autonomia enfront de principi de beneficència a tercers). Cal plantejar, doncs, que, una vegada afirmat i convençuts que les dades genètiques d'estudis de predicció de malalties com el càncer han de ser protegides de tercers incloent els familiars que puguin tenir interès per elles, i assumint la importància del dret de la persona sobre la utilització de la seva pròpia informació genètica, és possible trobar restriccions a aquest dret en determinades circumstàncies en les quals hi hagi una justificació adequada.<sup>166,172</sup> De fet, el mateix Conveni d'Oviedo preveu explícitament la possibilitat d'aquestes restriccions. Aquesta discussió té poca rellevància quan es parla de predir malalties hereditàries sobre les quals no hi ha cap possibilitat preventiva, ja que en aquest cas el fet de no donar informació a tercers podria tan sols lesionar interessos del cònjuge en matèria de desig reproductiu i descendència. Però en predisposició hereditària a càncer la utilitat de les mesures de prevenció en cada vegada més situacions clíniques obliga els professionals a plantejar-se aquestes qüestions.

En la pràctica poden evitar-se situacions de conflicte serioses si es prenen o es tenen en compte les següents mesures. La primera és insistir a oferir un assessorament genètic de qualitat; aquest procés contempla dins dels seus protocols discutir abans de fer-se l'estudi els possibles dilemes ètic-legals que puguin sorgir. L'altra, i molt important, és fomentar la participació de la família en el procés d'assessorament i en la presa de decisions. Per acabar, és important plantejar donar l'opció en el full de consentiment d'incloure el nom o noms de persones a les quals s'autoritza donar aquesta informació si el mateix pacient no la pot recollir o si es vol evitar tornar a sol·licitar un nou consentiment. Aquest aspecte adquireix més importància en el cas de pacients amb càncer als quals se'ls fa l'estudi inicial en una família, ja que cal preveure la possibilitat de defunció del pacient en espera del resultat de l'estudi i aclarir quina és la seva voluntat, si pot ser de manera explícita, en relació amb la comunicació dels resultats del seu estudi. Si es tenen presents aquestes mesures, no s'acostumen a produir conflictes en l'ampli sentit de la paraula en la pràctica diària. La revelació o accés a la informació genètica a tercers no familiars, com empreses, companyies d'assegurances, etc. està clarament prohibida en el marc legislatiu i no ofereix lloc a discussió en el nostre entorn de treball.

### **Gestió de les mostres per a estudis genètics**

Quan, una vegada obtingut el consentiment, es dona curs a un estudi genètic, la mostra que s'obté passarà per diverses "mans" i en molts casos per més d'un centre. La majoria dels

centres de referència només ofereixen un determinat estudi genètic, cada centre sol estar especialitzat en algun camp i per als altres estudis deriva les mostres a altres centres regionals, estatals i, en alguna ocasió, internacionals. Part de la mostra sol quedar emmagatzemada en un o més d'un banc de mostres. Per les característiques químiques del DNA, les mostres poden romandre durant molt de temps en aquests bancs i poden ser reutilitzades en qualsevol moment. Les mostres entren en aquests circuits per a finalitats diagnòstiques i/o d'investigació. En la pràctica habitual, l'estudi genètic es fa sobre DNA obtingut de sang perifèrica (extracció clàssica de sang), però en alguns casos, especialment quan el cas índex de la família (qui ha tingut el càncer i sobre qui s'ha d'iniciar l'estudi) ha mort, poden utilitzar-se mostres de teixits que es guarden en els laboratoris d'anatomia patològica, amb consentiment del cònjuge o fills. Tot això dóna una idea de les dificultats que poden sorgir en tots aquests processos per poder protegir els drets abans esmentats. Per aquest motiu, s'estan fent esforços normatius i recomanacions per regular el que podríem denominar *habeas genoma*.<sup>155,166,173</sup> La UNESCO ha aprovat recentment la Declaració Internacional sobre les Dades Genètiques Humanes com a reflex de la importància que se li dóna actualment. Per aquest motiu, la Comissió Europea ha tractat aquests aspectes en les seves últimes 25 recomanacions;<sup>171</sup> també en l'àmbit local el Comitè de Bioètica de Catalunya ha encarregat a un grup de treball d'experts un informe sobre els problemes ètics en l'emmagatzematge i utilització de les mostres.<sup>155</sup>

Un dels aspectes que tracten és els sistemes de codificació de les mostres i dades perquè no puguin ser associades a persones identificables. Es torna a estar davant un tracte d'"excepcionalisme" a les dades genètiques. En la majoria d'unitats de Catalunya que atenen persones o famílies amb predisposició hereditària, s'utilitzen sistemes de codificació de les mostres des del moment de la seva obtenció. En canvi, aquestes precaucions no es prenen quan es cursen altres tipus d'estudis ja que s'entén que el sistema sanitari compleix amb les condicions per protegir la confidencialitat. El sistema que s'utilitza en la majoria d'ocasions és el de mostres amb dades dissociades d'una persona identificable, i moltes vegades s'utilitza el sistema del doble codi (el que genera la unitat assistencial, que és la dipositària del vincle amb la identificació, i el que genera el laboratori on es diposita la mostra). Aquest sistema permet que en el complex procés de les mostres biològiques per a estudis genètics no sigui possible l'associació amb una persona identificable.

La persona que accepta fer-se un estudi genètic de predicció de malalties ha de conèixer bé amb quina finalitat es fa l'estudi i ha de poder tenir accés a la informació i dret sobre la mostra (a ser retirada, per exemple) en tot moment.<sup>166,173</sup> Qualsevol nou estudi que es pugui fer en el futur sobre la mostra ha de ser compatible amb la finalitat per a la qual es va atorgar el consentiment, en cas contrari cal sol·licitar de nou el consentiment i, si això no és factible, es necessitarà prèviament l'aprovació del comitè d'ètica de la institució. En el cas que l'estudi genètic sigui per motius de recerca, el pacient, i probablement també els seus familiars, ha de poder expressar si vol o no conèixer els resultats. Quan es duen a terme estudis només per a investigació poden realitzar-se dissociacions irreversibles o anonimitzacions, és a dir, són mostres i dades que no poden associar-se a una persona identificable per haver-se destruït els nexes amb tota informació que identifiqui qui va subministrar la mostra. Una vegada s'ha produït l'anonimització, s'entén que l'individu perd els seus drets sobre la mostra. No obstant això, com s'ha vist abans en el marc jurídic, es

recomana que els estudis sobre mostres anonimitzades també tinguin un control pels comitès d'ètica. La qüestió que es planteja és si la persona que dona o va donar la mostra ha de ser informada o ha de donar consentiment per a l'anonimització d'aquesta.

Una altra situació que genera debat bioètic és la utilització de material biològic que es troba en els centres hospitalaris i que s'ha obtingut sense consentiment exprés per fer estudis genètics; la major part d'aquestes mostres s'obtenen en les intervencions quirúrgiques. En els casos d'estudis genètics per a diagnòstic de predisposició hereditària a càncer es recorre a aquest material només en cas de defunció del pacient i amb consentiment del familiar més pròxim en el context d'un assessorament adequat. No obstant això, el marc jurídic d'aquestes actuacions no és clar, i encara ho és menys l'ús d'aquestes mostres per a estudis genètics sense consentiment per a usos d'investigació, encara que es dissociïn les dades. En la recomanació 24, la Comissió Europea diu que els estats han de prendre mesures per promoure el dret d'accés a mostres i dades de difunts en cas d'interès primordial per als seus parents consanguinis, i també per permetre l'ús de mostres anònimes o anonimitzades de difunts amb finalitats pedagògiques, d'investigació genètica i de desenvolupament de nous tests genètics.

### **Conflicte ètic i legal en relació amb el dret a no saber**

L'aplicació del dret a no saber es pot donar i es dona en tres situacions diferents en el transcurs de l'assessorament genètic. La primera és quan al començament del procés es planteja la necessitat d'informar del risc de contraure la malaltia (abans de fer l'estudi genètic) a un individu que no percep que hi hagi una condició hereditària en la família o bé la percep però no la vol afrontar. En aquesta fase, el metge té el deure d'informar de la possibilitat que pugui rebre un assessorament i almenys unes recomanacions en mesures de prevenció, especialment en aquelles síndromes en què aquestes han demostrat ser efectives. El que no es pot fer és imposar o coaccionar perquè iniciï el procés d'assessorament, per aquest motiu el funcionament de les unitats assistencials i els fluxos entre nivells del sistema sanitari han de permetre aquesta voluntarietat. Quan els antecedents familiars són clars i hi ha percepció del risc, l'individu que invoca el dret a no saber parteix d'un supòsit que consisteix en el fet que ja sap. Si per la condició hereditària que hi ha en la família existeix tractament o manera de pal·liar o prevenir, és més important informar l'individu, ja que si no es parla es podria cometre la injustícia en els individus que desconeixen que hi hagi possibilitats terapèutiques o preventives per la condició familiar que de fet ja coneixen.

La discussió ètic-filosòfica està més oberta quan la condició hereditària és una malaltia greu, irreversible i sense tractament. Aquest cas no se sol donar al camp del càncer hereditari. El fet d'obligar a rebre informació en aquestes circumstàncies seria incompatible amb el dret a protegir l'esfera privada de les persones. Però, d'altra banda, el fet de no fer-ho pot també lesionar el principi d'autonomia de l'individu per no poder planificar la seva vida adequadament en funció de les seves expectatives personals. Al camp del càncer hereditari, en les síndromes en què hi hagi possibilitats terapèutiques o preventives, fer arribar una informació preliminar des de l'atenció primària i oferir la possibilitat, de manera voluntària, d'un assessorament genètic adequat i no directiu, sembla una actitud adequada. Una



postura del sistema sanitari cap a l'extrem de tractar com un valor absolut el dret a no saber podria crear situacions injustes vulnerant el dret a ser informat. Els dos drets cal tractar-los com a no absoluts ni il·limitats.

Una vegada iniciat el procés d'assessorament genètic, especialment als membres de les famílies als quals es planteja (o es plantegen ells mateixos) un estudi de portadors –saber si han heretat una mutació ja coneguda dins de la família-, el dret a no saber ha de ser present en tot el procés d'assessorament i ha de ser una de les prioritats. Precisament l'assessorament inclou aquella informació necessària per a l'individu per prendre la decisió de fer-se o no el test genètic. El conflicte ètic-legal apareix quan des de la perspectiva del professional sanitari que coneix i tracta la família es produeix una col·lisió de deures. Aquesta col·lisió de deures és més probable que aparegui quan la malaltia genètica té tractament o possibilitats preventives reals. Un exemple pot ser quan un individu que és el cas índex de la família i que ha estat el primer a qui se li ha practicat l'estudi genètic, després d'haver donat el consentiment per fer-s'ho, rebutja conèixer el resultat. El metge coneix el resultat i sap la importància que pot tenir per a la salut dels seus familiars. En aquest cas de col·lisió de deures (protegir la confidencialitat enfront del deure a preservar la salut d'un tercer) el metge haurà de ponderar la rellevància de les dues opcions de decisió. En aquests casos ajudarà a decidir el grau d'afectació sobre la salut de tercers que pot comportar el fet de no donar aquesta informació. Si s'informa els familiars es produirà una revelació involuntària o indirecta del resultat del pacient que no ho vol saber. El Conveni d'Oviedo recull de manera explícita l'obligació de respectar el dret a no ser informat, però com ja s'ha vist en altres conflictes relacionats, s'admet la possibilitat d'establir límits a aquest dret (s'entén tant en interès del mateix pacient com de la necessitat a tercers), de fet s'admet com a restriccions la protecció de la salut pública o la protecció dels drets i llibertats de les altres persones. Així, la llei d'autonomia del pacient contempla aquest tipus de límits com a restricció al dret de no ser informat. En resum, el dret a no saber ha d'estar present i ser part central del procés d'assessorament, però no s'ha d'entendre com un dret absolut si entra en col·lisió amb altres drets o deures.<sup>166</sup>

## Estudis genètics de càncer hereditari en menors d'edat

La realització d'un estudi genètic en nens i adolescents en situació de risc està indicada en aquells casos en què la malaltia pugui presentar-se en aquestes edats i quan existeixin mesures de reducció del risc efectives, és a dir, quan el resultat de l'estudi genètic influeixi en el maneig clínic del menor.

En la major part de les síndromes de predisposició hereditària a càncer, i sobretot en les més freqüents, les mesures terapèutiques o de prevenció no s'inicien fins a l'edat adulta (més de 20-25 anys) i, per tant, no es promouen i fins i tot es desaconsellen els estudis en menors d'edat ja que la informació obtinguda en aquell moment no aporta cap benefici i pot crear danys a la persona i canvis en la dinàmica familiar. Tal com s'ha comentat en revisar els principis de la bioètica, en aquestes situacions cal fer prevaler el principi de no maleficència per damunt del d'autonomia del pare o tutor responsable.<sup>159,162,163</sup> En el procés d'assessorament genètic, no es limita l'accés a les visites informatives als menors si els pares així ho volen o ells ho manifesten. En algunes síndromes, com la poliposi colònica

familiar, sí que es planteja la realització de l'estudi genètic a partir dels 10-12 anys. En aquesta síndrome, la utilitat de l'estudi genètic és clara i pràcticament indiscutible ja que en els portadors la malaltia es desenvolupa en el 100% dels casos i les mesures terapèutiques i preventives són efectives aplicades a edats precoces. Per aquest motiu, l'assessorament genètic a aquestes famílies ha de tenir present la implicació dels menors amb risc i sol·licitar-se el suport de psicòlegs especialitzats. Les recomanacions internacionals són escoltar i dialogar amb els menors intentant no coaccionar ni per part dels professionals sanitaris ni per part dels pares. El conflicte es produeix en cas de negativa del nen i consentiment dels pares. En aquests casos, és recomanable repetir més endavant l'assessorament amb suport psicològic i no pressionar el nen. De fet, en aquests casos de negativa és més important treballar l'adherència a les mesures preventives que el fet de fer-se o no l'estudi genètic.

### Llibertat reproductiva i utilització de la informació genètica

El càncer hereditari té unes característiques que el diferencien d'altres condicions hereditàries, les més importants són la variabilitat en la probabilitat de desenvolupar la malaltia, la incertesa d'edat d'aparició que pot ser molt tardana en la vida i l'existència de tractaments efectius. En la pràctica clínica i després d'uns anys d'haver començat a fer diagnòstics genètics, comença a haver parelles en què un dels dos és portador d'una mutació que predisposa a càncer i que es plantegen la realització de diagnòstic prenatal. Ni en la mateixa experiència ni en la revisió de literatura mèdica espanyola s'han arribat a dur a terme aquestes tècniques, però l'interès creixent fa molt probable que es plantegin en un futur pròxim. El que sí està passant és que la informació de ser portador condiciona el desig reproductiu d'algunes parelles: no tenir més fills, no tenir-ne per principi. Per aquest motiu és molt important preveure i discutir sobre aquests aspectes durant l'assessorament genètic en individus en edat reproductiva.

Si s'analitza la qüestió des d'una perspectiva ètic-filosòfica, cal que es faci al voltant del concepte de llibertat reproductiva i dels efectes socials. Fins a quin punt l'Estat ha d'intervenir-hi o no? D'una banda, a l'Estat pot interessar-li la prevenció de malalties hereditàries (pels costos socials que poden comportar...) i es podria plantejar la interferència en la llibertat reproductiva de les parelles. Al camp del càncer hereditari no es preveu, per les característiques de la malaltia, que això passi. En qualsevol cas, els esforços socials per prevenir malalties de transmissió genètica no tenen per què estar necessàriament en conflicte amb la llibertat reproductiva, ja que és d'esperar que els pares tinguin sempre interès en el benestar dels seus possibles fills i utilitzin voluntàriament aquesta informació.

D'alguna manera s'està en una transició cap a l'acceptació d'evitar malalties o alteracions del concepte de salut que fins fa uns anys eren atribuïdes a l'atzar o "loteria de la vida", com pot ser el cas de la malaltia d'Alzheimer i, en part, el càncer. Des del punt de vista de justícia social, es podria interpretar com una injustícia que un individu futur que patís alguna d'aquestes condicions no s'hagués previngut per manca d'informació o accés a assessorament genètic dels seus progenitors.<sup>166</sup> El que hi ha al final d'aquesta idea és que segons augmentin les nostres capacitats d'actuació en matèria genètica per prevenir o

tractar malalties, el territori del que és natural s'anirà desplaçant a l'àmbit del que és social i aquest nou territori, que anirà sorgint, serà colonitzat per les idees de justícia.<sup>174</sup>

En l'anàlisi jurídica d'aquesta qüestió, la llibertat de reproducció es pot entendre com un dret integrat dins d'altres drets que empara la Constitució Espanyola, entre d'altres: llibertat, dignitat, lliure desenvolupament de la personalitat, intimitat, dret a fundar una família, etc.<sup>166</sup> El Conveni d'Oviedo admet les possibilitats de diagnòstic genètic, sempre en el marc d'un assessorament genètic adequat, en les fases preconcepcional, preimplantatòria, prenatal i postnatal. La Llei de reproducció assistida (35/1988), actualment en procés de reforma, admet que les tècniques puguin ser utilitzades per a prevenció de malalties d'origen genètic o hereditari.

## Consell genètic i consentiment informat per a estudis genètics

### Proposta d'elements a incloure en el procés de consentiment informat

- Haver-se obtingut en el context d'un procés d'assessorament genètic en un àmbit mèdic i per professionals amb formació específica.
- L'assessorament ha de ser no directiu i cal fer-lo amb una dedicació de temps adequada i en espais adequats.
- Preveure i comentar els possibles problemes ètics, legals i socials abans de realitzar la prova.
- El recurs a aquest servei assistencial ha de ser lliure i no imposat, malgrat que cal tenir present el dret a ser informat de la disponibilitat del servei.
- En tot moment cal respectar el dret a no saber.
- Fomentar la participació de la família i l'abordatge compartit en la presa de decisions. Però ha de ser prioritari el respecte a les decisions autònomes de la persona que se sotmet a l'estudi genètic.
- L'estructura assistencial i la gestió de les mostres ha d'assegurar una correcta preservació de la intimitat de l'individu i dels seus familiars, i ha de tenir les mesures de protecció de la confidencialitat de les dades que s'obtinguin.
- El consentiment ha de ser lliure i voluntari, i per escrit.
- L'individu al qual es realitza l'estudi ha de tenir còpia del full d'informació i del consentiment.

Els elements que s'han de discutir verbalment i que també s'haurien de reflectir entre el full d'informació i el de consentiment, són els següents:

- Nom del facultatiu i/o investigador responsable i manera de posar-se en contacte amb ell.
- La finalitat amb la qual es pren la mostra, especificant que és per a una anàlisi del DNA i per a quina condició o malaltia es vol fer l'anàlisi.
- La informació que s'espera obtenir i els beneficis esperats per a l'individu o la societat.
- Els possibles resultats de l'estudi genètic i les seves implicacions, aportant-se informació en cas de resultat positiu, negatiu o indeterminat.
- Especificar si és per a diagnòstic o només d'investigació. Si és per a diagnòstic, cal afegir si la mostra quedarà emmagatzemada en un banc de DNA o mostres biològiques.

- Informació sobre els usos de la mostra i de les dades obtingudes, garantint el compliment de les finalitats per a les quals es dóna la mostra.
- Sistemes de protecció de les dades personals i associades que s'utilitzaran (codificació, doble codificació) i si s'anonimitzaran (en alguns casos d'investigació).
- Possibilitat de sol·licitar informació sobre els resultats en curs de l'estudi diagnòstic o de la investigació.
- El dret que la mostra sigui eliminada o anonimitzada, i a retirar el consentiment sense detriment de la seva assistència.
- Dret a no autoritzar altres estudis no relacionats amb la finalitat que es proposa i que, si es dóna el cas de plantejar nous estudis, s'informarà i/o es demanarà l'aprovació del comitè d'ètica de la institució.
- Mecanismes de protecció de la confidencialitat que s'utilitzen.
- Descripció de les implicacions per als familiars de les dades que s'obtinguin.
- Sol·licitar autorització per a comunicació de resultats a parents consanguinis o de fet, els quals puguin tenir interès en les dades obtingudes en el cas que el pacient no pugui recollir els resultats.
- En cas d'estudis genètics només enfocats a la investigació, sol·licitar si el pacient vol o no ser informat dels resultats i que, en tot cas, la decisió és revisable per part de qui atorga el consentiment.
- Identificar les instal·lacions o institució on es realitzarà l'estudi i en què s'emmagatzemarà la mostra.
- Recordar que el comitè d'ètica de la institució vetllarà pel compliment dels seus drets i de l'ús que es faci de les mostres o de les dades.
- Per als estudis d'investigació cal recordar que no existeixen beneficis econòmics per al pacient.

## ASPECTES ORGANITZATIUS

L'atenció assistencial en càncer familiar i hereditari hauria d'estar estructurada en tres nivells d'atenció sanitària: les unitats de referència especialitzades en càncer hereditari, denominades habitualment unitats de consell genètic en càncer; les unitats hospitalàries de càncer familiar i l'atenció primària. Qualsevol d'aquests nivells ha de treballar d'acord amb guies de pràctica clínica i disposar de mecanismes de control de qualitat.

L'eix vertebrador ha d'estar constituït pels punts següents:

- Definir els criteris d'actuació segons nivell assistencial.
- Disposar de guies de pràctica clínica i protocols més específics d'actuació comuns i consensuats.
- Garantir la continuïtat assistencial.
- Definir uns indicadors de qualitat per a l'avaluació dels resultats assistencials i els resultats organitzatius.

### Unitat de referència especialitzada en càncer hereditari

Són unitats especialitzades per a l'atenció principalment de pacients d'alt risc de síndromes hereditàries de càncer (incloses les poc freqüents i de maneig complex) on es realitza l'activitat de consell genètic. Han de donar cobertura a un ampli territori de població, i actuen com a unitat de referència per a l'atenció primària i especialitzada. Aquestes unitats compten amb personal propi amb formació i experiència en síndromes hereditàries de càncer, i el treball es realitza en un context multidisciplinari que inclou ajuda psicosocial.

#### Funcions

- Consell genètic a individus amb sospita de predisposició hereditària al càncer.
- Atenció a individus d'alt risc i síndromes de càncer familiar poc freqüents.
- Monitoratge i avaluació dels resultats.
- Coordinació amb la resta d'unitats i professionals implicats en el maneig de pacients d'alt risc.
- Participació en investigació (epidemiològica, clínica i bàsica).
- Formació d'altres professionals.
- Elaboració de tríptics i fullets informatius adreçats als pacients i familiars en llenguatge comprensible i de caràcter didàctic.

#### Altres funcions

- Elaboració dels protocols d'actuació en individus amb síndrome de càncer familiar i hereditari. Aquests protocols han de ser elaborats amb la participació d'altres professionals de diferents àmbits assistencials implicats en el maneig de les persones amb predisposició hereditària al càncer. Els protocols d'actuació han de ser únics, consensuats i han de ser coneguts pels professionals, contemplant aspectes relacionats

amb l'estimació del risc, la informació, el diagnòstic, les mesures preventives i la reducció del risc.

- Definició dels indicadors d'avaluació dels resultats en les diferents síndromes de càncer familiar i hereditari.
- Definició de criteris i circuits de derivació per a l'atenció dels pacients i familiars en el nivell assistencial més adequat en funció del risc.
- Definició dels circuits d'informació i consulta entre els professionals en els diferents nivells assistencials.
- Coordinació entre si de les diferents unitats de referència de càncer hereditari per a l'avaluació de les estratègies en síndromes poc freqüents i per a la posada en comú d'estudis d'investigació.
- Suport a les activitats de formació continuada en genètica i càncer i en síndromes de càncer hereditari adreçades als professionals sanitaris.
- Desenvolupament i coordinació de les iniciatives d'educació sanitària adreçades a la població general.

### Unitat hospitalària de càncer familiar

Així com l'atenció primària ha de ser el punt de referència per a la informació sobre el càncer hereditari i l'atenció als individus de baix risc, els hospitals, especialment aquells que diagnostiquen i tracten pacients amb càncer, han de ser el punt de referència per a la detecció de pacients amb risc de càncer hereditari i han de poder oferir informació i atenció a individus i familiars de risc moderat.

#### Funcions

- Detecció d'individus amb sospita de síndrome de càncer hereditari o agregació familiar i estimació del risc.
- Atenció a individus i familiars amb risc moderat.
- Derivació d'individus d'alt risc a les unitats de referència de càncer hereditari.
- Coordinació amb l'atenció primària i les unitats de referència de càncer hereditari per facilitar la informació i la consulta entre aquests nivells.

#### Requeriments i altres funcions

- Disposar d'un professional de referència en la predisposició hereditària al càncer, dins de l'estructura multidisciplinària d'atenció al pacient oncològic, que faciliti a la vegada la coordinació amb l'atenció primària i les unitats de referència de càncer hereditari.
- Conèixer els criteris de risc i la metodologia per a l'avaluació del risc.
- Disposar de protocols d'actuació per al maneig d'individus de risc.
- Disposar de criteris i circuits de derivació dels individus d'alt risc.
- Participar en l'elaboració i consens dels protocols d'actuació i derivació del càncer familiar i hereditari.
- Disposar d'informació escrita d'educació sanitària que faciliti la comprensió individual i la comunicació de la informació amb els familiars sobre els aspectes relacionats amb el risc familiar i amb els factors de risc ambiental.

- Formació continuada dels professionals, contemplant els aspectes genètics del càncer, l'avaluació del risc, així com les habilitats i tècniques de comunicació.

## L'atenció primària

L'atenció primària constitueix la porta d'entrada de la població al sistema sanitari. Així, la majoria d'individus davant la inquietud de saber si presenten una predisposició hereditària al càncer, consulten inicialment els professionals del seu centre de salut.

La història clínica del pacient d'atenció primària recollirà la informació sobre els antecedents personals i familiars de càncer (com a mínim de primer i segon grau), es recollirà informació sobre l'edat de diagnòstic de càncer, el tipus de tumor i la presència de múltiples càncers, inclosos els càncers bilaterals, i s'informarà l'individu que, en el cas que es modifiqui la seva història familiar en relació amb els criteris anteriorment referits, seria convenient comunicar-ho al seu metge. Una història clínica completa facilita la valoració del risc i l'atenció del pacient en el nivell assistencial més adequat.

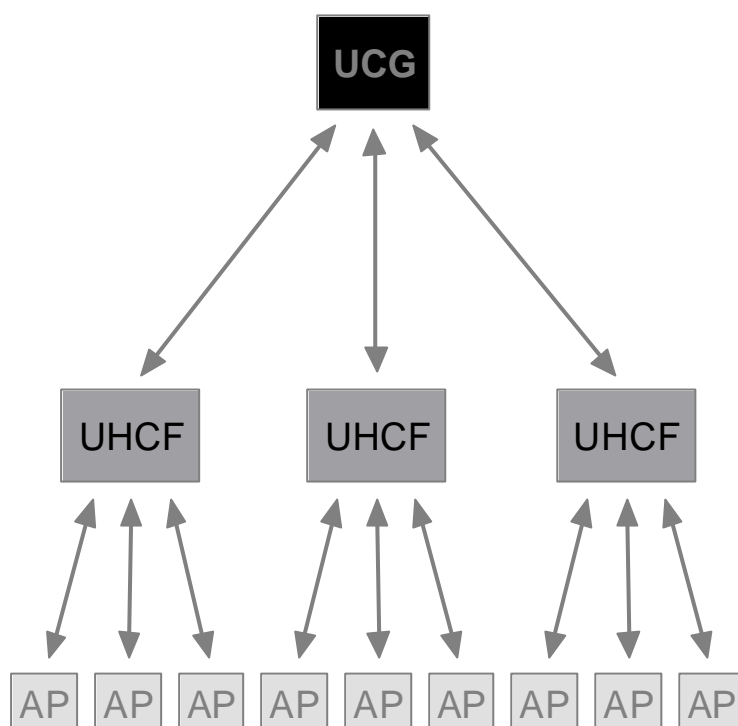
### Funcions

- Donar resposta (informació) a les qüestions generals sobre càncer hereditari que el pacient pugui plantejar.
- Reconèixer aquells pacients que presenten un risc superior al poblacional.
- Derivar els pacients de risc al nivell assistencial adequat.
- Seguiment dels individus que compleixin criteris de baix risc.

### Requeriment i altres funcions

- Conèixer els criteris de risc de càncer hereditari.
- Disposar de protocols d'actuació per al maneig dels pacients de baix risc.
- Conèixer els criteris i els circuits de derivació per als pacients de risc moderat i alt.
- Coordinar-se amb les unitats hospitalàries de càncer familiar i les unitats de referència de càncer hereditari per facilitar la informació i la consulta entre aquestes.
- Participar en l'elaboració i consens dels protocols d'actuació davant la sospita de predisposició al càncer hereditari.
- Participar en l'elaboració i consens dels criteris i circuits per a la derivació dels pacients, en funció del risc, al nivell assistencial idoni en cada cas.
- Disposar d'informació escrita d'educació sanitària que faciliti la comprensió individual i la comunicació de la informació amb els familiars sobre els aspectes relacionats amb el risc familiar, així com amb els factors de risc ambientals.
- Formació continuada dels professionals de l'atenció primària, contemplant els aspectes genètics del càncer, l'avaluació del risc i les habilitats i tècniques de comunicació.

## Nivells assistencials en càncer hereditari i les seves funcions



### UNITAT DE CONSELL GENÈTIC (UCG)

- Consell genètic a individus amb sospita de predisposició hereditària al càncer
- Atenció a pacients d'alt risc i síndromes de càncer familiar poc freqüents
- Monitoratge i avaluació de resultats
- Formació a altres professionals
- Elaboració de protocols d'actuació, comuns i consensuats amb els altres àmbits assistencials, per als professionals
- Elaboració de fullets informatius adreçats a pacients i familiars així com a població general
- Definició de criteris i circuits de derivació

### UNITAT HOSPITALÀRIA DE CÀNCER FAMILIAR (UHCF)

- Detecció i estimació de risc de pacients amb sospita de càncer hereditari o agregació familiar
- Derivació de pacients d'alt risc a les unitats de consell genètic
- Atenció a individus i familiars de risc moderat
- Participació en la realització de protocols d'actuació per a professionals i de fullets informatius adreçats a pacients

### ATENCIÓ PRIMÀRIA (AP)

- Informació a població general sobre qüestions generals sobre el càncer hereditari
- Detecció de pacients amb risc superior al poblacional i la seva derivació al nivell assistencial corresponent
- Seguiment d'individus de baix risc
- Participació en la realització de protocols d'actuació per a professionals i de fullets informatius adreçats a pacients

La forma organitzativa que s'ha presentat correspon a una estructura ideal dissenyada pels especialistes d'aquest camp. Actualment, l'atenció assistencial en el càncer familiar i hereditari s'està realitzant fonamentalment en les unitats de referència de càncer hereditari. Són necessaris recursos i programes de formació especialitzada per als professionals de l'atenció primària i hospitalària, amb la finalitat que puguin desenvolupar les funcions requerides.

## Estructura i recursos en les unitats de referència de càncer hereditari

Les unitats de referència especialitzades en càncer hereditari han de comptar amb un equip propi de professionals mèdics i d'infermeria. Aquelles unitats que per les funcions que realitzin d'activitat i dedicació (per exemple, ser unitat de referència d'una àmplia àrea de població, realitzar activitats de coordinació i de formació, o desenvolupar projectes d'investigació) disposaran de personal amb dedicació completa i suport estadístic i administratiu necessari.

Atesa la dimensió dels diferents aspectes que integren l'atenció al pacient d'alt risc, des de la valoració del risc i el diagnòstic fins al seguiment de la situació de predisposició, es requereix un abordatge de caràcter multidisciplinari amb professionals que tinguin formació i experiència en càncer hereditari.



El personal mèdic realitzarà l'estimació del risc, l'elaboració del pla de cribatge i de seguiment individualitzat, la indicació del diagnòstic molecular, la informació prèvia i posterior a la realització de l'estudi genètic, així com aquelles altres funcions i actuacions que competeixin a les unitats de referència de càncer hereditari. Duen a terme les tasques d'educació sanitària en el que fa referència a les mesures de prevenció i cribatge. Realitzen el seguiment de l'adherència a les recomanacions de prevenció i cribatge. El personal d'infermeria ha de participar activament en el procés de consell genètic

Les unitats de referència de càncer hereditari han de tenir garantida la realització d'estudis genètics, sense ser imprescindible que el laboratori estigui situat físicament en el mateix centre, encara que s'ha de treballar en estreta col·laboració bidireccional amb el laboratori per a l'assessorament i la interpretació de resultats, la seva aplicació clínica i la realització d'altres estudis o projectes d'investigació. Els laboratoris que realitzin els estudis genètics han de formar part de l'equip multidisciplinari, sent també funció del laboratori l'emmagatzematge de les mostres per als estudis genètics, els blocs o les peces tumorals i el banc de DNA. Els laboratoris han de realitzar els controls de qualitat preceptius.

Ha de garantir-se l'atenció psicològica, fins i tot psiquiàtrica, dels individus atesos en una unitat de referència de càncer hereditari. L'especialista en psicooncologia ha de formar part de l'equip multidisciplinari realitzant l'avaluació psicològica dels individus derivats. Els membres de l'equip de professionals de la unitat han de poder identificar els individus que requereixen derivació al psicooncòleg.

Les unitats especialitzades en càncer hereditari han de comptar amb un sistema de protecció de dades que garanteixi la confidencialitat de la documentació clínica i la informació genètica. També, han de disposar d'un sistema de gestió que garanteixi el correcte registre, processament i emmagatzematge de les mostres per a estudi genètic.

Actualment, l'evidència disponible sobre l'eficiència i acceptabilitat de la provisió de serveis en síndromes de càncer hereditari i familiar és molt limitada. És per això que es considera requisit imprescindible que els centres disposin d'un sistema de recollida d'informació per a l'avaluació continuada dels protocols d'actuació utilitzats. Aquesta avaluació cal fer-la a partir de la posada en comú de les dades de tots els centres a fi de poder donar resposta a preguntes que des d'un únic centre difícilment es podrien contestar.

L'accessibilitat a proves de detecció i diagnòstic precoç, tractaments profilàctics i participació en assajos de quimioprevenció han d'estar garantits.

### **Estructura física**

Habitualment, la major part dels individus atesos en una unitat especialitzada de càncer hereditari són individus sans o bé persones que han desenvolupat un càncer, però que habitualment quan acudeixen a la visita no tenen la malaltia en fase activa i, per tant, és preferible realitzar les visites en un entorn diferent del dels espais destinats a les consultes mèdiques de malalts. És preferible disposar d'un ambient menys medicalitzat, en un entorn

que permeti preservar la privacitat i la intimitat. L'ambient ha de facilitar la comunicació i afavorir el diàleg. Es tracta de visites complexes que requereixen temps i unes condicions ambientals adequades.

Cal disposar d'espais per a la consulta, per a l'exploració i per a la recollida de mostres per a estudis genètics. Cal disposar d'espai suficient per poder atendre diferents membres de la mateixa família. A la sala d'espera és preferible que no hi hagi més d'una família. Les visites de consell genètic són llargues i poden durar fins a dues hores.

### **Formació dels professionals**

Es recomana que l'equip estigui format per especialistes en alguna de les àrees de maneig del pacient, especialment en càncer i genètica, amb formació específica en síndromes de càncer hereditari i en consell genètic. Així mateix, és aconsellable que comptin amb habilitats i tècniques de comunicació, coneixements d'educació sanitària i estiguin familiaritzats amb les estratègies de prevenció i cribratge de càncer.

Cal fer un esforç en aquest àmbit per identificar quins són els coneixements actuals i quines són les necessitats formatives dels professionals.

## ANNEXOS

### 1. Recursos a Internet sobre el diagnòstic genètic

#### ***International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (Insight)***

(<http://www.insight-group.org>)

***Clinical Molecular Genetics Society (CMGS)*** és la societat anglesa de genètica molecular aplicada a la clínica on es poden trobar guies per al diagnòstic molecular de diferents malalties hereditàries.

(<http://www.cmgs.org>)

***European Molecular Genetics Quality Network (EMQN)*** és una organització sense ànim de lucre que promou la qualitat en els diagnòstics de genètica molecular a través d'assessoria de qualitat externa, l'organització de reunions de bona pràctica i la publicació de guies.

(<http://www.emqn.org/emqn.php>)

***GeneTests*** és un recurs d'informació sobre genètica mèdica per a professionals que conté informació específica per a cada malaltia genètica.

(<http://www.genetests.org>)

***Orphanet*** és un servidor d'informació sobre malalties rares i medicaments orfes de lliure accés. L'objectiu d'ORPHANET és contribuir a la millora del maneig i el tractament de les malalties rares, siguin d'origen genètic, autoimmune o infeccions, neoplàsies infreqüents o malalties sense diagnòstic precís.

(<http://www.orpha.net>)

***European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNAL)*** procura disseminar informació entre els professionals de la genètica mèdica sobre la disponibilitat de serveis de diagnòstic de DNA a Europa per a malalties genètiques rares.

(<http://www.eddnal.com>)

***Associació Espanyola de Genètica Humana (AEGH)*** conté un llistat dels centres i les patologies hereditàries analitzades a Espanya.

(<http://www.aegh.org>)

#### ***Sociedad Española de Oncología Médica***

Hi ha un grup de treball dins d'aquesta societat científica específicament dedicat al càncer familiar i hereditari i diversa informació per a pacients.

(<http://www.seom.org/seomcms/index.php>)

## 2. Aspectes qualitius dels informes de laboratori

Informe de laboratori en el càncer hereditari.

La introducció i difusió progressiva de proves genètiques comparteix elements de qualitat en la seva realització i existeixen diferents iniciatives coordinades en l'àmbit europeu que persegueixen aquesta finalitat, especialment quant a estàndards dels laboratoris.<sup>175</sup>

A l'informe ha de fer-se constar com a mínim les dades d'identificació de l'individu, el tipus de mostra biològica analitzada, els gens analitzats i les tècniques utilitzades.

S'han de descriure les mutacions i variants segons la nomenclatura internacional. No fa falta informar dels polimorfismes.

S'ha de fer constar el caràcter patològic i associat a l'augment de risc de patir la malaltia o bé el significat biològic desconegut.

Si no s'ha detectat cap alteració, s'ha de fer constar que no es pot descartar la presència d'una mutació en els gens estudiats ni la predisposició hereditària a desenvolupar la malaltia.

En els casos en els quals s'ha identificat una mutació clarament patogènica, es pot oferir l'estudi directe predictiu a tots els familiars de risc.

En els casos en els quals es desconeix el significat de la variant genètica detectada, no es pot oferir l'estudi predictiu i es requerirà que els genetistes i clínics valorin els possibles estudis posteriors i les recomanacions clíniques.

---

Laboratori.....

---

Pacient  
Nom (identificació)

---

Motiu de consulta o derivació

---

Mostra  
-tipus de mostra  
-data d'arribada de la mostra  
-data d'emissió del resultat / informe

---

Metodologia d'anàlisi genètica

---

Resultats  
-gen estudiat  
-resultats de l'anàlisi genètica (nomenclatura normalitzada)  
-interpretació biològica (dels resultats de l'estudi genètic)  
-interpretació clínica (dels resultats de l'estudi genètic)  
-altres opcions o recomanacions

---

Firmes autoritzades

---

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Godard B, ten Kate L, Evers-Kiebooms G, Ayme S. Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *Eur J Hum Genet.* 2003;11(Suppl 2):S49-7.
- 2 Lynch HT, Shaw TG, Lynch JF. Inherited predisposition to cancer: a historical overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;129(1):5-22.
- 3 Lerman C, Shields AE. Genetic testing for cancer susceptibility: the promise and the pitfalls. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(3):235-41.
- 4 Miller F, Hurley J, Morgan S, Goeree R, Collins P, Blackhouse G et al. Predictive genetic tests and health care cost: a policy framework and illustrative estimates. Ontario (Canadá): McMaster University Centre for Health Economics and Policy Analysis Research Working; 2005. Informe Núm. Research Working Paper 02-03.
- 5 Sauven P. Guidelines for the management of women at increased familial risk of breast cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40(5):653-65.
- 6 Noorda EM, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, van Geel AN, Eggermont AM, Kroon BB. Prognostic factors for survival after isolated limb perfusion for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(10):916-21.
- 7 National Comprehensive Cancer Network. [homepage on the internet]. Clinical Practice Guidelines in Oncology- V.1.2004. Breast Cancer Risk Reduction. 2005. [actualitzat 3 maig 2004; consultat 15 setembre 2005]. Disponible a: [http://www.southalabama.edu/usahealthsystem/surgery/pdf/genetics\\_screening.pdf](http://www.southalabama.edu/usahealthsystem/surgery/pdf/genetics_screening.pdf)
- 8 Alberta Heritage Foundation for Medical Research Health technology Assessment. A systematic review of the social, ethical and legal dimensions of genetic cancer risk assessment technologies. Edmonton, Alberta (Canadá): University of Calgary, Faculty of Medicine; 2004.
- 9 HO C, Banerjee S, Mensinkai S. Molecular diagnosis for hereditary cancer predisposing syndromes: genetic testing and clinical impact. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003 Informe Núm. Technology report no. 41.
- 10 Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, and Centro Cochrane Iberoamericano; 2004. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas desde la Atención Primaria a la Especializada Informe Núm.4.

- 11 National Cancer Institute. [homepage on the internet]Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ®).Health Professional Version. [actualitzat el 18 agost 2005; consultat el 29 desembre 2005]. U.S. National Institute of Health; [aprox. 89 pàgs]. Disponible a: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional/allpages/print>.
- 12 National Collaborating Centre for Primary Care. Familial breast cancer. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. London: National Institute for Clinical Excellence NHS; 2004.
- 13 Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. Gut. 2002;51(Suppl 5):V21-7.
- 14 National Institute for Clinical Excellence NHS.[homepage on the internet]. PRODIGY Guidance - Breast cancer - managing women with a family history. [actualitzat octubre de 2005; consultat 29 desembre 2005].UK Department of Health; [aprox. 23 pàgs]. Disponible a: <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Breast%20cancer%20%E2%80%94%20managing%20women%20with%20a%20family%20history>.
- 15 Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, Peters J, Stopfer J, Grumet SC, Manley S, Culver JO, et al. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. [Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. J Genet Couns. 2004;13(2):83-114]. [aprox. 21 p]. A: U.S. National Guidelines Clearing House [base de dades a internet]. [citat 16 des 2005]. Disponible a: [http://www.guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=5274&nbr=003601&string=genetic+AND+cancer](http://www.guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=5274&nbr=003601&string=genetic+AND+cancer).
- 16 Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2005;143(5):362-79.
- 17 SIGN grading system: levels of evidence and grades of recommendations (figure 6.2). A: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: A guideline developers' handbook: Section 6: Forming guideline recommendations. Edingburgh (United Kingdom): SIGN; © SIGN 2001-2005. [actualitzat maig 2004, consultat 30 desembre 2005]. [aprox. 6 pàg]. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section6.html>.
- 18 Lynch H.T., de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med. 2003;348(10):919-32.
- 19 Jass JR. Familial colorectal cancer: pathology and molecular characteristics. Lancet Oncol. 2000;1:220-6.

- 20 Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332(13):839-47.
- 21 Galle TS, Juel K, Bülow S. Causes of death in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34(8):808-12.
- 22 Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet.* 2001;10(7):721-33.
- 23 Fearnhead NS, Wilding J, Bodmer WF. Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. *Br Med Bull.* 2002;64:27-43.
- 24 Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology.* 2003;124(2):544-60.
- 25 Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med.* 1994;331(25):1694-702.
- 26 Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, Chavaillon A, Ecochard R, Scoazec JY et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol.* 2004;22(3):493-8.
- 27 Knudsen AL, Bulow S. Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis. A review of literature. *Fam Cancer.* 2001;1(2):111-9.
- 28 Sturt NJ, Gallagher MC, Bassett P, Philp CR, Neale KF, Tomlinson IP et al. Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. *Gut.* 2004;53(12):1832-6.
- 29 Thomas D, Pritchard J, Davidson R, McKiernan P, Grundy RG, de Ville dG. Familial hepatoblastoma and APC gene mutations: renewed call for molecular research. *Eur J Cancer.* 2003;39(15):2200-4.
- 30 King JE, Dozois RR, Lindor NM, Ahlquist DA. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(1):57-67.
- 31 Church JM, McGannon E, Burke C, Clark B. Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum.* 2002;45(7):887-9.
- 32 Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM, Krush AJ, Petersen GM, Trimbath JD et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med.* 2002;346(14):1054-9.

- 33 Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, Samowitz WS, Spirio LN, Kerber RA et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2004;127(2):444-51.
- 34 Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer*. 2003;2(1):43-55.
- 35 Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer*. 1995;76(12):2427-33.
- 36 Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet*. 2003;362(9377):39-41.
- 37 Lipton L, Tomlinson I. The multiple colorectal adenoma phenotype and MYH, a base excision repair gene. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(8):633-8.
- 38 Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med*. 2003;348(9):791-9.
- 39 Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology*. 2001;121(1):198-213.
- 40 Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med*. 2003;138(7):560-70.
- 41 Piñol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Rodrigo J. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(1):39-45.
- 42 Peltomäki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1174-9.
- 43 Vasen HF. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol*. 2000;18(21 Suppl):81S-92S.
- 44 Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991;34(5):424-5.



- 45 Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1453-6.
- 46 Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(23):1758-62.
- 47 Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la CA, Ruschoff J et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(4):261-8.
- 48 Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA*. 2005;293(16):1979-85.
- 49 Vasen HF, Boland CR. Progress in genetic testing, classification, and identification of Lynch syndrome. *JAMA*. 2005;293(16):2028-30.
- 50 Brugman E, Meulmeester JF, Spee-van der Wekke A, Beuker RJ, Zaadstra BM, Radder JJ et al. Dieting, weight and health in adolescents in The Netherlands. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(1):54-60.
- 51 Salovaara R, Loukola A, Kristo P, Kaariainen H, Ahtola H, Eskelinen M et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(11):2193-200.
- 52 Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(2):153-8.
- 53 Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol*. 2002;20(4):1043-8.
- 54 Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293(16):1986-94.
- 55 Stormorken AT, Bowitz-Lothe I, Norèn T, Kure E, Aase, P et al. Immunohistochemistry identifies carriers of mismatch repair gene defects causing hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;23(21):4705-12.

- 56 Southey MC, Jenkins MA, Mead L, Whitty J, Trivett M, Tesoriero AA et al. Use of molecular tumor characteristics to prioritize mismatch repair gene testing in early-onset colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6524-32.
- 57 Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998;58(22):5248-57.
- 58 Gille JJ, Hogervorst FB, Pals G, Wijnen JT, van Schooten RJ, Dommering CJ et al. Genomic deletions of MSH2 and MLH1 in colorectal cancer families detected by a novel mutation detection approach. *Br J Cancer.* 2002;87(8):892-7.
- 59 Overbay JD, Purath J. Self-concept and health status in elementary-school-aged children. *Issues Compr Pediatr Nurs.* 1997;20(2):89-101.
- 60 Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med.* 1998;338(21):1481-7.
- 61 Nyström-Lahti M, Wu Y, Moisio AL, Hofstra RM, Osinga J, Mecklin JP et al. DNA mismatch repair gene mutations in 55 kindreds with verified or putative hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Hum Mol Genet.* 1996;5(6):763-9.
- 62 Beck NE, Tomlinson IP, Homfray T, Hodgson SV, Harocopos CJ, Bodmer WF. Genetic testing is important in families with a history suggestive of hereditary non-polyposis colorectal cancer even if the Amsterdam criteria are not fulfilled. *Br J Surg.* 1997;84(2):233-7.
- 63 Terdiman JP, Gum JR, Jr., Conrad PG, Miller GA, Weinberg V, Crawley SC et al. Efficient detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene carriers by screening for tumor microsatellite instability before germline genetic testing. *Gastroenterology.* 2001;120(1):21-30.
- 64 Lynch HT, Riley BD, Weissman SM, Coronel SM, Kinarsky Y, Lynch JF et al. Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC) and HNPCC-like families: Problems in diagnosis, surveillance, and management. *Cancer.* 2004;100(1):53-64.
- 65 Ponz de Leon, Benatti P, Di Gregorio C, Pedroni M, Losi L, Genuardi M et al. Genetic testing among high-risk individuals in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2004;90(4):882-7.
- 66 de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(10):769-80.

- 67 Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2000;118(5):829-34.
- 68 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1977-81.
- 69 Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA*. 1997;277(11):915-9.
- 70 Reyes CM, Allen BA, Terdiman JP, Wilson LS. Comparison of selection strategies for genetic testing of patients with hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma: effectiveness and cost-effectiveness. *Cancer*. 2002;95(9):1848-56.
- 71 Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AG. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;91(1):74-80.
- 72 Hodgson SV, Murday V. Screening and management of familial colon cancer. A: Eeles RA, Easton DF, Ponder BA, Eng C, editors. *Genetic predisposition to cancer*. London: Hodder Arnold Publication; 2004. p.331-8.
- 73 Offit K, Kauff ND. Reducing the risk of gynecologic cancer in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(3):293-5.
- 74 Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(3):261-9.
- 75 Hawk ET, Levin B. Colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):378-91.
- 76 Egger M, Ebrahim S, Smith GD. Where now for meta-analysis? [editorial]. *Int J Epidemiol*. 2002;31(1):1-5.
- 77 Evans DG, Lalloo F. Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. *J Med Genet*. 2002;39(12):865-71.
- 78 Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389-99.
- 79 King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643-6.

- 80 Sheinfeld GS, Albert SM. The meaning of risk to first degree relatives of women with breast cancer. *Women Health*. 2003;37(3):97-117.
- 81 Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(9):665-76.
- 82 Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1117-30.
- 83 Domchek SM, Eisen A, Calzone K, Stopfer J, Blackwood A, Weber BL. Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. *J Clin Oncol*. 2003;21(4):593-601.
- 84 Thompson D, Easton D. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet*. 2001;68(2):410-9.
- 85 Thompson D, Easton D. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(4):329-36.
- 86 Shen Y, Zelen M. Screening sensitivity and sojourn time from breast cancer early detection clinical trials: mammograms and physical examinations. *J Clin Oncol*. 2001;19(15):3490-9.
- 87 Kollias J, Sibbering DM, Blamey RW, Holland PA, Obuszko Z, Wilson AR et al. Screening women aged less than 50 years with a family history of breast cancer. *Eur J Cancer*. 1998;34(6):878-83.
- 88 Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer*. 1995;75(10):2507-17.
- 89 Kerlikowske K, Carney PA, Geller B, Mandelson MT, Taplin SH, Malvin K et al. Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Ann Intern Med*. 2000;133(11):855-63.
- 90 Pichert G, Bolliger B, Buser K, Pagani O. Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. *Ann Oncol*. 2003;14(1):9-19.
- 91 Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*. 2004;351(5):427-37.
- 92 Stirling D, Evans DG, Pichert G, Shenton A, Kirk EN, Rimmer S et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according

- to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5588-96.
- 93 Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2001;345(4):235-40.
- 94 Jernström H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet*. 1999;354(9193):1846-50.
- 95 Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1609-15.
- 96 Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1616-22.
- 97 Bertagnolli MM. Surgical prevention of cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):324-32.
- 98 Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*. 2001;195(4):451-6.
- 99 Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D et al. Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol*. 2000;18(14):2728-32.
- 100 Leeper K, Garcia R, Swisher E, Goff B, Greer B, Paley P. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. *Gynecol Oncol*. 2002;87(1):52-6.
- 101 Casey MJ, Bewtra C, Hoehne LL, Tatpati AD, Lynch HT, Watson P. Histology of prophylactically removed ovaries from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers compared with noncarriers in hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds. *Gynecol Oncol*. 2000;78(3 Pt 1):278-87.
- 102 Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandeck AM, Tsukada Y, Natarajan N et al. Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer*. 1993;71(2 Suppl):582-8.
- 103 Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, Rubin SC, Weber B. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1045-54.
- 104 Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic

- oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7804-10.
- 105 Pennisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients. *Aesthetic Plast Surg*. 1989;13(1):15-21.
- 106 Goldman LD, Goldwyn RM. Some anatomical considerations of subcutaneous mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 1973;51(5):501-5.
- 107 Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(21):1633-7.
- 108 Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2001;345(3):159-64.
- 109 Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1055-62.
- 110 Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, Slezak JM, Arnold PG, Woods JE et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA*. 2000;284(3):319-24.
- 111 Mies C. Recurrent secretory carcinoma in residual mammary tissue after mastectomy. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(7):715-21.
- 112 Haffty BG, Lannin D. Is breast-conserving therapy in the genetically predisposed breast cancer patient a reasonable and appropriate option? *Eur J Cancer*. 2004;40(8):1105-8.
- 113 Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet*. 2000;356(9245):1876-81.
- 114 King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA*. 2001;286(18):2251-6.
- 115 Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(7):424-8.

- 116 Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr., Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(8):606-11.
- 117 Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res.* 2003;63(20):6643-50.
- 118 Nichols KE, Malkind D, Garber JE, Fraumeni JF, Jr., Li FP. Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(2):83-7.
- 119 Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet.* 2000;37(11):828-30.
- 120 Varley JM. Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* 2003;21(3):313-20.
- 121 Le Bihan C, Moutou C, Brugieres L, Feunteun J, Bonaiti-Pellie C. ARCAD: a method for estimating age-dependent disease risk associated with mutation carrier status from family data. *Genet Epidemiol.* 1995;12(1):13-25.
- 122 Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1993;52(4):678-701.
- 123 Garber JE, Goldstein AM, Kantor AF, Dreyfus MG, Fraumeni JF, Jr., Li FP. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res.* 1991;51(22):6094-7.
- 124 Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 1988;48(18):5358-62.
- 125 Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res.* 1994;54(5):1298-304.
- 126 Eales RA. Germline and somatic studies in the TP53 gene in breast and other cancers [thesis] London, (United Kingdom): University of London; 2000.  
Ref ID:
- 127 Varley JM, Chapman P, McGown G, Thorncroft M, White GR, Greaves MJ et al. Genetic and functional studies of a germline TP53 splicing mutation in a Li-Fraumeni-like family. *Oncogene.* 1998;16(25):3291-8.

- 128 Varley JM, McGown G, Thorncroft M, Santibanez-Koref MF, Kelsey AM, Tricker KJ et al. Germline mutations of TP53 in Li-Fraumeni families: an extended study of 39 families. *Cancer Res.* 1997;57(15):3245-52.
- 129 Lee SB, Kim SH, Bell DW, Wahrer DC, Schiripo TA, Jorczak MM et al. Destabilization of CHK2 by a missense mutation associated with Li-Fraumeni Syndrome. *Cancer Res.* 2001;61(22):8062-7.
- 130 Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, Syrjakoski K, Ojala S, Kilpivaara O et al. A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet.* 2002;71(2):432-8.
- 131 Varley J. TP53, hChk2, and the Li-Fraumeni syndrome. *Methods Mol Biol.* 2003;222:117-29.
- 132 Ingvarsson S, Sigbjornsdottir BI, Huiping C, Hafsteinsdottir SH, Ragnarsson G, Barkardottir RB et al. Mutation analysis of the CHK2 gene in breast carcinoma and other cancers *Breast Cancer Res [serie a internet]* 2002 [citad el 31 Maig 2005]4(3):[aprox. 6 p. [citad el 31 Maig 2005]4(3):[aprox. 6 p.]. Disponible a: <http://breast-cancer-research.com/content/4/3/R4>.
- 133 Osorio A, Rodríguez-López R, Díez O, de la HM, Ignacio MJ, Vega A et al. The breast cancer low-penetrance allele 1100delC in the CHEK2 gene is not present in Spanish familial breast cancer population. *Int J Cancer.* 2004;108(1):54-6.
- 134 Bachinski LL, Olufemi SE, Zhou X, Wu CC, Yip L, Shete S et al. Genetic mapping of a third Li-Fraumeni syndrome predisposition locus to human chromosome 1q23. *Cancer Res.* 2005;65(2):427-31.
- 135 Chompret A, Brugieres L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichay F, Abel A et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer.* 2000;82(12):1932-7.
- 136 National Comprehensive Cancer Network. [homepage on the internet]. *Clinical Practice Guidelines in Oncology - v.1.2005. Genetic/Familial high-risk assessment: breast and ovarian.* [actualitzat el 9 feb 2005; citad el 29 jun 2005]. [aprox. 28 pantallas]. Disponible a: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf).
- 137 Eng C, Hampel H, de la CA. Genetic testing for cancer predisposition. *Annu Rev Med.* 2001;52:371-400.
- 138 Walton BJ, Morain WD, Baughman RD, Jordan A, Crichlow RW. Cowden's disease: a further indication for prophylactic mastectomy. *Surgery.* 1986;99(1):82-6.
- 139 Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut.* 1989;30(11):1588-90.



- 140 Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447-53.
- 141 Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(4):319-27.
- 142 Burt RW. Gastrointestinal cancer. A: King RA, Rotter JI, Motulsky AG, editors. *The genetic basis of common diseases*. New York: Oxford University Press; 2002. p.649-69.
- 143 Watson M, Foster C, Eeles R, Eccles D, Ashley S, Davidson R et al. Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre clinical cohort. *Br J Cancer*. 2004;91(10):1787-94.
- 144 Julian-Reynier C, Sobol H, Sevilla C, Noguès C, Bourret P. Uptake of hereditary breast/ovarian cancer genetic testing in a French national sample of BRCA1 families. The French Cancer Genetic Network. *Psychooncology*. 2000;9(6):504-10.
- 145 Julian-Reynier C, Eisinger F, Chabal F, Aurran Y, Bignon YJ, Noguès C et al. Cancer genetic clinics: why do women who already have cancer attend? *Eur J Cancer*. 1998;34(10):1549-53.
- 146 Kash KM, Holland JC, Halper MS, Miller DG. Psychological distress and surveillance behaviors of women with a family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84(1):24-30.
- 147 Botkin JR, Croyle RT, Smith KR, Baty BJ, Lerman C, Goldgar DE et al. A model protocol for evaluating the behavioral and psychosocial effects of BRCA1 testing. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(13):872-82.
- 148 Foster C, Evans DG, Eeles R, Eccles D, Ashley S, Brooks L et al. Predictive testing for BRCA1/2: attributes, risk perception and management in a multi-centre clinical cohort. *Br J Cancer*. 2002;86(8):1209-16.
- 149 Gil F, Mendez I, Sirgo A, Llorca G, Blanco I, Cortes-Funes H. Perception of breast cancer risk and surveillance behaviours of women with family history of breast cancer: a brief report on a Spanish cohort. *Psychooncology*. 2003;12(8):821-7.
- 150 Esplen MJ, Toner B, Hunter J, Glendon G, Liede A, Narod S et al. A supportive-expressive group intervention for women with a family history of breast cancer: results of a phase II study. *Psychooncology*. 2000;9(3):243-52.
- 151 Esplen MJ, Hunter J, Leszcz M, Warner E, Narod S, Metcalfe K et al. A multicenter study of supportive-expressive group therapy for women with BRCA1/BRCA2 mutations. *Cancer*. 2004;101(10):2327-40.

- 152 Bleiker EM, Grosfeld FJ, Hahn DE, Honing C. Psychosocial care in family cancer clinics in The Netherlands: a brief report. *Patient Educ Couns*. 2001;43(2):205-9.
- 153 Hopwood P, Keeling F, Long A, Pool C, Evans G, Howell A. Psychological support needs for women at high genetic risk of breast cancer: some preliminary indicators. *Psychooncology*. 1998;7(5):402-12.
- 154 [homepage on the internet]. París: Declaración internacional sobre los datos genéticos humanos [aprobada por la 32a sesión de la Conferencia General de la Unesco, el 16 de octubre de 2003]. [actualitzat octubre de 2003; consultat el 27 juliol de 2005]. Disponible a: [http://portal.unesco.org/shs/en/file\\_download.php/022084a4a592c5d4ef2e8dc28972c631Declaration\\_Sp.pdf](http://portal.unesco.org/shs/en/file_download.php/022084a4a592c5d4ef2e8dc28972c631Declaration_Sp.pdf).
- 155 Comitè de Bioètica de Catalunya. Problemes ètics en l'emmagatzematge i utilització de mostres biològiques. Barcelona: Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2004.
- 156 National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. [monografia a internet traduïda al castellà]. Bethesda (MD): U.S. Government Printing Office; 1978. DHEW Publication No. (OS) 78-0012. [consultat 12 de setembre de 2005]. Disponible a: [http://iier.isciii.es/er/pdf/er\\_belmo.pdf](http://iier.isciii.es/er/pdf/er_belmo.pdf).
- 157 Beauchamp T, Childress J. Principios de bioética médica. Barcelona: Masson; 1999.
- 158 American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2003;21(12):2397-406.
- 159 ASHG report. Statement on informed consent for genetic research. The American Society of Human Genetics. *Am J Hum Genet*. 1996;59(2):471-4.
- 160 Hallowell N, Foster C, Eeles R, Ardern-Jones A, Murday V, Watson M. Balancing autonomy and responsibility: the ethics of generating and disclosing genetic information. *J Med Ethics*. 2003;29(2):74-9.
- 161 Geller G, Botkin JR, Green MJ, Press N, Biesecker BB, Wilfond B et al. Genetic testing for susceptibility to adult-onset cancer. The process and content of informed consent. *JAMA*. 1997;277(18):1467-74.
- 162 Elger BS, Harding TW. Testing adolescents for a hereditary breast cancer gene (BRCA1): respecting their autonomy is in their best interest. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(2):113-9.

- 163 Geller G, Tambor ES, Bernhardt BA, Fraser G, Wissow LS. Informed consent for enrolling minors in genetic susceptibility research: a qualitative study of at-risk children's and parents' views about children's role in decision-making. *J Adolesc Health*. 2003;32(4):260-71.
- 164 Mehlman M, Botkin J. *Acces to genome: the challenge to equality*. Washington: Georgetown University Press; 1998.
- 165 Rothstein MA, Anderlik MR. What is genetic discrimination, and when and how can it be prevented? *Genet Med*. 2001;3(5):354-8.
- 166 Sánchez-Caro J, Abellán F. *Datos de salud y datos genéticos. Su protección en la Unión Europea y España*. Madrid: Derecho Sanitario Asesores; 2003.
- 167 Rodríguez-Seoane JA. De la intimidad genética al derecho a la protección de datos genéticos. La protección iusfundamental de los datos genéticos en el Derecho español. *Rev Derecho Genoma Hum*. 2002;17:135-75.
- 168 Ruiz C. La nueva frontera del derecho a la intimidad. *Rev Derecho Genoma Hum*. 2001;14:147-67.
- 169 Green MJ, Botkin JR. "Genetic exceptionalism" in medicine: clarifying the differences between genetic and nongenetic tests. *Ann Intern Med*. 2003;138(7):571-5.
- 170 Suster SM. The allure and peril of genetics exceptionalism: do we need special genetics legislation. *Wash Univ Law Q*. 2001;79(3):669-748.
- 171 Comisión Europea. [homepage on the internet]. Bruselas (Belgica): 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos; 2004. [consultat setembre de 2005]. Disponible a: [http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations\\_es.pdf](http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_es.pdf).
- 172 Abbing R. La información genética y los derechos de terceros. ¿Cómo encontrar un adecuado equilibrio? *Rev Derecho Genoma Hum*. 1995;2:35-54.
- 173 Nicolás P. Los derechos del paciente sobre sus muestras biológicas: distintas opiniones jurisprudenciales. *Rev Derecho Genoma Hum*. 2003;19:207-28.
- 174 Buchanan A, Brock DW, Daniels N, Wikler D. *Genética y Justicia*. Madrid: Cambridge University Press; 2002.
- 175 Ibarreta D, Elles R, Cassiman JJ, Rodríguez-Cerezo E, Dequeker E. Towards quality assurance and harmonization of genetic testing services in the European Union. *Nat Biotechnol*. 2004;22(10):1230-5.

- 176 Calafell F, Malats N. Basic molecular genetics for epidemiologists. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(6):398-400.
- 177 Baños JE, Brotons C, Farré M. *Glosario de investigación clínica y epidemiológica*. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve; 1998. Ediciones Doyma, S.A.

**Adenoma:** tumor originat en les cèl·lules de l'epiteli glandular i de característiques benignes.

**Al·lel:** cadascuna de les diferents formes o estats presents en un lloc polimòrfic, podent diferents al·lells i la seva combinació donar lloc a diferents genotips.

**Agregació familiar:** tendència d'una malaltia a presentar-se de manera agrupada en famílies, la qual cosa sol considerar-se com l'existència d'un mecanisme d'etiologia genètica o per factors ambientals compartits pels membres de la família o les dues coses.

**Anastomosi (ileorectal):** terme quirúrgic referit a la connexió artificial (pot ser natural) entre dos vasos o dues porcions d'un teixit.

**Braç curt (cromosoma):** els cromosomes, indistintament de la seva mida, presenten dos braços curts i dos braços llargs.

**Cas índex:** o provant, es denomina el primer individu a mostrar una malaltia genètica en una família.

**Codó:** cadascun dels 64 diferents triplets de nucleòtids del DNA que, en transcriure's a RNA, codificaran per a un aminoàcid en una proteïna.

**Colectomia:** qualsevol de les diferents tècniques quirúrgiques d'extirpació de part de l'intestí gros o còlon.

**Delecions:** pèrdua de material genètic d'un cromosoma.

**Endogàmia:** aparellament i reproducció entre individus d'un mateix clan.

**Assaig clínic aleatoritzat:** o assaig clínic comparatiu, és un tipus d'assaig clínic on el procediment a avaluar es compara amb un grup control concurrent (estàndard o placebo), sent l'assignació a cada grup aleatòria.

**Estudi casos-control:** estudi en què se seleccionen els individus amb una determinada malaltia i es compara amb controls (aparellats per una sèrie de característiques com edat i sexe) respecte a l'exposició prèvia de possibles factors de risc associats a la malaltia.

**Estudi quasiexperimental:** assaig que es realitza en comunitats, avaluant el resultat en el total de la població.

**Estudi prospectiu (controlat):** en sentit ampli, es considera sinònim d'estudi de cohort ja que partint d'una determinada exposició, s'observa l'aparició d'una malaltia en el futur.

**Exó:** cadascun dels segments d'un gen que són transcrits i la transcripció dels quals és empalmada entre ells per formar l'RNA missatger.

**Familiar de primer grau:** familiars més pròxims, pare, mare i germans o germanes.

**Familiar de segon grau:** avis, àvies, néts, nètes, oncles, ties, nebots, nebodes, germanastra o germanastre.

**Familiar de tercer grau:** besavis o besàvies, besnéts, besnètes, ties, oncles avis, cosins germans, germanes, renebots, renebodes.

**Fenotip:** traços o característiques d'un organisme, independentment de si aquests resulten del genotip o de l'ambient o de la interacció entre tots dos.

**Gen:** unitat de l'herència que ocupa una posició determinada (*locus*) i està constituïda per una seqüència de DNA que codifica un RNA funcional.

**Genotip:** la constitució genètica d'un organisme, la qual és modulada per l'ambient abans de ser expressada com a fenotip.

**Bessons monozigòtics:** germans bessons que provenen d'un sol zigot.

**Haplotip:** grup d'al·lells que es troben en el veïnatge d'un *locus* en un cromosoma i que són heretats d'un progenitor.

**Herència autosòmica dominant:** tipus d'herència en què una còpia d'un gen anormal és suficient per donar lloc a la malaltia, la qual cosa suposa un risc en la descendència del 50%. Si la penetració és

completa, el gen anormal és heretat d'un progenitor que presenta la malaltia i en cada generació de la família hi ha membres amb la malaltia.

**Herència autosòmica recessiva:** tipus d'herència en què han d'estar presents dues còpies del gen anormal perquè l'individu presenti la malaltia, la qual cosa suposa un risc en la descendència del 25%. Cada progenitor contribueix amb una de les còpies anormals.

**Insercions:** mutació a la qual s'afegeixen un o més parells a una molècula de DNA.

**Intró:** cadascun dels segments d'un gen que no són transcrits a una molècula de RNA missatger i que s'ubiquen entre exons.

**Ileostomia:** ostomia (comunicació realitzada quirúrgicament cap a l'exterior a través de la pell) de l'ili (part inferior de l'intestí prim), generalment situada a la fossa ilíaca dreta.

**Immuno(cito)histoquímica:** branca de la citoquímica que s'ocupa de la localització microscòpica de les proteïnes presents en els teixits o cèl·lules, prenent com a base una reacció d'antigen anticòs.

**Neoplàsia metacrònica:** neoplàsia desenvolupada en diferents moments temporals.

**Nucleòtid:** unitat bàsica de què es compon un àcid nucleic, essent els components d'aquesta molècula una base nitrogenada, una pentosa i un grup d'àcid fosfòric.

**Microsatèl·lits:** segment de DNA que consisteix en la repetició 5-50 vegades d'un conjunt de longitud 1-16 parells de bases.

**Mutacions:** qualsevol canvi en la seqüència de DNA que sorgeix per un error en el procés de duplicació.

**Mutacions bial·lèliques:** mutació a nivell dels dos al·lels que codifiquen un caràcter.

**Mutacions *de novo*:** mutacions sorgides en el procés de replicació per primera vegada.

**Mutacions germinals:** mutació a nivell del DNA en la línia germinal, la qual, després d'un cert nombre de divisions i meiosi dona lloc a la producció de gàmetes. Les mutacions en la línia germinal poden transmetre's a la descendència.

**Mutacions *missense*:** mutacions que resulten de la substitució d'un nucleòtid per un altre que genera un codó diferent i, com a resultat, dona lloc a una aminoàcid diferent en la cadena proteica.

**Penetració:** la probabilitat que un determinat genotip acabi expressat fenotípicament. Una penetració del 100% significa que el fenotip associat sempre està present quan el corresponent genotip està present. Si només el 30% d'aquells que porten un al·lel particular presenten el fenotip, la penetració serà del 30%.

**Polimorfisme:** segment del genoma (*locus*), dins o fora del gen, en què poden estar presents formes alternatives (al·lels).

**Pòlips:** tumor, pediculat o sèssil, que es desenvolupa a expenses dels elements d'una membrana mucosa.

**Portador:** individu que està sa, però transmet una malaltia, per posseir un al·lel patològic.

**Predisposició hereditària:** predisposició identificada en la transmissió de gens específics de progenitors a descendents.

**Proctocolectomia:** extirpació quirúrgica de tot el còlon i recte.

**Salpingo-ooforectomia:** extirpació quirúrgica d'ovaris i trompa de Fal·lopi.

**Transversions:** mutació puntual que consisteix en el canvi d'un nucleòtid per un altre de diferent classe (és a dir, purina per pirimidina o pirimidina per purina).

**Tumors desmoides:** tumor del teixit connectiu, constituït per fibroblastos amb gran producció de col·lagen (cosa que el fa tenir un aspecte similar al d'una cicatriu).

## SIGLES UTILITZADES

**AHRQ:** US Agency for HealthCare Research and Quality

**AINE:** antiinflamatoris no esteroïdals

**APC:** gen *adenomatosis polyposis coli*

**BAT25 i BAT26:** marcadors de la inestabilitat de microsatèl·lits

**BRCA1 i BRCA2:** gens *breast cancer 1* i *breast cancer 2*

**BRCAPRO:** model per a l'estimació del risc de càncer de mama

**Ca 125:** calci 125

**CCHNP:** càncer colorectal hereditari no polipòsic

**CE i CEE:** Comunitat Europea

**CHEK2:** gen

**CWS:** escala de preocupació del càncer (*Cancer Worry Scale*)

**DNA:** àcid desoxiribonucleic

**DGGE:** *denaturing gradient gel electrophoresis*

**DHPLC:** *denaturing high performance liquid chromatography*

**D2S123, D5S346 i D17S250:** marcadors de la inestabilitat de microsatèl·lits

**EUA:** Estats Units d'Amèrica

**EXO1:** gen *exonuclease 1*

**GHQ28:** qüestionari general de salut (*Global Health Questionnaire*)

**IES:** escala d'esdeveniments vitals (*Impact of Event Scale*)

**IHQ:** immunohistoquímica

**IMS:** inestabilitat de microsatèl·lits

**LKB1:** gen on es localitza una de les mutacions associades a la síndrome de Peutz-Jeghers

**MLH1:** mutació proteïna reparadora com a marcador d'immunohistoquímica

**MSH2, MSH3 y MSH6:** mutació proteïna reparadora com a marcador d'immunohistoquímica

**MYH:** gen

**PAF:** poliposi adenomatosa familiar

**PCR:** reacció en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*)

**PHTS:** *PTEN hamartoma tumor syndrome*

**PMS2:** proteïna reparadora marcador de immunohistoquímica

**PTEN:** gen de la síndrome de Cowden

**PTT:** test de la proteïna truncada (*Protein Truncated Test*)

**RNA:** àcid ribonucleic

**SIGN:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**SLF:** síndrome de Li-Fraumeli

**SLFI:** síndrome de Li-Fraumeli incompleta

**SLFL:** síndrome de Li-Fraumeli-like

**SSCP:** *single strand conformation polymorphism*

**STK11:** gen de la síndrome de Peutz-Jeghers

**TC:** tomografia computada

**TGF $\beta$ R2:** gen

**THS:** tractament hormonal substitutiu

**TP53:** gen supressor de tumors

**UNESCO:** Organització de les Nacions Unides per a l'Educació, la Ciència i la Cultura













Pla Director  
d'Oncologia  
A CATALUNYA 2001-2004



Agència d'Avaluació  
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

[www.aatrm.net](http://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



Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**



*L'Acadèmia*  
FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES  
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



Xarxa temàtica  
Consell Genètic  
en Càncer  
El Pla de Recerca  
del Càncer  
de Catalunya  
2007/2008