

guia

DE PRÀCTICA CLÍNICA

OncoGuia del consell i assessorament genètics en el càncer hereditari

Versió breu per a l'aplicació en la pràctica clínica

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

- Aquest document és la **versió breu d'aplicació pràctica de l'OncoGuia**. Existeixen també una versió completa, en què s'exposa amb més detall tota la informació així com les fonts bibliogràfiques utilitzades per a l'elaboració de les recomanacions, i una guia de referència ràpida. Totes tres versions estan disponibles al nostre web (www.aatrm.net).
- Els **objectius** d'aquesta OncoGuia són: 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; incloure, al costat dels aspectes de maneig clínic i psicològic dels pacients i familiars de risc, consideracions ètiques i socials; i 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.
- Els principals **usuaris** d'aquesta OncoGuia són els professionals de l'àmbit sanitari com ara metges d'atenció primària i especialitzada (oncòlegs, radioterapeutes, cirurgians, ginecòlegs, radiòlegs), infermeria, psicòlegs i la resta de professionals de la salut que treballen en qualsevol nivell assistencial.
- L'**actualització** de l'OncoGuia de consell i assessorament genètics en càncer hereditari està prevista que s'iniciï tres anys després de la seva publicació (2009), fora que el grup multidisciplinari d'aquesta OncoGuia consideri el seu avenç per la rellevància de nous coneixements científics que puguin sorgir.

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 Gimfarrer
Institut Universitari Dexeus

Orland Díez Gibert
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Francisco Luis Gil Moncayo
ICO-Hospital Duran i Reynals

Sara González Romero
ICO-Hospital Duran i Reynals

Gemma Llorc Pursals
ICO-Hospital Duran i Reynals

Montserrat Milà i Recasens
Hospital Clínic de Barcelona

Josep Oriola Ambrós
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 Santamària
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

Per citar aquest document cal fer-ho de la manera següent:

OncoGuia del consell i assessorament genètics en el càncer hereditari. Versió breu per a l'aplicació en la pràctica clínica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Juny 2006 (OG01/2006)

EDICIÓ I DISTRIBUCIÓ

AATRM

CORRECCIÓ

Rosa Farré Bregolat

DISSENY

J. López Corduente

© Agència d'Avaluació de
Tecnologia i Recerca Mèdiques

Dipòsit legal: B-48.604-2006

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, creada el 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 investigació orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari.

© 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*.

Les persones interessades a rebre exemplars d'aquest document poden adreçar-se a:

Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

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



ÍNDEX

Introducció	4
. Situació actual	4
. Les característiques de la informació genètica	4
Consell genètic	5
. Criteris generals per a la indicació d'estudis genètics	5
. El procés de consell genètic	7
Poliposi adenomatosa familiar clàssica	8
. Diagnòstic clínic	8
. Diagnòstic genètic	8
. Cribratge	11
. Tractament	11
. Quimioprevenció	12
Poliposi adenomatosa familiar atenuada	12
. Diagnòstic clínic	12
. Diagnòstic genètic	12
. Cribratge	14
. Tractament	14
Síndrome de Lynch	16
. Diagnòstic clínic	16
. Diagnòstic genètic	16
. Cribratge	18
. Tractament	18
. Quimioprevenció	20
Càncer de mama i ovari hereditaris	20
. Diagnòstic clínic	21
. Diagnòstic genètic	21
. Cribratge	23
. Prevenció	23
. Tractament	25
. Quimioprevenció	25
Avaluació psicològica dels pacients i familiars	26
Aspectes ètics i legals	27
. Marc normatiu	27
. Els principis de bioètica en el consell genètic	27
. Conflictes ètics i legals amb la confidencialitat i el dret a la intimitat	28
. Consell genètic i consentiment informat	28
Aspectes organitzatius	29
. Unitat de referència especialitzada en càncer hereditari	29
. Unitat de càncer familiar	29
. L'atenció primària	30
Nivells d'evidència	30
Graus de recomanació	30
Sigles utilitzades	30

INTRODUCCIÓ

Els recents descobriments de gens de predisposició hereditària al càncer han permès aconseguir no només optimitzar el tractament del càncer sinó també identificar, a través del diagnòstic genètic presimptomàtic, els 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.

Ja que els recursos són limitats, s'ha de 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, essent 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. 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.

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. 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. Es

pot preveure que, de les dones diagnosticades anualment de càncer de mama, un 5-10% dels casos seran deguts a una predisposició hereditària a aquesta neoplàsia i un 15-20% presentaran agregació familiar de càncer de mama.

D'altra banda, un 5-6% dels casos de càncer colorectal estarien relacionats amb mutacions hereditàries, mentre que un 15-20% dels casos es presenten en un context d'agregació familiar.

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.

Les característiques de la informació genètica

La informació genètica té una sèrie de característiques que fa que sigui objecte d'una especial protecció. 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. Per aquest motiu s'estan elaborant directrius, recomanacions, textos normatius i lleis específicament aplicables a les proves genètiques i al tractament de les dades.

La informació genètica té un caràcter únic o singular, tot individu és genèticament irrepètible (excepte els bessons monozigòtics). 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.

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. 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-ne les limitacions i els possibles riscos i beneficis.

Les actuacions de consell genètic s'han d'emmarcar sota els principis ètics d'autonomia, privacitat, confidencialitat, beneficència, no maleficència i justícia.

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

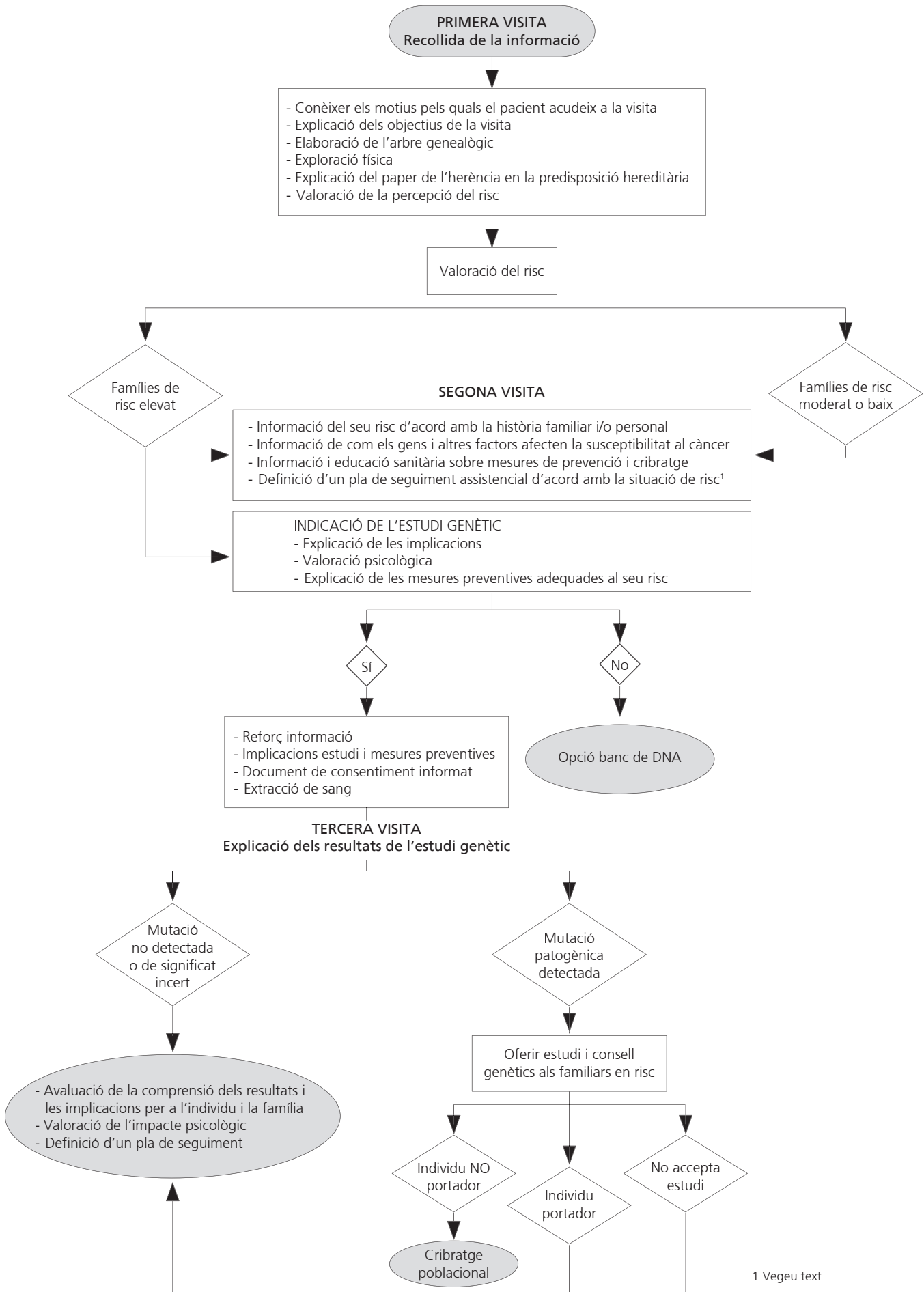
Un estudi genètic en càncer només hauria d'oferir-se quan:

- 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, 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 colòn 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

ALGORISME 1. Consell genètic en càncer



¹ Vegeu text

La informació dins del consell genètic ha de ser al més objectiva possible, incloent-hi els beneficis, els riscos i les limitacions.

Beneficis

- 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.

Riscos

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

Limitacions

- 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.

El procés de consell genètic

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.

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. La realització d'una correcta història familiar és un element clau de la qualitat en l'estimació del risc.

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 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.
- Avaluat 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.

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.

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.

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

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. Habitualment no ocasiona simptomatologia fins als 30-35 anys d'edat. La seva incidència és d'1 cas per 10.000-20.000 habitants. 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 ampulla de Vater (>50% de pacients), osteomes, quists epidèrmics, hipertròfia congènita de l'epiteli pigmentari de la retina i tumors desmoides. Es denomina síndrome de Gardner la PAF quan s'acompanya de manifestacions extracolòniques; i síndrome de Turcot 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. 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 quimioprevenció.

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.

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 helicoidal) abdominopelvià; 4) avaluació clínica que inclogui palpació cervical; 5) retinoscòpia (opcional); 6) ortopantomografia (opcional).

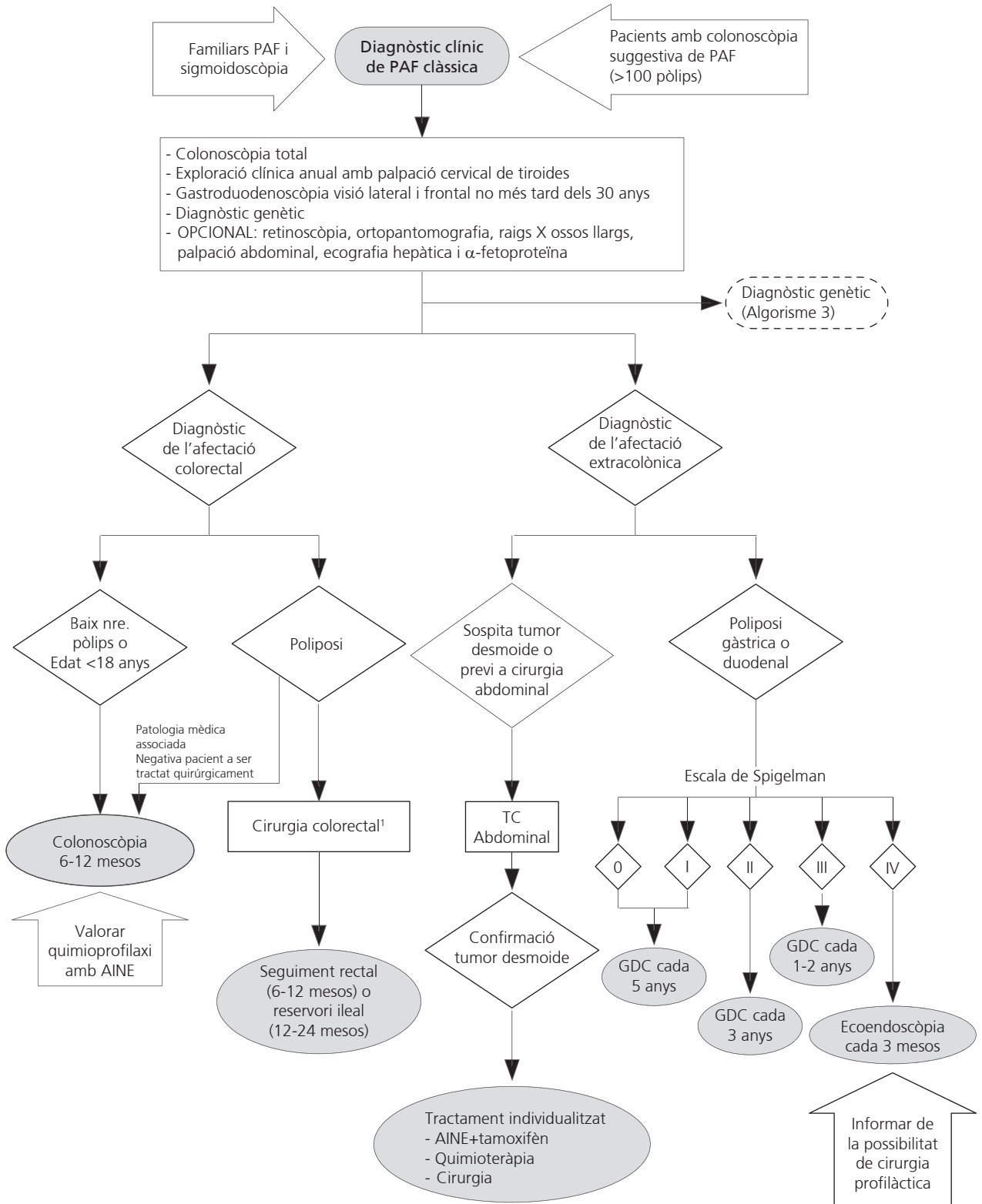
Els pacients afectes de PAF i els seus familiars han de ser remesos a unitats especialitzades en càncer colorectal hereditari per al seu registre i atenció.

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.

Diagnòstic genètic

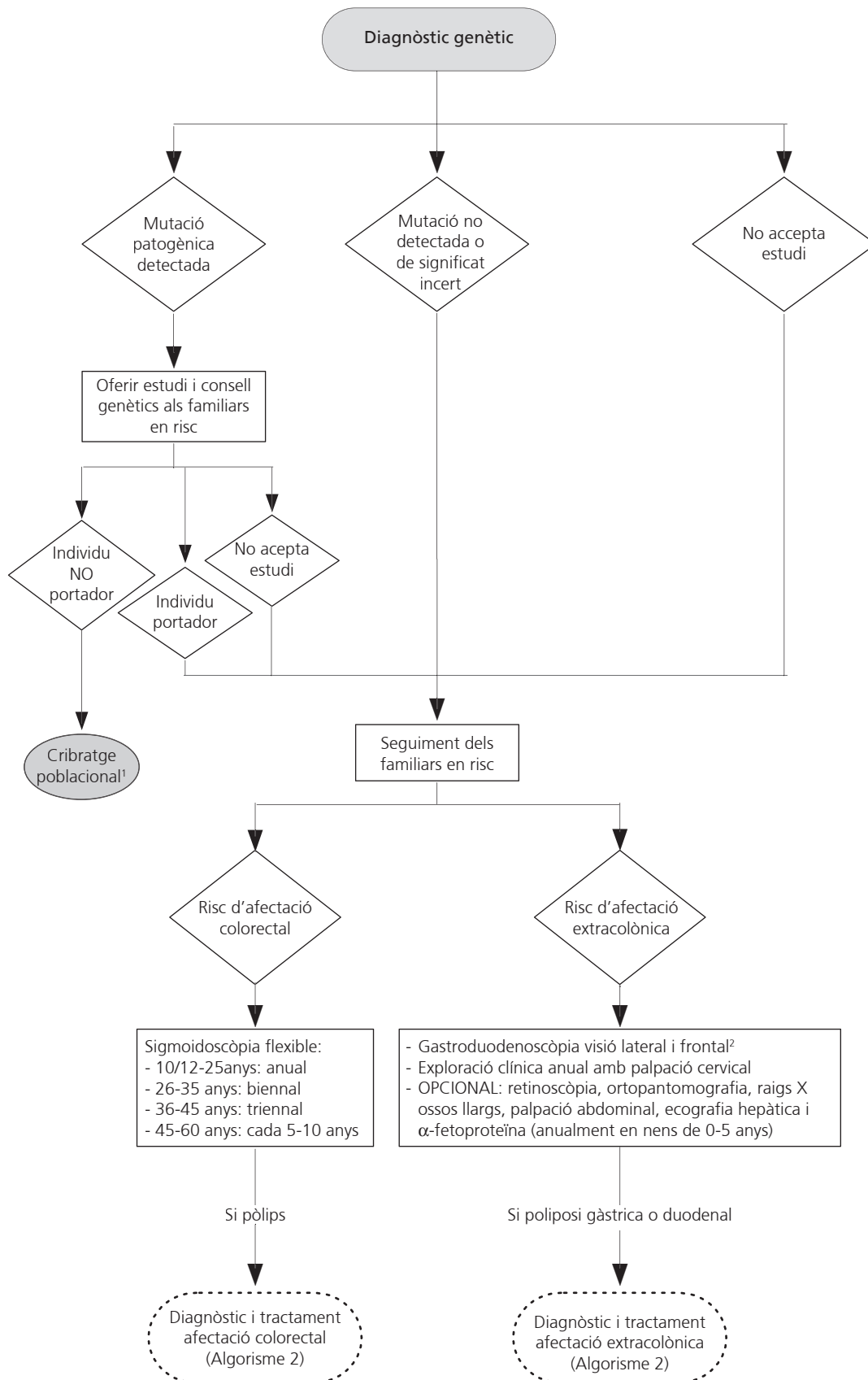
El gen *APC* va ser identificat fa 10 anys a la zona 5q21 delimitada per delecions presents en pacients amb PAF.

ALGORISME 2. Diagnòstic i tractament de la poliposi adenomatosa familiar (PAF)



1 Colectomia total+Anastomosi ileorectal; Proctocolectomia+Reservori ileal+Anastomosi ileoanal; Proctocolectomia+Ileostomia definitiva
AINE: antiinflamatoris no esteroïdals; GDC: gastroduodenoscòpia; TC: tomografia computada

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

El diagnòstic genètic es basa en l'estudi molecular del cas índex. Per a això es poden utilitzar diferents mètodes de cribratge molecular. 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 delecions en el gen.

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 pre-sintomàtic).

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. 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 espaciades.

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.

Manifestacions colòniques

Control endoscòpic colònic regular a iniciar als 10-12 anys.

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; i cada 5-10 anys a partir dels 46 anys d'edat.

Manifestacions extracolòniques

Un 40% dels pacients amb PAF presenten manifestacions extracolòniques associades. Es recomana iniciar la realització d'endoscòpies gastroduodenals no més tard dels 30 anys

d'edat. La seva periodicitat dependrà de les troballes endoscòpiques i anatomopatològiques (classificació de Spigelman).

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

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. Davant la sospita de tumor desmoide es recomana un cribratge mitjançant TC abdominal i/o ecografia abdominal.

Altres neoplàsies que poden esdevenir-se en el context de la PAF, encara que amb menor freqüència, són: carcinoma papil·lar de tiroide, carcinoma pancreàtic, hepatoblastoma i medul·loblastomes de l'angle pontocerebel·lós. El cribratge específic no està justificat.

Es recomana l'exploració clínica anual incloent-hi la palpació cervical.

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.

Afectació colònica

La cirurgia ha de portar-se a terme quan no es pot garantir el control endoscòpic de l'afectació colorectal, intentant endarrerir la cirurgia fins a l'acabament de la pubertat si és possible. 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. En els pacients amb PAF, es recomana realitzar un seguiment endoscòpic després de la colectomia mitjançant rectoscòpia o reservorioscòpia.

Afectacions extracolòniques

El tractament dels pòlips gastroduodenals varia segons la seva localització. Els fúndics, una vegada confirmat el seu caràcter hiperplàsic, no

necessiten tractament. 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 duodenopancreatoclectomia cefàlica amb preservació de pílor i anastomosi pancreatogàstrica.

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.).

Quimioprevençió

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.

Principals recomanacions	Grau
Cribratge	
▪ 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
Tractament	
<i>Afectació colònica</i>	
▪ 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
<i>Afectacions extracolòniques</i>	
▪ Quan l'afectació duodenal és greu es recomana duodoneopancreatoclectomia 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
Quimioprevençió	
▪ L'administració d'AINE no està justificada en la prevenció primària de la PAF	A

POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIAR 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, 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.

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.

Les estratègies preventives van adreçades a disminuir la incidència de càncer colorectal i la seva mortalitat.

Recentment s'ha descrit que fins a un 30% de les PAF atenuades segueixen un patró d'herència autosòmic recessiu, denominant-se aquesta alteració poliposi associada al gen *MYH*.

Diagnòstic clínic

Se n'ha de sospitar quan un individu té 20 o més adenomes colorectals 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.

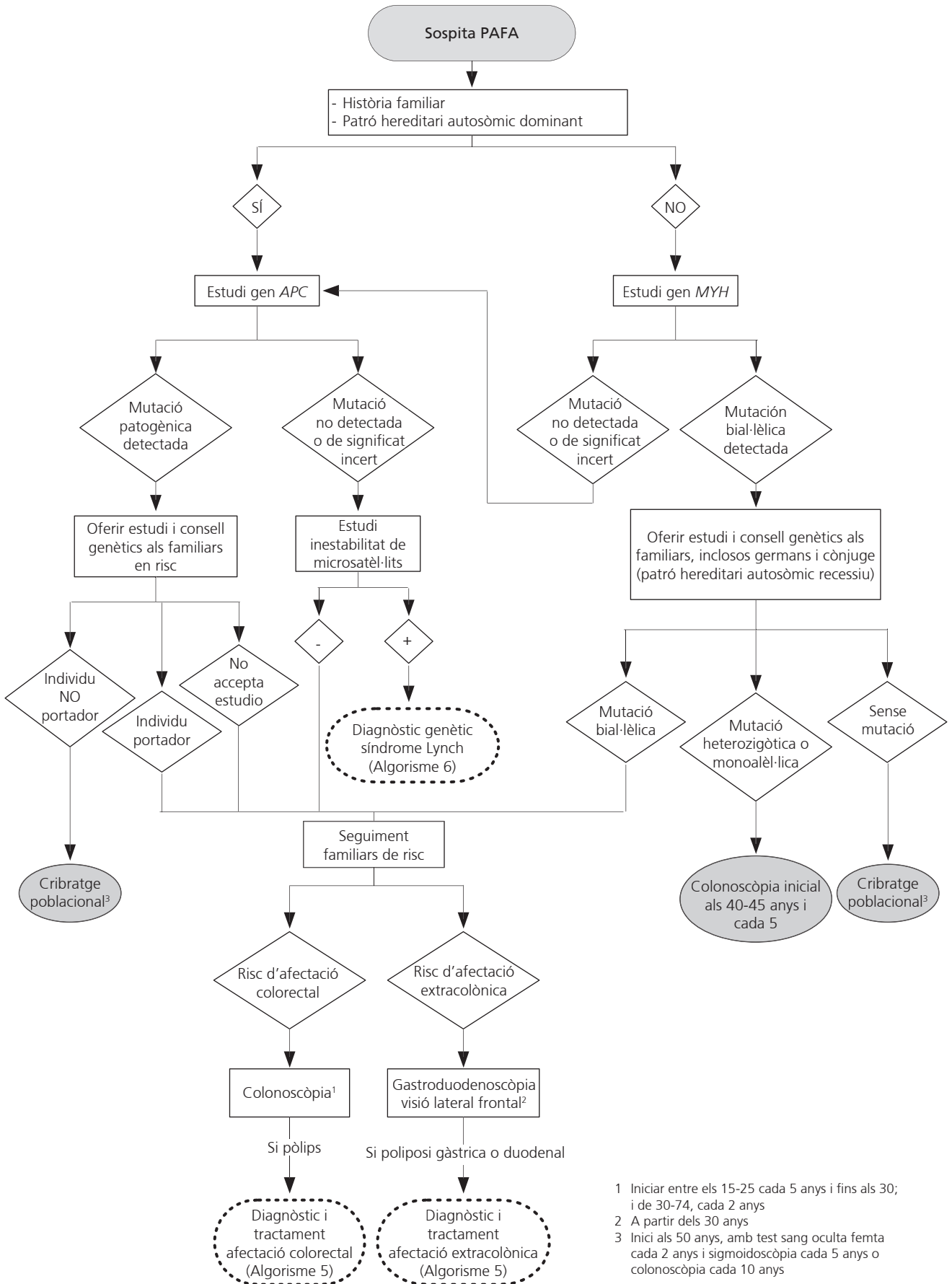
Les manifestacions més freqüents són els adenomes gàstrics i duodenals.

Diagnòstic genètic

El gen *MYH* causa la PAF a través d'un patró d'herència autosòmic recessiu. No existeix suficient informació per realitzar una correlació genotip-fenotip en relació amb les variants del gen *MYH*.

Les mutacions bial·lèliques en el gen *MYH* s'han identificat només en famílies diagnosticades de PAF atenuada o PAF clàssica, podent explicar

ALGORISME 4. Diagnòstic genètic i seguiment de la poliposi adenomatosa familiar atenuada (PAFA)



1 Iniciar entre els 15-25 cada 5 anys i fins als 30; i de 30-74, cada 2 anys
 2 A partir dels 30 anys
 3 Inici als 50 anys, amb test sang oculta femta cada 2 anys i sigmoidoscòpia cada 5 anys o colonoscòpia cada 10 anys

fins a una tercera part dels pacients amb formes atenuades de PAF.

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*.

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.

Manifestacions extracolòniques

Es recomana realitzar el mateix cribratge que en la PAF clàssica.

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

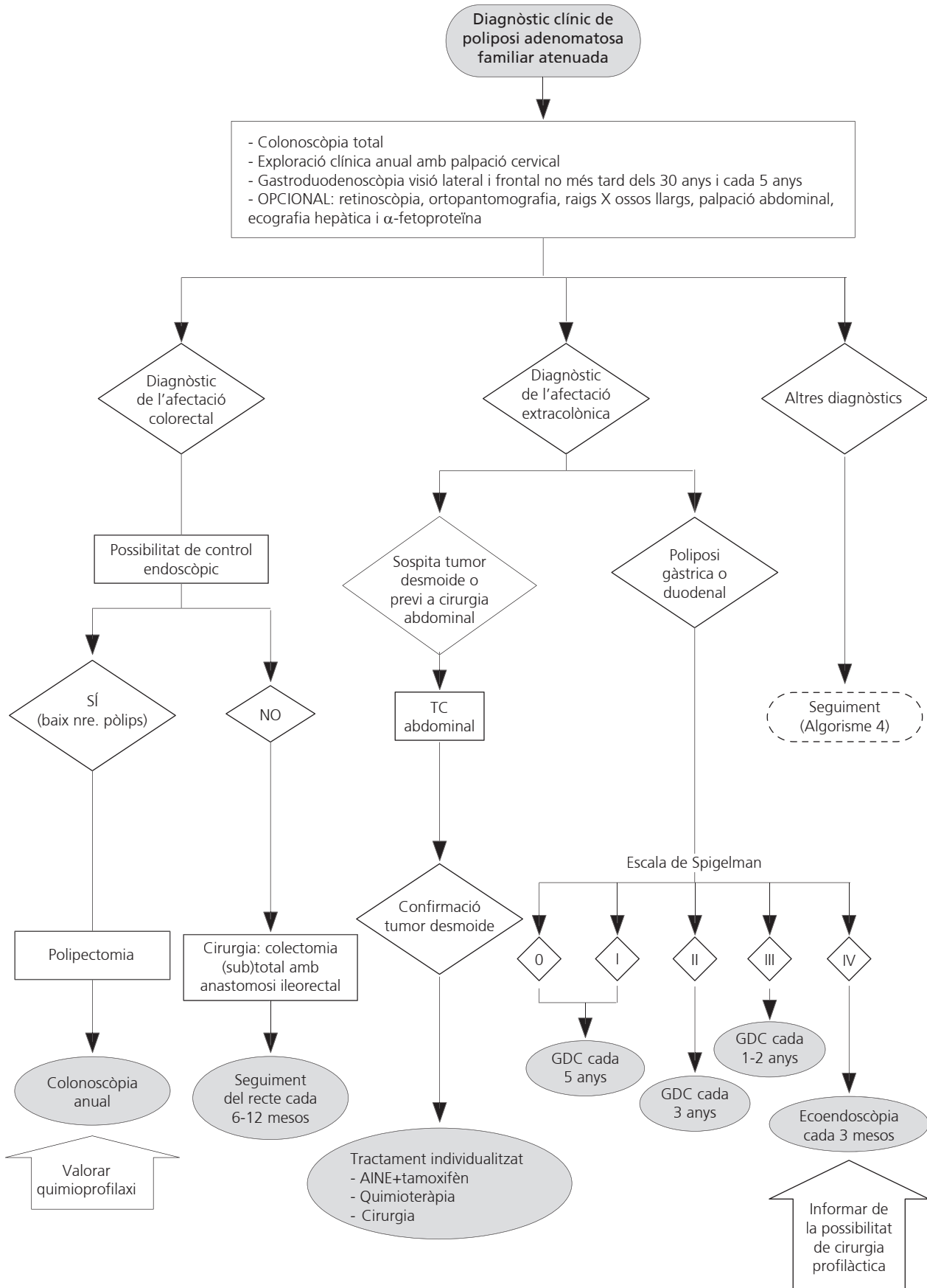
Es recomana realitzar colectomia profilàctica en aquells casos amb múltiples adenomes, en què no pot assegurar-se un total control mitjançant colonoscòpia i polipectomies. La tècnica quirúrgica d'elecció en la PAF atenuada és la colectomia subtotal amb anastomosi ileorectal.

Afectacions extracolòniques

Es recomana realitzar el mateix tractament que en la PAF clàssica.

Principals recomanacions	Grau
Cribratge	
▪ 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 dudodenal hauria d' iniciar-se no més tard dels 30 anys	C
Tractament	
<i>Afectació colònica</i>	
▪ 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
<i>Afectacions extracolòniques</i>	
▪ Quan l'afectació duodenal és greu es recomana duodoneopancreatectomia cefàlica amb preservació de pilor i anastomosi pancreatogàstrica	C
▪ El tractament quirúrgic dels tumors desmoides hauria de limitar-se a aquells casos de complicacions greus per al pacient	C

ALGORISME 5. Diagnòstic i tractament de la poliposi adenomatosa familiar atenuada



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

SÍNDROME DE LYNCH

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 depenent de la població estudiada. En la població espanyola s'estima que representa el 2,5%.

El CCHNP està associat a mutacions germinals en gens implicats en la via de reparació en l'aparellament del DNA.

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.

Diagnòstic clínic

El 1991 es van publicar els anomenats criteris d'Amsterdam I, l'objectiu dels quals era aconseguir uns criteris altament específics per a la selecció de famílies amb fins d'investigació. El 1998 es van proposar uns nous criteris, denominats Amsterdam tipus II.

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

Criteris d'Amsterdam I/II (han de complir-se tots els criteris)

1. Mínim tres 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 revisats per identificar individus amb CCHNP i recomanar l'estudi d'IMS.

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

Criteris de Bethesda revisats (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^a associat a CCHNP, independentment de l'edat
3. Càncer colorectal amb histologia^b de tumor d'IMS-alta diagnosticat abans dels 60 anys^c
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

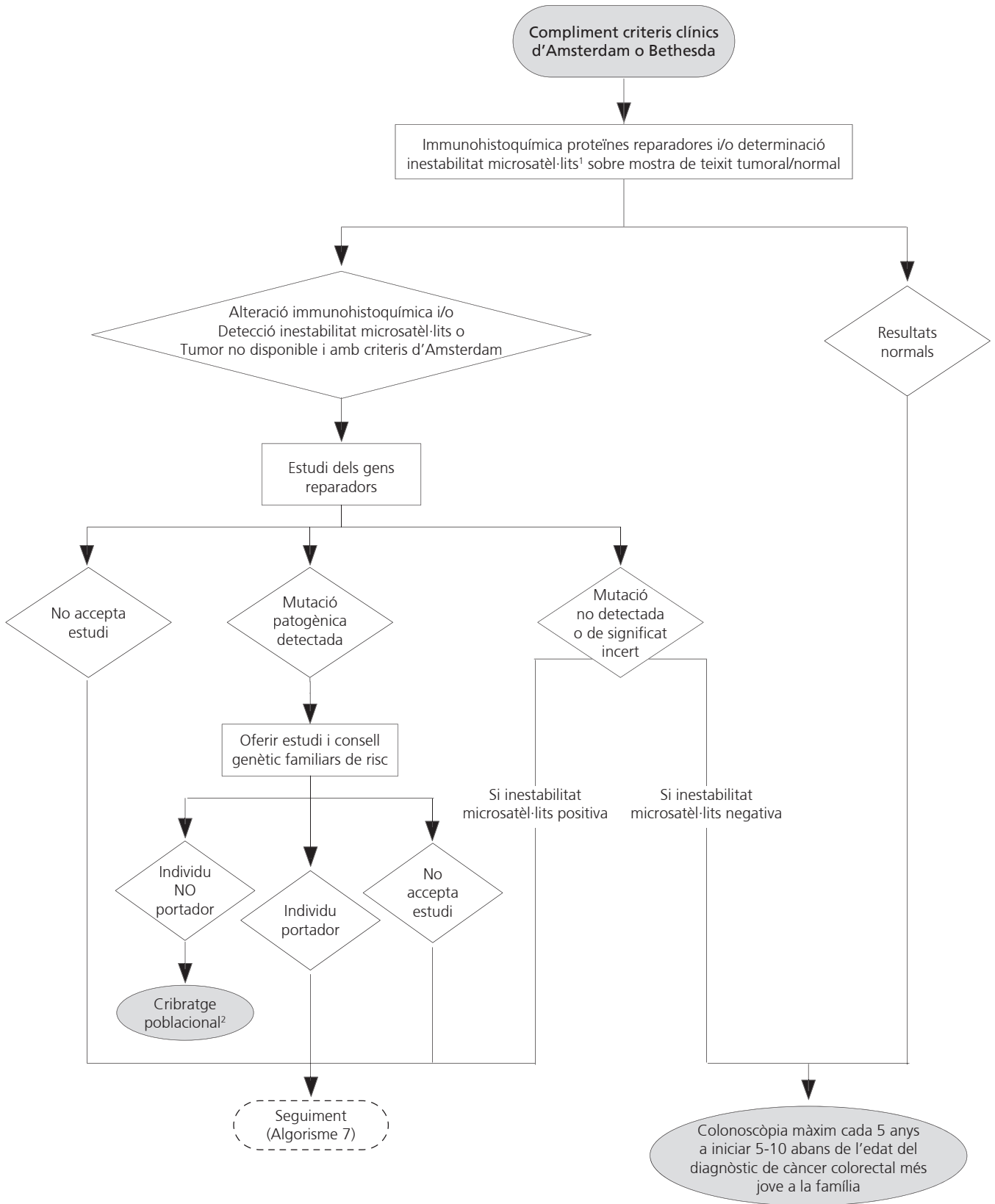
La sospita clínica del CCHNP es basa en el compliment dels criteris d'Amsterdam tipus I i II. Aquests criteris són els més específics per al diagnòstic clínic del CCHNP, però la seva baixa sensibilitat és una limitació per utilitzar-los com a única eina per identificar el CCHNP en la pràctica clínica.

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.

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,

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

els criteris d'Amsterdam originals o revisats, i els criteris de Bethesda, recentment revisats.

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.

Detecció de mutacions germinals en DNA genòmic

Actualment, es pot optar per realitzar la detecció de reordenaments genòmics en els gens reparadors previ al cribatge 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.

El cribatge de mutacions puntuals en els gens reparadors implicats es pot realitzar mitjançant diverses tècniques depenent de les preferències i disponibilitats del laboratori.

Estratègia d'estudi molecular

Ateses les limitacions de la IHQ i la IMS es recomana utilitzar ambdues de manera complementària en la fase de cribatge molecular del CCHNP.

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.

L'Associació Americana de Gastroenterologia 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.

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 següent que es tracta d'una mutació patogènica.

Cribatge

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. Diferents organitzacions, com la National Comprehensive Cancer Network, recomanen que en aquests casos el cribatge 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.

Neoplàsies colòniques

Es recomana oferir el cribatge 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).

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, pel que sembla raonable recomanar un cribatge específic.

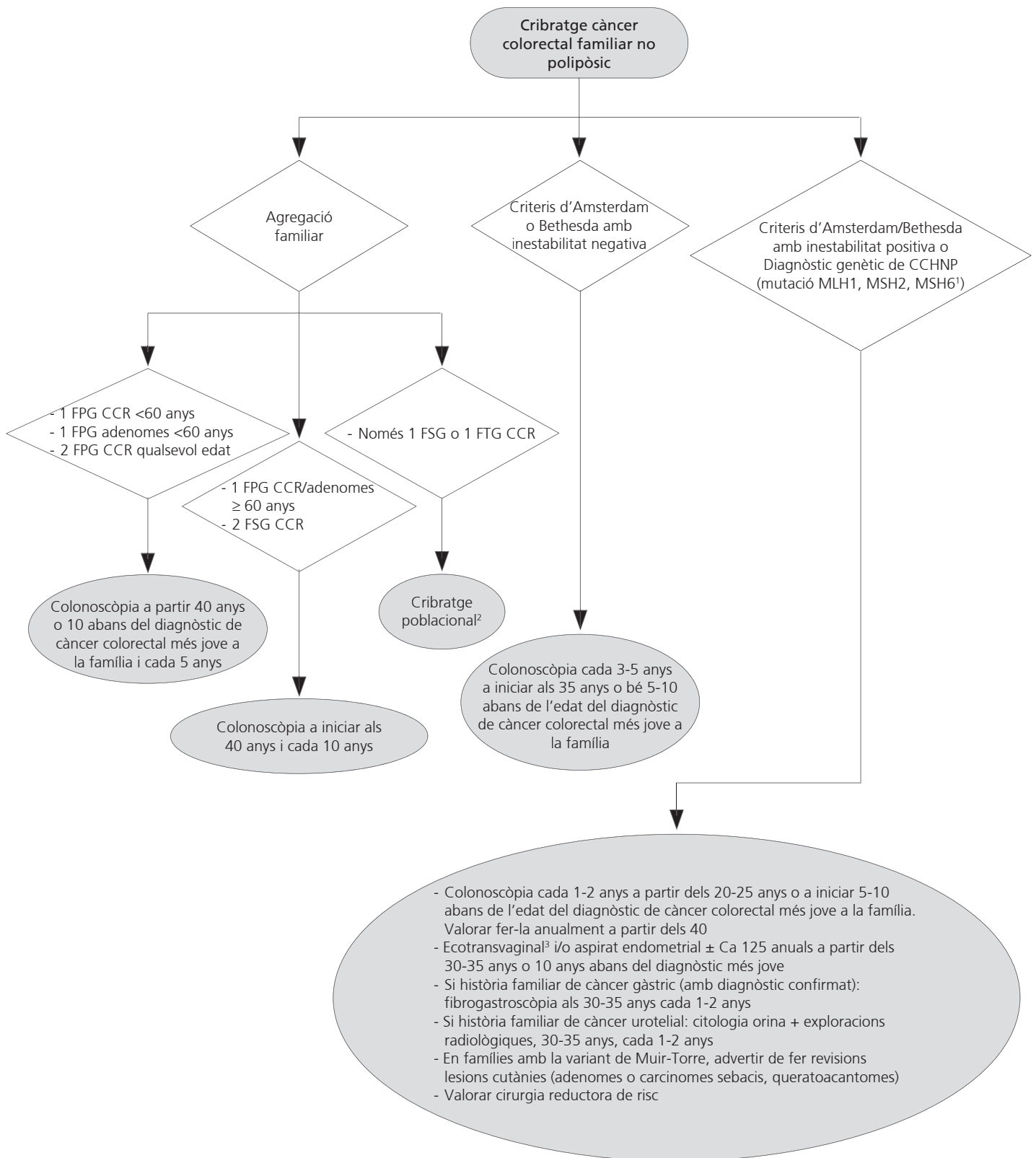
Es recomana iniciar a partir dels 30-35 anys l'ecografia transvaginal anual (a la primera fase del cicle menstrual) i l'exploració pelviana, sent opcional el marcador Ca 125. No s'ha demostrat l'eficàcia del cribatge d'altres neoplàsies associades a aquesta síndrome.

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.

En dones portadores de mutació que hagin finalitzat el seu desig reproductiu, o bé siguin tributàries de tractament quirúrgic per un altre motiu

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

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. 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.

Quimioprevenció

Actualment, només hauria de considerar-se aquesta opció en el context d'assajos clínics.

Principals recomanacions	Grau
Diagnòstic genètic	
<ul style="list-style-type: none"> Es recomana realitzar un precibratge dels familiars de pacients amb càncer colorectal d'acord amb criteris de sospita clínica (Amsterdam, Bethesda) 	B
<ul style="list-style-type: none"> 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 	B
Cribratge	
<i>Neoplàsies colòniques</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 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 	C
<i>Neoplàsies extracolòniques</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 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 	C
<ul style="list-style-type: none"> 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 	C
Tractament	
<ul style="list-style-type: none"> 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 	C
<ul style="list-style-type: none"> En els pacients diagnosticats i tractats quirúrgicament de neoplàsia colorectal, es recomana un seguiment anual amb endoscòpia de còlon i/o recte romanents 	C

CÀNCER DE MAMA I OVARI HEREDITARI

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.

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 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.

Una història familiar positiva de càncer de mama, tanmateix, no implica necessàriament la presència d'una mutació genètica heredità-

ria 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.

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. Les persones que pertanyen a aquest grup presenten un increment del risc de càncer respecte a la població general.

Es denomina càncer de mama i ovari hereditaris el desenvolupat com a conseqüència de muta-

cions en línia germinal de gens de susceptibilitat a càncer d'alta penetració com el *BRCA1* i *BRCA2*. 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.

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*.

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*.

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.

Diagnòstic clínic

Història familiar i personal

Per a una correcta valoració del risc és fonamental una història familiar completa.

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)

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

Famílies 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.

Diagnòstic genètic

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.

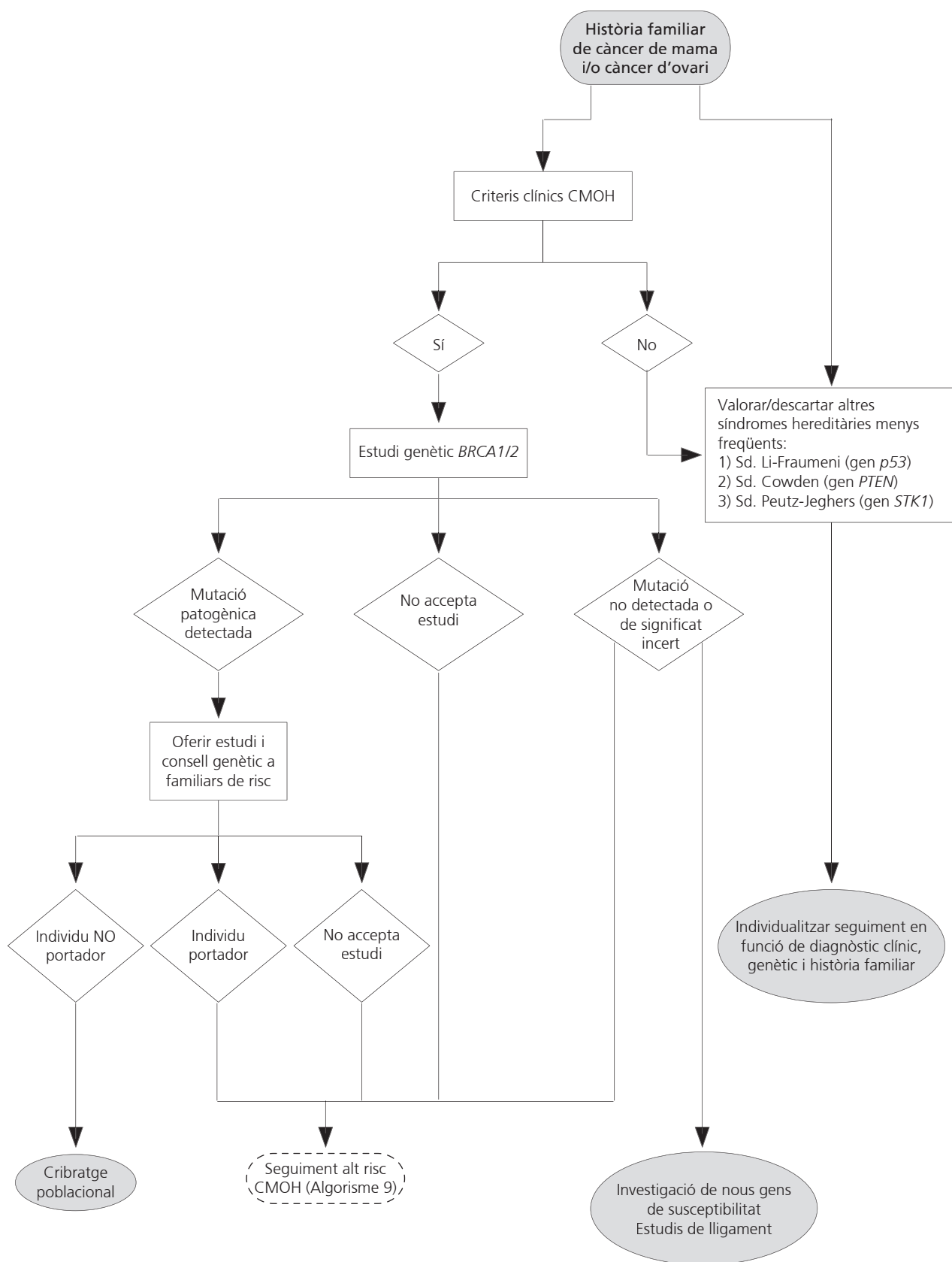
Existeixen diversos estudis que avaluen la presència de mutacions en *BRCA1* i *BRCA2* en famílies espanyoles. La sèrie més gran publicada consta de més de 400 famílies i 200 pacients sense antecedents familiars. El percentatge més alt de mutacions va aparèixer en famílies amb tres o més casos de càncer 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.

Existeixen evidències de relació entre genotip i fenotip. No obstant això, no tots els estudis confirmen aquestes associacions.

Anàlisi molecular

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.

ALGORISME 8. Diagnòstic genètic del càncer de mama i ovari hereditari (CMOH)



És recomanable la seqüenciació directa o l'ús previ de tecnologies de cribratge molecular amb una alta capacitat de detecció: DGGE (electroforesi amb gel amb gradient de desnaturalització), DHPLC (cromatografia líquida d'alta resolució per DNA) o similars. En qualsevol cas, totes les alteracions detectades han de confirmar-se per seqüenciació.

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 entre els 35 i 50 anys i, a partir dels 50 anys, adherir-se al programa de cribratge poblacional. La quimioprevenció es pot oferir com una opció en el context d'assajos clínics.

Individus d'alt risc

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. 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.

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.

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.

Diversos estudis suggereixen que la salpingo-ooforectomia pot reduir el risc de càncer epitelial cel·lular en un 96% i el risc de càncer de mama en un 50% en dones portadores de mutació en els gens *BRCA*.

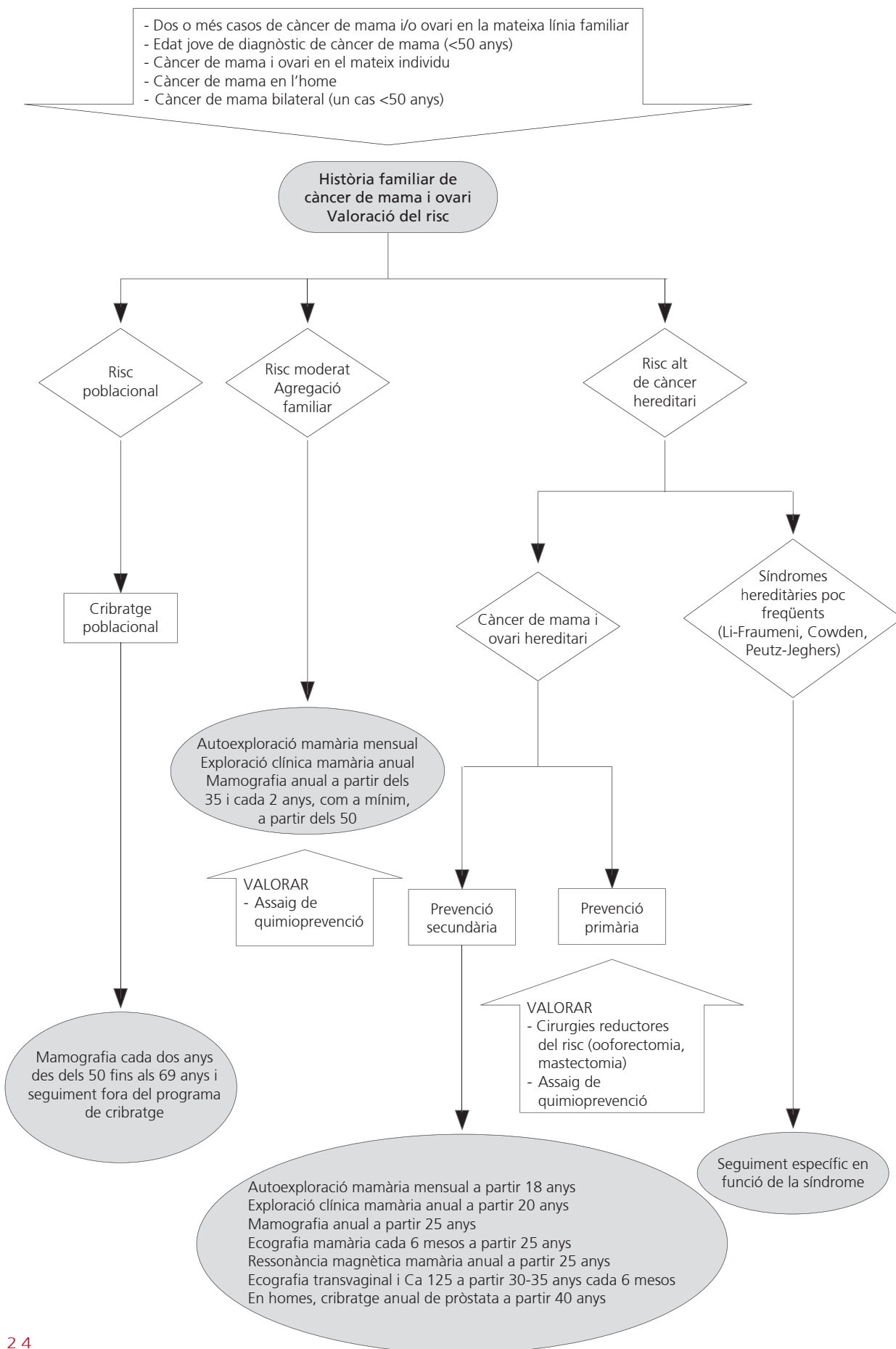
Atès el major risc que tenen les pacients portadores de mutació als gens *BRCA* de desenvolupar un càncer tubari, és important que s'inclougui una exèresi de les trompes.

Opcions i recomanacions per al seguiment i prevenció en portadors de mutació gens *BRCA1/2* i dones d'alt risc per a càncer de mama hereditari (modificat de Pichert G. et al.)

Opció	Nivell d'evidència	Edat	Periodicitat
Seguiment i cribratge			
▪ Autoexploració mamària ^a	IV	18 anys	Mensual
▪ Exploració clínica mama ^b	IV	18 anys	Semestral
▪ Mamografia ^c amb/sense ecografia	III	25 anys	Anual
▪ Ressonància magnètica mamària ^d	III	25 anys	Anual
▪ Exploració pelviana			
▪ Eco transvaginal i CA 125 ^e	IV	30-35 anys	Semestral
▪ Colonoscòpia ^f			
Ooforectomia profilàctica	III	> 35 anys i finalitzat desig reproductiu	
Mastectomia profilàctica	III	?	
Quimioprevenció	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.
- 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.
- 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.

ALGORISME 9. Seguiment del càncer de mama i ovari familiar i hereditari



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%, per la qual cosa es recomana realitzar un seguiment indefinit.

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.

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 gran majoria d'experts recomanen la mastectomia total amb conservació de pell.

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.

La mastectomia profilàctica redueix el risc però no ho elimina completament. Es tracta, d'al-

tra banda, d'un procediment irreversible amb una morbiditat quirúrgica associada. Comporta també implicacions psicològiques 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.

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*.

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.

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.

Principals recomanacions	Grau
Diagnòstic clínic	
<ul style="list-style-type: none"> 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	
Cribatge	
<ul style="list-style-type: none"> En pacients de risc moderat es recomana afegir, a l'autoexploració i exploració clínica mamària, la mamografia anual a partir dels 35 anys En pacients d'alt risc, sense que les intervencions preventives hagin demostrat tenir un impacte en la mortalitat, es recomana: <ul style="list-style-type: none"> Autoexploració mamària mensual a partir dels 18 anys Exploració clínica mamària semestral a partir dels 18 anys 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 Ecografia transvaginal i Ca 125 semestral a partir dels 30-35 anys 	c*
Cirurgia reductora de risc	
<ul style="list-style-type: none"> Ooforectomia profilàctica una vegada finalitzat el desig reproductiu en portadores de mutació en un dels gens <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> 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'amplia discussió entre el grup elaborador de la guia, essent l'opinió majoritària de suport a la recomanació

Actualment, la quimioprevenció hauria de considerar-se en el context d'assajos clínics aleatoritzats.

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 anti-conceptius orals.

AVALUACIÓ PSICOLÒGICA DELS PACIENTS I FAMILIARS

El càncer hereditari es diferencia del càncer esporàdic, principalment, en el fet que apareix a edat jove. Conèixer la situació de risc de càncer d'un familiar, en el cas que els resultats del test genètic siguin positius, dóna 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.

No obstant això, no s'han d'oblidar les conseqüències no només psicològiques sinó també ètiques, socials i legals que comporta l'estudi 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 *counseling* 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.

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.

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, 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. Aquest tipus d'intervenció psicològica inclou tècniques cognitivoconductuals, interpersonals, teràpia familiar i teràpia existencial per manejar temes com la incertesa, mortalitat i la identitat.

S'han de derivar a una unitat de psicooncologia els pacients que presentin la simptomatologia següent:

- 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.

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

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).

ASPECTES ÈTICS I LEGALS

Marc normatiu

- **Marc internacional.** La UNESCO va promulgar al 1998 la Declaració Universal sobre el Genoma i Drets Humans que prohibia la discriminació per raons genètiques i estableix 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.
- **Marc europeu.** 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. L'any 2004 la Comissió Europea va presentar les 25 recomanacions sobre les repercussions ètiques, jurídiques i socials dels tests genètics.
- **Marc estatal i català.** 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 dona 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. El Comitè de Bioètica de Catalunya ha elaborat un Informe sobre els Problemes Ètics en l'emmagatzematge i utilització de mostres biològiques.

Els principis de bioètica en el consell genètic

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. 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.

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. Una avaluació psicològica acurada o simplement una dedicació suficient a les visites pretest poden permetre identificar circumstàncies desfavorables a la realització de l'estudi. 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.

Principi de beneficència

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 indi-

vidu 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 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

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. 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.

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

Els principals conflictes ètics-legals que poden sorgir en el procés d'assessorament genètic estan relacionats amb:

- Protecció de la confidencialitat.
- Dret a no saber.
- Informació a tercers.
- Estudis genètics en menors d'edat.
- Utilització de la informació genètica i presa de decisions en reproducció.
- Gestió de les mostres biològiques.

Els professionals de l'assessorament genètic han de conèixer aquestes situacions. La previsió i la discussió d'aquestes situacions en el procés d'assessorament pretest i posttest minimitza els conflictes i les seves conseqüències.

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 dona 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 dona 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.

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.

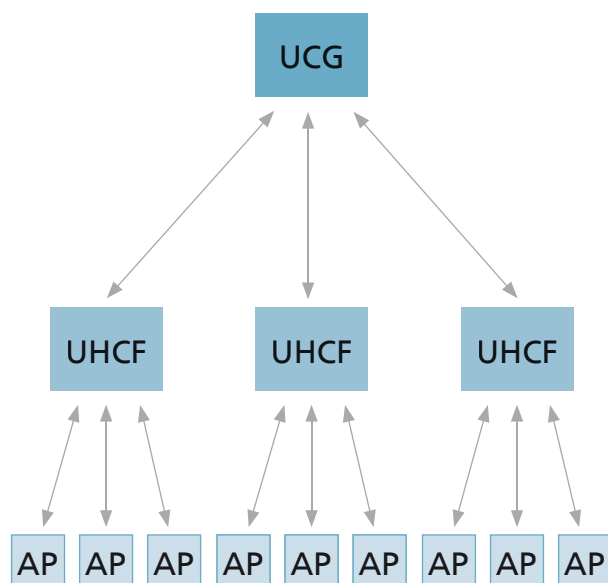
Unitat de referència especialitzada en càncer hereditari

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.

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

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

de pacients amb risc de càncer hereditari i han de poder oferir informació i atenció a individus i familiars de risc moderat.

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) per així facilitar la valoració del risc i l'atenció del pacient en el nivell assistencial més adequat.

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
A (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 (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
C (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

SIGLES UTILITZADES

AINE: antiinflamatoris no esteroïdals

CCHNP: càncer colorectal hereditari no polipòsic

DGGE: electroforesi amb gel amb gradient de desnaturalització

DHPLC: cromatografia líquida d'alta resolució per DNA

DNA: àcid desoxiribonucleic

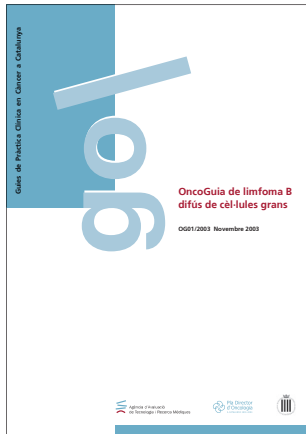
IHQ: immunohistoquímica

IMS: inestabilitat de microsatèl·lits

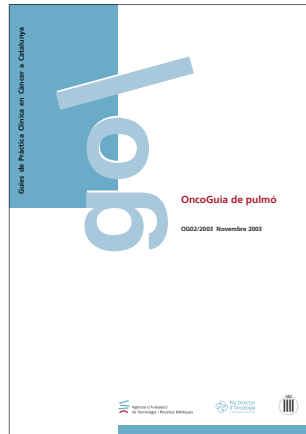
PAF: poliposi adenomatosa familiar

TC: tomografia computada

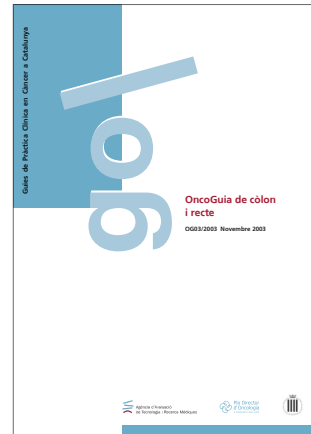
OncoGuies publicades



OncoGuia de limfoma B difús de cèl·lules grans



OncoGuia de pulmó



OncoGuia de còlon i recte



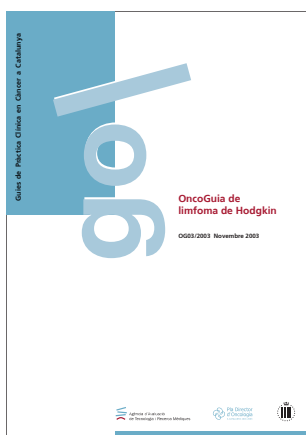
OncoGuia de mama



OncoGuia d'ovari



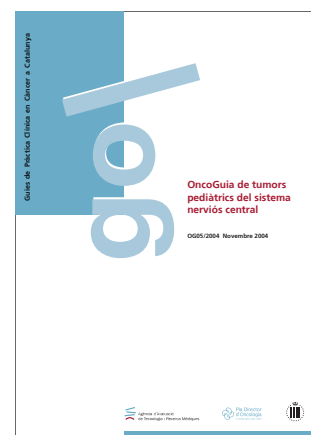
OncoGuia de pròstata



OncoGuia de limfoma de Hodgkin



OncoGuia d'orofaringe



OncoGuia de tumors pediàtrics del sistema nerviós central

Les OncoGuies estan disponibles gratuïtament a la nostra web
www.aatrm.net



Pla Director
d'Oncologia
A CATALUNYA 2001-2004



Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

www.aatrm.net

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



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
en Càncer de Catalunya
2007/2008