

**PROGRAMA DE CONSEJO GENÉTICO
EN CÁNCER HEREDITARIO**

© Junta de Castilla y León
Consejería de Sanidad

Edita: Junta de Castilla y León
Consejería de Sanidad

Imprime: Gráficas Lafalpoo, S.A.

Depósito Legal: VA-XXX/05



PRESENTACIÓN

En Castilla y León el cáncer constituye un problema de salud de gran trascendencia, tanto por ser la segunda causa de mortalidad en nuestra Comunidad Autónoma como por su repercusión en la calidad de vida que puede conllevar en los afectados y sus familias.

La Estrategia Regional contra el Cáncer en Castilla y León propone, en una de sus líneas estratégicas, actividades y actuaciones para la prevención del cáncer y, entre ellas, señala el desarrollo de Unidades de Consejo Genético en Cáncer. Además, la Estrategia de Cáncer del Sistema Nacional de Salud supone una oportunidad para la optimización de su prevención, diagnóstico y tratamiento en el ámbito de la organización sanitaria así como para la investigación y la evaluación de los avances logrados.

La Consejería de Sanidad de Castilla y León, en base tanto a los avances científicos en Genética como a la mejora en el conocimiento del cáncer, puso en marcha en 2003 el Programa de Consejo Genético en cáncer hereditario de mama y ovario, incorporándose al mismo el estudio del cáncer colorrectal en el año 2006.

El objetivo de este Programa es proporcionar información a las familias que pueden tener una predisposición hereditaria a padecer estos tipos de cáncer, ofreciéndoles la posibilidad de conocer si son o no portadoras de la alteración genética determinante de esa mayor predisposición y valorando las mejores opciones preventivas en cada caso.

En el documento que aquí presentamos, se muestra la organización del Programa así como la distribución de tareas para llevar a cabo tan compleja labor, que es posible gracias a la colaboración de los profesionales sanitarios de Castilla y León, que llevan a cabo una importante labor en la correcta orientación de las familias candidatas a acudir a las Unidades de Consejo Genético del Programa.

En definitiva, la puesta en marcha del Programa de Consejo Genético en Cáncer ofrece a los castellanos y leoneses un servicio de información y estudio individualizado del riesgo de padecer determinados tumores y la recomendación de una serie de pautas de prevención específicas, que redunden en la disminución de la incidencia de estas patologías así como su detección en estadios muy precoces, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

El consejero de Sanidad
Cesar Antón Beltrán



ÍNDICE

I.- ASPECTOS GENERALES DEL PROGRAMA

Introducción	11
Objetivos.	15
Organización	17
1- Estrategia para la realización del estudio y consejo genético	17
A.-Selección de familias candidatas a realizar el estudio genético	18
• Estimación del riesgo.	19
• Procedimiento de derivación.	19
B.- Consulta en la Unidad de Consejo Genético en Cáncer	20
• Consejo pretest	20
• Inicio del estudio	21
C.-Test de Diagnóstico genético molecular	21
• Toma de muestra	21
• Técnicas de laboratorio	22
D.- Resultados	22
E.- Manejo clínico del paciente y familiares	23
F.- Seguimiento	25
2- Recursos humanos y distribución de responsabilidades	25
Nivel regional	25
Nivel provincial o de área	28
3.- Evaluación	29
A.- Estructura	29
B.- Proceso.	29
C.- Resultados.	31
4.- Aspectos éticos y legales	32
Los principios de bioética en el consejo genético	33
Conflictos éticos y legales con la confidencialidad y el derecho a la intimidad	34
ANEXOS	
I. Algoritmo del proceso de estudio genético	37
II. Aplicación informática	38
III. Descripción de la historia clínica	40
IV. Abreviaturas utilizadas en el texto	43
V. Glosario	44

II- CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

Cáncer de mama y ovario Hereditario	49
A.- Selección de familias candidatas a realizar el estudio genético	49
Estimación de riesgo	49
Criterios de inclusión	50
B.- Test de diagnostico genético molecular	51
Frecuencia de las mutaciones en BRCA 1 y BRCA 2	51
Análisis molecular	52
Interpretación de los resultados	52
Pronóstico del cáncer de mama y ovario hereditario asociado a mutaciones en BRCA	53
C.- Manejo clínico del paciente y familiares. Consejo genético	53

ANEXOS

VI. Historia clínica	59
VII. Documento de información para casos y familiares	61
VIII. Modelo de consentimiento informado.	65

III - CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO

Poliposis Adenomatosa familiar	69
Cáncer Colorrectal Hereditario no Polipósico (CCHNP).	70
A.- Selección de familias candidatas a realizar el estudio genético	71
Criterios de inclusión	71
B.- Test de Diagnostico genético molecular	72
C.- Manejo clínico del paciente y familiares. Consejo Genético	75
Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)	75
CCR No Polipósico	76

ANEXOS

IX. Historia clínica	81
X. Documento de información para casos y familiares	83
XI. Modelos de Consentimiento informado	87
XII. Criterios de Ámsterdam y Bethesda	89

Bibliografía	91
-------------------------------	-----------

Autores	97
--------------------------	-----------

I. ASPECTOS GENERALES DEL PROGRAMA DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER HEREDITARIO





INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades más prevalentes en España y en la Unión Europea. Estadísticas recientes estiman que el número de nuevos diagnósticos de cáncer en la **Unión Europea** es de 1.300.000 por año y el de muertes de 837.000.

En **España** la incidencia anual de nuevos casos se sitúa en torno a los 155.000 y se estima que la mitad sobrevivirán a su enfermedad más de cinco años. En términos del riesgo individual, uno de cada tres españoles y una de cada cinco españolas serán diagnosticados de cáncer en un momento de su vida. En el año 2000 fallecieron por cáncer un total de 91.623 personas (57.382 hombres y 34.241 mujeres), lo que supuso el 25.6% de todas las defunciones (Instituto de Salud Carlos III. Situación del Cáncer en España, Junio de 2003).

En **Castilla y León** el cáncer es la segunda causa de muerte, siendo responsable de una de cada cuatro defunciones, y es la primera causa de muerte entre los 40 y 70 años.

El **2º Plan de Salud de Castilla y León** recoge como área de actuación preferente el *Cáncer*, con el objetivo general de disminuir la mortalidad prematura por esta enfermedad y con los objetivos específicos de potenciar la investigación sobre su etiopatogenia, prevención, diagnóstico y tratamiento y desarrollar la transferencia de resultados de la investigación básica a la clínica oncológica.

Aproximadamente entre un 5% y un 10% de los cánceres de mama y ovario diagnosticados, y un 2% y un 5% en el caso del cáncer colorrectal, se asocian con la **herencia de mutaciones genéticas** que confieren un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad. Hoy en día se han descrito mutaciones en genes concretos que se asocian con la aparición de tumores en determinadas localizaciones como por ejemplo en mama, ovario o en colon y recto. En estos casos, el estudio genético permite, junto con la identificación de otros factores favorecedores del desarrollo tumoral asociados a cada individuo, establecer estimaciones del riesgo para desarrollar estos tipos de cánceres, lo que a su vez abre un abanico de posibilidades de intervención en prevención, diagnóstico precoz y consejo a personas con una historia familiar de cáncer. Sin embargo en otros casos con historia familiar de cáncer no es posible identificar una mutación concreta o no se ha podido establecer claramente la relación entre las alteraciones genéticas encontradas y la aparición de cáncer en determinada localización.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, la **Estrategia regional contra el cáncer** en Castilla y León propone, en una de sus líneas estratégicas, actividades para la prevención secundaria del cáncer y entre ellas señala el desarrollo de unidades de consejo genético en cáncer UCGC y la derivación a éstas de los casos que reúnan los criterios establecidos en el Programa de Consejo genético en Cáncer Hereditario.

La Junta de Castilla y León, en el año 1998 con el fin de potenciar la investigación sobre el cáncer de mama y ovario hereditario, firma un convenio de colaboración entre el IBGM de la Universidad de Valladolid y la Consejería de Sanidad que en el año 2000 incluyó también al Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca

En el año 2003 se hace posible técnica y financieramente desarrollar la transferencia de resultados de la investigación básica realizada durante estos años a través del mencionado convenio, a la clínica oncológica en A.Primaria y A.Especializada. A partir del último trimestre de este año se inicia en la Comunidad Autónoma un Programa de Consejo Genético en cáncer de mama y ovario hereditario, lo que permite elaborar un procedimiento integrado y coordinado para la realización de todas y cada una de las fases del consejo genético y garantizar tanto la equidad como la accesibilidad de la población de riesgo.

En el último trimestre de 2005 se amplía este programa incluyendo los casos de cáncer colorrectal hereditario, con el fin de dar respuesta a una demanda cada vez mayor de información sobre la probabilidad de presentar o transmitir un determinado tipo de cáncer y sus implicaciones para otros miembros de la familia, así como los métodos de diagnóstico precoz y de prevención actualmente disponibles. La valoración individual del riesgo permite aplicar la estrategia de cribado y/o terapéutica mas apropiada en cada caso.

La detección de mutaciones genéticas es un proceso complejo y con limitaciones, entre otras, por la dificultad para establecer con seguridad la repercusión clínica de las alteraciones genéticas detectadas. No debemos olvidar las repercusiones psicológicas para pacientes y familiares que supone el conocimiento de la susceptibilidad a padecer cáncer y más si tenemos en cuenta el grado de incertidumbre que acompaña tanto al diagnóstico como al consejo genético.

Aproximación a la incidencia de cáncer de mama /ovario y colorrectal hereditario

En la tabla 1, se representan los casos esperados. El cálculo se ha hecho teniendo en cuenta la incidencia de cáncer estimada para Castilla y León aplicando las tasas ajustadas obtenidas a partir de los datos de incidencia en provincias o Comunidades Autónomas con registros de cáncer.

Para los datos de población se utiliza el padrón de habitantes a 1 de Enero de 2004.

Tabla. 1. Estimación de la incidencia de cáncer en la Comunidad de Castilla y León, en estas localizaciones en el año 2004.

	Casos esperados		
	Hombres	Mujeres	Total
Mama		846	846
Ovario		156	156
Cáncer Colorrectal	782	492	1.274

En lo que se refiere a los tumores de localización colorrectal, los síndromes familiares mejor conocidos son la poliposis adenomatosa familiar (PAF) o poliposis colónica familiar y el Síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP). Se estima que la PAF es responsable del 1 % de todos los casos de cáncer colorrectal, mientras que el CCHNP tiene una incidencia estimada entre un 2 y un 5 % del total de tumores malignos en esta localización.

En la tabla 2 se presenta una estimación del total de casos, que cumpliendo los requisitos específicos establecidos en el Programa, podrían ser atendidos en las UCGC y tendrían un resultado positivo en la determinación de los genes predisponentes.

Tabla. 2: Estimación de posibles casos positivos atendidos en cada UCGC

	Casos positivos		
	Mama/ovario	CCHNP	PAF
UCGC de Salamanca	24 a 49	12 a 30	6 a 9
UCGC de Burgos	26 a 51	13 a 33	6 a 10



OBJETIVOS

Objetivo general

Reducir la morbilidad y mortalidad en sujetos con predisposición genética a padecer un cáncer hereditario y mejorar su calidad de vida.

Objetivos específicos

Valorar el riesgo de presentar o transmitir la enfermedad en los sujetos con antecedentes personales o familiares de cáncer de mama y/u ovario o de cáncer colorrectal (CCR).

Dar respuesta a la demanda de información a aquellas personas con historia familiar de cáncer y ofrecer consejo sobre medidas de prevención específicas.

Ofertar la posibilidad de realizar pruebas genéticas a personas con historia familiar de cáncer y que cumplan los criterios de inclusión.

Estimar la incidencia de mutaciones genéticas y establecer su repercusión clínica.

Aumentar la efectividad y la eficiencia de las pruebas genéticas, utilizando criterios estandarizados de selección de sujetos susceptibles de entrar en estudio.

Ofrecer a la población, los métodos disponibles para la prevención o detección precoz de nuevos casos de cáncer hereditario.

Crear un registro de cáncer familiar y tipificar las mutaciones genéticas más frecuentes en nuestra Comunidad.

Posibilitar la investigación en cáncer hereditario.



ORGANIZACIÓN

1.- Estrategia para la realización del estudio y consejo genético

El consejo genético en cáncer hereditario es un proceso por el cual se informa a las personas sobre el riesgo de tener cáncer, la posibilidad de transmitirlo a sus descendientes así como de las opciones que disponemos para reducir dicho riesgo o detectarlo de manera precoz. Deben de establecerse las suficientes garantías de calidad en todo el proceso (Anexo I), asegurando que el consejo genético esté disponible para todas las personas residentes en la Comunidad, que cumplan los criterios de riesgo de presentar un cáncer hereditario de mama, ovario y/o colorrectal.

La primera valoración la realiza el médico de atención primaria o de especializada, que recoge los antecedentes familiares y personales de cáncer, con el fin de comprobar si cumple o no los criterios de sospecha de predisposición hereditaria, informando de los requisitos, procedimiento, ventajas e inconvenientes de continuar el proceso; desaconsejando la inclusión en el Programa a aquellas personas que no cumplen los requisitos o derivándolas a la UCG si procede.

Una vez en la Unidad de Consejo Genético en Cáncer se lleva a cabo una anamnesis e historia familiar más detallada y se facilita información suficiente que permita a la persona tomar una decisión, valorando enfermedades, situaciones emocionales o de personalidad que puedan desaconsejar el inicio del estudio. Posteriormente se oferta la realización del test genético, si se considera apropiado.

Con el fin de conseguir la mejor efectividad y eficiencia de las pruebas genéticas, se utilizan criterios consensuados en la elección de los sujetos susceptibles de entrar en estudio, basándonos en la evidencia científica y el conocimiento actual. El cumplimiento escrupuloso de esta norma garantiza la equidad en el acceso al programa independientemente del área de procedencia.

En base al resultado del test genético y los posibles factores de riesgo asociados, se plantearán las medidas de seguimiento y prevención recomendados.

Durante el proceso, debe contarse con la colaboración de todos los profesionales implicados.

A.- Selección de familias candidatas a realizar el estudio genético.

El diagnóstico genético es un proceso muy complejo. Con el fin de conseguir una mayor efectividad y eficiencia es necesario seleccionar adecuadamente las personas que pueden iniciar el estudio genético, para lo cual se deberán determinar unos criterios de selección específicos para cada tipo de tumor, y que serán descritos en el apartado correspondiente.

La selección inicial se realiza considerando la *probabilidad individual de ser portador de una mutación*, teniendo en cuenta los antecedentes personales y familiares de cáncer, recogidos en los criterios de selección en el apartado específico correspondiente a cada tumor.

Esos criterios se han ido adaptando a las necesidades y a la realidad de la población, como es el caso de los criterios de Ámsterdam, para el cáncer colorrectal no polipósico que en su segunda revisión incluyen también otros tumores extracolónicos relacionados, así como la consideración de las familias con dos casos diagnosticados en parientes de primer grado, al menos en dos generaciones, ya que cada vez es más frecuente que nos encontremos familias con pocos miembros en la unidad familiar.

Una detallada historia familiar es imprescindible para poder realizar el árbol genealógico, identificando los familiares con casos de cáncer y si se dan determinadas características en los mismos, como por ejemplo el inicio a edades más tempranas de lo habitual, presencia de tumores múltiples en la misma persona o recurrencia en la misma rama familiar, que nos puede afianzar en la sospecha de estar ante casos con un componente hereditario.

Una vez estudiada la historia familiar, en base a la literatura existente y a los criterios establecidos para cada tipo de cáncer hereditario, se determinarán las familias candidatas para consejo genético. Se ofrecerá el estudio mediante tests genéticos a los individuos afectos (caso índice) y a los familiares de individuos portadores de una mutación conocida.

La edad para la realización del estudio genético, vendrá definida en cada caso por el tipo específico de tumor.

En aquellos casos en que el médico se encuentre ante una situación de agregación familiar de cáncer, pero no cumpla alguno de los criterios mencionados, podrá **contactar telefónicamente con la UCGC** para valorar el caso.

Tendremos también en cuenta las siguientes *consideraciones*:

1. Caso: es un miembro de la familia estudiada, con diagnóstico de certeza de cáncer en alguna de las localizaciones especificadas en los criterios de inclusión.
2. Caso índice o probando: es el primer caso de cáncer que se estudia en la UCGC
3. Familiares de 1º grado: padre, madre, hijos y hermanos.
4. Familiares de 2º grado: consideraremos a los abuelos, nietos, tíos y sobrinos.

Estimación del riesgo

En principio, se realiza una estimación del riesgo de padecer una mutación en base a los antecedentes familiares de cáncer hereditario, susceptible de estudio genético y que determinará el riesgo de que la aparición de un tipo específico de cáncer sea de posible causa genética

Posteriormente, una vez conocidos los resultados del test genético, y valorando otros factores que pueden influir en la aparición del cáncer, se determina la *probabilidad o el riesgo de padecer la enfermedad*, que tiene una persona a lo largo de la vida o antes de los 75 años (incidencias acumuladas), siendo este un indicador de riesgo individual de alto interés epidemiológico.

El proceso comienza con la elaboración de una historia personal y familiar cuidadosa y detallada que además de los datos de identificación, tanto de la persona que consulta, como de la UCG y procedencia debe incluir:

- Nº y grado de parentesco de los parientes afectados, incluyendo si es posible, a los de primer y segundo grado y abarcar a tres generaciones.
- Es esencial que se investigue tanto la rama materna como la paterna.
- Antecedente de todo tipo de tumor.
- Edad en el momento del diagnóstico de cada uno de los afectados.

Esta **historia familiar**, nos permitirá descubrir características de cáncer hereditario genético o aspectos que orienten a pensar en una agregación familiar no hereditaria. En ambos casos se puede hacer una estimación del riesgo de cáncer en familiares sanos basándose en diferentes modelos matemáticos.

Procedimiento de derivación

1.- Población con asistencia sanitaria en SACYL

A.-Derivación desde A. Primaria

Cuando un “caso” o un “familiar” reúnan los criterios exigidos y desee ser estudiado en la Unidad de Consejo Genético en Cáncer, el médico de Atención Primaria del paciente enviará la información necesaria a la Gerencia de Atención Primaria correspondiente a través del documento de derivación habitual o el que ésta determine.

La información requerida es:

- Datos de identificación del caso/familiar: Apellidos y nombre, fecha de nacimiento, domicilio (calle, nº, piso, población, c. postal), teléfonos, nº de filiación (TSI).
- Motivos por los que se deriva a la UCGC (criterios de inclusión). Especificar antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario o colorrectal.
- Identificación del médico que solicita la consulta: Nombre, código del puesto de trabajo, centro de salud.
- Área de salud.

En cada área de salud se establecerá el mejor cauce de envío de este documento hasta la UCGC que le corresponda, desde donde se realizará la citación de los casos y familiares.

Derivación desde A. Especializada

Para la derivación de pacientes a la UCGC se seguirá el procedimiento habitual de derivación en Atención Especializada. Cuando se trate de una derivación en la misma área de salud, se utilizará el formulario habitual de interconsultas. Cuando se trate de un paciente residente en un área de salud diferente a la de la UCGC, se utilizará el procedimiento y formulario normalizado de “solicitud de asistencia sanitaria” que se tramita a través del Servicio de Admisión del centro hospitalario, utilizando el sistema informático existente para la gestión de derivación de pacientes en atención especializada.

2.- Población con asistencia sanitaria diferente a SACYL

Se procederá de acuerdo a los sistemas que arbitre SACYL con las mutualidades.

B.- Consulta en la Unidad de Consejo Genético en Cáncer.

Consejo pretest.

El consejo genético es la tarea de informar a los individuos y sus familiares sobre la naturaleza, herencia e implicaciones de los desordenes genéticos, así como de las medidas de seguimiento y profilaxis disponibles, con el fin de ayudarles a tomar decisiones personales y terapéuticas.

Se trata de informar, más que recomendar, comunicando de forma clara y sencilla los posibles beneficios, riesgos y limitaciones del estudio, así como las alternativas posibles profilácticas o de detección precoz.

Las recomendaciones serán realizadas suponiendo un presunto beneficio clínico en cuanto a reducción del riesgo de cáncer, que pueden modificarse con el avance de los conocimientos científicos.

Los resultados del test genético para un cáncer determinado son probabilísticos y no indican que los portadores de una alteración vayan a desarrollar la enfermedad. Es por ello muy importante proporcionar una adecuada información pretest y postest, así como un correcto consejo genético además de un seguimiento en el tiempo.

Antes de realizar el test genético se procederá a facilitar información lo mas completa posible de todos los riesgos, limitaciones e implicaciones del resultado de los análisis. Este proceso de información pretest permitirá que puedan tomar una decisión informada, esto es, decidir por sí mismos si los potenciales beneficios de someterse al test superan a los riesgos.

Se debe facilitar información al menos en relación con:

- Posibles resultados del test (positivos, negativos o inciertos).
- Existencia de datos limitados sobre la eficacia de los métodos de detección y prevención temprana.

- Posible impacto psicológico y social del test.
- Alternativas al test genético (seguimiento intensivo, participación en estudios de investigación, uso de medicamentos,...)

En cuanto a los resultados, es importante informar de:

- Un resultado positivo no significa que el cáncer se vaya a producir, pero indica un riesgo más elevado de desarrollarlo.
- Un test negativo no significa que el cáncer no se vaya a desarrollar: algunas mutaciones no son detectables.
- Algunos cambios en la secuencia de un determinado gen pueden ser difíciles de interpretar (resultado incierto).

Los pacientes deben entender las limitaciones del conocimiento actual. Se debe dar al paciente el tiempo suficiente para valorar esta información, antes de decidir acerca de la realización del test.

Inicio del estudio.

Una vez seleccionada una familia para el estudio genético familiar, se recomienda siempre empezar en un familiar afecto de la enfermedad, también denominado probando o caso índice y no en familiares sanos. Esta es la mejor forma de determinar si una mutación en los genes es la causa del cáncer hereditario en una familia. Esta secuencia permite un mejor abordaje para los familiares sanos. Una vez que se identifica una mutación en un individuo enfermo, esta es la mutación que hay que buscar en los familiares sanos y que es la responsable del cáncer genético hereditario determinado. Por esto el estudio genético se iniciará siempre mediante el análisis de sangre de un caso (probando o caso índice) y no se debería realizar ningún estudio a familiares sin este criterio previo, excepto cuando el “caso índice” hubiera fallecido.

C.- Test: Diagnóstico genético molecular

Solicitud de la determinación analítica

Para la realización de la toma de la muestra necesaria, se requiere una solicitud de los profesionales de la UCGC y el correspondiente consentimiento informado, en el que se especificará tanto la autorización del análisis genético, como la información de los resultados que desea recibir el caso y los familiares.

Toma de muestra

La obtención de una muestra de sangre, se puede realizar en la propia Unidad de Consejo Genético en Cáncer, si el caso o familiar decide la realización del análisis en el momento de la consulta en la UCGC, o bien puede realizarse la extracción en el Centro de Salud u Hospital que le corresponda, si el familiar necesita un tiempo para madurar su decisión de realizarse el estudio genético.

Posteriormente se procederá al envío de la muestra para el estudio genético a los laboratorios de referencia.

Características de la muestra de sangre:

Se deberá extraer una muestra de 10 ml, aproximadamente, en tubos con EDTA, lo que equivale a 2 ó 3 tubos, dependiendo del tamaño.

Se puede mantener la muestra a temperatura ambiente, enviándose al Laboratorio de referencia correspondiente (IBGM / CIC) por un servicio de transporte en 24 horas, a temperatura ambiente, pero en contenedor de bioseguridad.

Técnicas de laboratorio

Las técnicas diagnósticas específicas se basan en el análisis de ADN.

Para detectar la mayoría de alteraciones puntuales es recomendable la secuenciación directa o el uso previo de tecnologías de cribado molecular con una alta capacidad de detección: HA-CAE (heteroduplex análisis-capillary array electrophoresis), DHPLC (denaturing high performance liquid chromatography), o similares, según la experiencia del centro. En todos los casos las alteraciones detectadas deben confirmarse por secuenciación, considerada como técnica definitiva para la caracterización de las mutaciones puntuales.

Actualmente se recomienda utilizar también MLPA (multiplex ligation and PCR amplification) para detectar grandes reordenamientos.

Ninguna de las técnicas disponibles en la actualidad asegura la detección del 100% de las mutaciones (Ford et al. 1998).

D.- Resultados

El resultado de la determinación deberá darse personalmente, en una segunda consulta con los profesionales de la UCGC que le corresponde, ofreciéndose la información sobre el riesgo de incidencia de tumores y las diferentes alternativas de prevención más adecuadas en cada caso.

Interpretación de resultados positivos con significado clínico.

Determinadas mutaciones que conllevan como resultado una alteración de la función proteica, tienen como significado clínico la predisposición al cáncer hereditario.

El riesgo de cáncer asociado a estas mutaciones, el pronóstico de los tumores a los que predisponen y sus características patológicas están en continuo estudio.

El manejo clínico de los portadores de estas mutaciones será abordado en los apartados específicos de cada tumor.

Interpretación de los resultados negativos:

1. Cuando no se puede identificar una mutación predisponente en un probando con cáncer perteneciente a una familia de riesgo, estos resultados negativos se deben considerar como **no informativos**.

Se debe tener presente la posibilidad de un falso negativo; así, se acepta que el probando puede tener una mutación predisponente que no se haya podido detectar (mutaciones en intrones que se escapan a la técnica de secuenciación completa) o en algún gen que pueda suponer una predisposición genética, desconocida actualmente, al tumor en estudio.

No está indicado realizar el test genético en familiares de un probando en el que no se ha detectado mutación alguna. No obstante, la información, educación, consejo genético y medidas de prevención, debe hacerse adaptando las recomendaciones al riesgo de cáncer calculado por los métodos matemáticos correspondientes y según exposición a factores ambientales.

2. El resultado negativo en un familiar de riesgo, dentro de una familia con una mutación en el “caso índice”, es considerado como un verdadero negativo o negativo concluyente.

Este individuo no tiene riesgo de desarrollar ese cáncer hereditario mayor que la población general, por lo que se le puede excluir de las medidas de cribado y prevención recomendadas para los portadores de genes con una mutación (lo que supone una mayor comodidad y beneficio psicológico), no obstante se le debe aconsejar la entrada en los programas de cribado, entre 5 y 10 años antes que la población general o de la edad del familiar mas joven con un caso de cáncer, si existe agregación familiar.

Interpretación de mutaciones de significado clínico incierto.

Se pueden detectar mutaciones de significado clínico incierto, tales como mutaciones missense no descritas previamente, que probablemente no supongan una pérdida de función de una proteína. Tales mutaciones plantean un dilema para los médicos que realizan consejo genético, al no haberse encontrado hasta el momento estudios que muestren su relación con un aumento del riesgo de cáncer asociado.

E.- Manejo clínico del paciente y familiares

Se establecen distintos cauces, de acuerdo a cada uno de los resultados posibles:

A cualquier individuo sano al que se le haya realizado un test genético, independientemente del resultado del mismo, se le debe de dar una completa información, que incluya los siguientes aspectos:

- a) Resultado del test, y su interpretación de acuerdo con el conocimiento científico del momento y utilizando siempre el lenguaje mas adecuado para garantizar su comprensión.
- b) Apoyo emocional.
- c) Alternativas dirigidas a una detección temprana y/o prevención.
- d) Información respecto al análisis de parientes cercanos adultos.

Los resultados del test se comunicarán siempre personalmente en la consulta de la UCGC Es importante dejar al paciente un tiempo suficiente para reflexionar sobre la información proporcionada

En el caso de haberse encontrado una mutación predisponente (**resultado positivo**) deberán de establecerse las medidas de seguimiento adecuadas con el fin de prevenir o detectar precozmente la presencia de un tumor, ofreciéndole la posibilidad de realizar el estudio genético de los familiares.

Si el test indica que el paciente no tiene la mutación que ha sido identificada en un pariente (**resultado negativo concluyente**), el individuo debe ser informado de que tiene el mismo riesgo que la población general, para padecer el cáncer en estudio, y de que las medidas de seguimiento serán las habituales en este grupo poblacional, no siendo necesario el estudio genético de los familiares.

Si no se ha detectado mutación en la persona en riesgo (**resultado negativo no concluyente**), el individuo analizado debe ser advertido de que su riesgo no se ha eliminado y de que debería mantener un seguimiento más frecuente que la población general, siendo conveniente realizar el estudio de los familiares.

En el caso de que los resultados del test indiquen una **alteración de significado incierto o desconocido**, es fundamental analizar a otros miembros de la familia con y sin cáncer para establecer el significado de esa alteración, e individualizar las medidas de prevención.

La tabla que a continuación se muestra, presenta de forma resumida las actividades a llevar a cabo, según cada caso:

	Positivo	Negativo concluyente	Negativo no concluyente	Significado incierto
Información	En todos los casos			
Apoyo emocional.	Si	Si lo requiere el caso		
Alternativas dirigidas a una detección temprana y/o prevención.	Medidas específicas de prevención	Población general	Comienzo 5-10 años antes de la edad de inclusión en los Programas de prevención poblacionales	Población general
Estudio de familiares	Si	No	Si	

Se han sugerido varias estrategias para reducir el riesgo de cáncer en individuos que tienen mutaciones predisponentes en cáncer. La eficacia de la mayoría de estas intervenciones no ha sido bien establecida por estudios aleatorizados o estudios caso-control.

Por este motivo, las recomendaciones sobre medidas de cribado y de profilaxis se hacen fundamentalmente en base a la opinión de expertos y a la experiencia de cada centro.

Existen diversas opciones si se detecta una mutación en un gen. El objetivo fundamental de éstas es la prevención del cáncer o su hallazgo en el estadio más precoz posible, cuando es fácilmente tratable. Estas alternativas van desde el seguimiento intensivo del paciente con la realización de pruebas de cribado, al tratamiento quirúrgico o la quimioprevención. Pero ninguna de las estrategias de detección precoz o prevención son claramente satisfactorias.

De acuerdo a los datos de las investigaciones actuales con respecto a las diferentes opciones terapéuticas, la conducta clínica será tomada de una forma individual, en una entrevista personal con el paciente, dependiendo de la edad del paciente, sensibilidad de las pruebas diagnósticas, historia familiar, tipo de alteración genética encontrada, etc.

F.- Seguimiento

Es necesario disponer de una consulta de seguimiento, a desarrollar en la UCGC, en la que se realice un seguimiento de las medidas preventivas pautadas, y una reevaluación del riesgo personal, lo que supondrá un replanteamiento de las medidas de seguimiento, en función de la historia personal (predisposición genética, incidencia de tumores, edad, seguimiento realizado, etc)

2.- Recursos humanos y distribución de responsabilidades

El Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario, precisa una clara definición de funciones y una excelente coordinación entre los distintos niveles de organización implicados en el mismo.

Los niveles organizativos del mismo y las actividades correspondientes se resumen como sigue:

Nivel Regional

La **Dirección General de Salud Pública y Consumo**, a través del Servicio de Promoción de la Salud y Programas Preventivos, será responsable de las siguientes actuaciones:

- a) Planificación y diseño de las líneas estratégicas, formulando los objetivos, definiendo la población a la que se dirige el Programa, la documentación e información necesaria y los indicadores de evaluación.
- b) Desarrollo de la estrategia para la identificación de mutaciones en genes de predisposición al cáncer hereditario, en colaboración con el Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM) de la Universidad de Valladolid y la Fundación de Investigación del cáncer de la Universidad de Salamanca.
- c) Seguimiento y evaluación del Programa.
- d) Coordinación del Programa a nivel autonómico en colaboración con la Gerencia Regional de Salud.

- e) Elaboración y difusión a nivel institucional, de los documentos técnicos y la información referente al Programa.
- f) Diseño y seguimiento de las aplicaciones informáticas del Programa.
- g) Control de calidad del Programa y planes de mejora.

La **Dirección General de Asistencia Sanitaria**, a través de la Dirección Técnica de Atención Primaria y de la Dirección Técnica de Atención Especializada, será responsable de las siguientes actuaciones:

- a) Garantizar los recursos humanos y materiales necesarios para el óptimo funcionamiento del Programa en el nivel Asistencial.
- b) Garantizar el cumplimiento de los objetivos y estándares de calidad que se definan en el Programa y en los Planes de Gestión correspondientes.
- c) Colaborar en la recopilación de la información necesaria para el seguimiento y evaluación del Programa.
- d) Establecer los cauces de información necesarios con las gerencias de atención primaria y especializada con el fin de garantizar la consecución de los objetivos y desarrollo de las diferentes actividades.

Para el adecuado funcionamiento del Programa, ambas Direcciones Generales llevarán a cabo cuantas reuniones técnicas y organizativas sean necesarias.

Las **Unidades de Consejo Genético en Cáncer (UCGC)**, dependientes de la Dirección General de Asistencia Sanitaria, serán las responsables de las siguientes actividades:

- a) Consejo y asesoramiento genético.
- b) Cumplimentación de la historia específica del Programa.
- c) Registro de casos y familiares en la aplicación informática.
- d) Petición de la prueba analítica, previo consentimiento informado, para la determinación de las mutaciones genéticas implicadas en el cáncer hereditario y realización de la toma de muestra si procede.
- e) Información sobre el resultado de la prueba al médico que la solicita, al caso índice y a los familiares, previa autorización del paciente.
- f) Establecer las pautas de profilaxis y tratamiento.
- g) Aportar la información necesaria que se le requiera para el seguimiento y evaluación del programa.
- h) Apoyo técnico en la elaboración de documentos del programa y actividades de formación.
- i) Proponer líneas de mejora.

Es preciso que el consejo genético y las decisiones posteriores se realicen en un marco interdisciplinar, coordinado y con procedimientos comunes independientemente del profesional que atienda el caso. Esto solamente se puede llevar a cabo en unidades específicas de consejo genético en cáncer (UCGC), que son una consulta den-

tro del Servicio de Oncología Médica, con un equipo multidisciplinar que desarrolla las actividades del consejo genético en cáncer, y en las que participan un oncólogo con formación y experiencia en consejo genético, además de personal de enfermería. Colaborando un psiquiatra consultor y otros profesionales, que facilitan el establecimiento de las medidas preventivas y su seguimiento.

Actualmente existen dos unidades acreditadas de Consejo Genético en Cáncer y que sirven de referencia para toda la Comunidad.



UCGC de Salamanca, en el Servicio de Oncología del Complejo Asistencial de Salamanca, cuyo ámbito de actuación incluye las áreas de salud de: Salamanca, León, Ponferrada, Zamora y Ávila.

UCGC de Burgos, en el Servicio de Oncología Médica del Complejo Asistencial de Burgos, cuyo ámbito de actuación incluye las áreas de salud de: Burgos, Soria, Palencia, Valladolid Este, Valladolid Oeste y Segovia.

En un futuro se podrán acreditar otras Unidades de Consejo Genético en Cáncer, para su funcionamiento dentro del Programa, con las mismas características, siempre que se garantice la coordinación con el resto de Unidades, para que los procedimientos de actuación y consejo sean homogéneos en toda la Comunidad Autónoma.

Los **Laboratorios de Genética Molecular**, mediante un convenio de colaboración con la Consejería de Sanidad, realizan el estudio genético del cáncer hereditario, siendo responsables de las siguientes actividades:

- a) Definir la secuencia analítica de las pruebas.
- b) Realización de la determinación analítica del test genético, de las muestras correspondientes a los casos/familiares atendidos en la UCGC correspondiente.
- c) Emisión y envío del informe de resultados del test a la Unidad de Consejo Genético en Cáncer correspondiente.
- d) Proponer a la Dirección General de Salud Pública y Consumo las líneas de mejora oportunas.

- e) Facilitar los datos de evaluación e información que se requiera relativa al Programa.
- f) Apoyo técnico en la elaboración de documentos del programa y actividades de formación.

Para los estudios moleculares de los afectados y/o familiares, el Programa cuenta con dos laboratorios acreditados: el Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), que es un centro mixto de la Universidad de Valladolid (UVA) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y el Centro de Investigación del Cáncer (C.I.C.) en Salamanca

Estos laboratorios disponen de personal técnico específico, experto en estudios moleculares y los medios técnicos necesarios para el estudio.

Nivel Provincial o de Área

Para el adecuado funcionamiento del Programa, las Secciones de Promoción y Protección de la Salud y las Gerencias de Atención Primaria y de Atención Especializada, actuarán de acuerdo a los criterios generales de coordinación, establecidos.

Las **Secciones de Promoción y Protección de la Salud** de los Servicios Territoriales de Sanidad y Bienestar Social, serán responsables de las siguientes actividades:

- a) Coordinación del Programa a nivel de las Áreas de Salud, en colaboración con las Gerencias de Atención Primaria y de Atención Especializada .
- b) Seguimiento y evaluación del Programa en el Área correspondiente.
- c) Información y difusión del Programa a los profesionales sanitarios implicados.
- d) Análisis de la situación y propuesta de líneas de mejora.

Las **Gerencias de Atención Primaria y de Atención Especializada** de cada Área de Salud serán responsables de las siguientes actividades:

- a) Valorar y solicitar los recursos necesarios para el adecuado desarrollo del Programa.
- b) Organizar y gestionar la derivación a las UCGC.
- c) Facilitar a los profesionales sanitarios implicados. la información necesaria para el buen desarrollo de las diferentes actividades del Programa.
- d) Colaborar con las Secciones de Promoción y Protección de la Salud, en la coordinación, seguimiento y evaluación del Programa.

Es responsabilidad de los **Médicos de Atención Primaria y Especializada**:

- a) Captar y seleccionar las personas de riesgo.
- b) Informar a las personas en riesgo sobre los criterios y funcionamiento del Programa.
- c) Realizar el seguimiento de los casos y familiares.

Es imprescindible la participación de estos profesionales, tanto en la captación como en el proceso de información y seguimiento, de acuerdo a las directrices del Programa, para lo cual es necesaria una formación continuada regular.

Sistema de información

Como cualquier programa organizado, se requiere un sistema de información, que permita el registro de datos y la posterior explotación, para evaluar el proceso y resultados del Programa. Para ello se dispone de una historia específica para cada tipo de tumor, y una aplicación informática (Anexo II y III de la parte general del Programa y Anexo I del apartado específico de cada tumor).

3.- Evaluación

A.- Estructura

Recoge la valoración de los distintos recursos disponibles para la correcta gestión del Programa:

- Recursos materiales: UCGC, Laboratorios
- Recursos humanos: Profesionales sanitarios y no sanitarios de las Unidades de Consejo Genético, Médicos de Atención Primaria, Médicos Especialistas implicados en alguna fase del proceso.

B.- Proceso

1.- Actividad en la UCGC

Distribución según tipo de consulta	
Descripción	Proporción de casos vistos, por tipo de consulta respecto al total de casos vistos en cada UCGC
Cálculo	$\frac{\text{Nº de casos por tipo de consulta}}{\text{Nº de casos vistos en la UCGC}} \times 100$
Observaciones	<i>Se considerará de forma global y por separado la actividad para las 1º consulta, 2ª consulta o consultas sucesivas. Igual para los familiares vistos en cada UCGC</i>

2.- Procedencia de los casos y familiares vistos en la 1ª consulta

Distribución según la procedencia	
Descripción	Proporción de casos procedentes de A. Primaria (AP) y especializada (AE) respecto al total de casos vistos en 1ª consulta en cada UCGC
Cálculo	$\frac{\text{Nº de casos procedentes de AP y AE}}{\text{Nº de casos vistos en 1º consulta en la UCGC}} \times 100$
Observaciones	<i>Unidad de estudio: UCGC * Igual para familiares</i>

3.- Distribución por áreas de los casos y familiares vistos en la 1ª consulta

Distribución por áreas de salud	
Descripción	Proporción de casos procedentes de cada área de salud respecto al total de casos vistos en cada UCGC
Cálculo	$\frac{\text{Nº de casos procedentes de cada área de salud}}{\text{Nº de casos vistos en la 1ª consulta en la UCGC}} \times 100$
Observaciones	<i>Unidad de estudio: UCGC</i> <i>* Igual para familiares</i>

4.- Criterios de acceso de los casos y familiares vistos en la 1ª consulta

a.- Distribución por criterios

Descripción	Proporción de casos vistos en la UCGC según el criterio.
Cálculo	$\frac{\text{Nº de casos por cada criterio}}{\text{Nº de casos vistos en la 1ª consulta UCGC}} \times 100$
Observaciones	<i>Unidad de estudio: UCGC</i> <i>Se considerará el indicador desagregado por áreas de salud o por ámbito de procedencia.</i> <i>* Igual para familiares</i>

b.- Distribución según procedencia

Descripción	Proporción de casos vistos en la UCGC que cumplen criterios y su procedencia
Cálculo	$\frac{\text{Nº de casos que cumplen criterios}}{\text{Nº de casos vistos en la UCGC}} \times 100$
Observaciones	<i>Unidad de estudio: UCGC</i> <i>Se considerará el indicador desagregado por áreas de salud y por procedencia.</i> <i>* Igual para familiares</i>

5.- Casos y familiares que se realizan el test genético

Descripción	Proporción de casos vistos en cada UCGC que se realizan el test genético
Cálculo	$\frac{\text{Nº de casos que se realizan el test genético}}{\text{Nº de casos vistos en la UCGC}} \times 100$
Observaciones	<i>Unidad de estudio: UCGC</i> <i>Se considerará el indicador desagregado por áreas de salud o por ámbito de procedencia.</i> <i>* Igual para familiares</i>

2.- Tiempos

A continuación se reseñan los diferentes plazos en los que tiene lugar todo el proceso, y su representación gráfica.

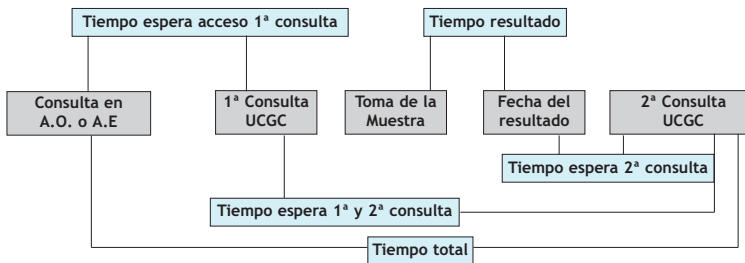
1.- Tiempo de espera para el acceso UCGC Tiempo que transcurre entre la derivación y la fecha en la que tiene lugar la 1ª consulta.

2.- Tiempo de resultado del test genético . Tiempo que transcurre entre la toma de la muestra y la fecha de resultado del análisis.

3.- Tiempo de espera para la segunda consulta. Tiempo entre la fecha del resultado del análisis y la fecha de la 2ª consulta.

4.- Tiempo de espera entre la 1ª y 2ª consulta. Tiempo que transcurre desde que el caso o familiar acude por 1ª vez a la UCGC hasta que conoce sus resultados en una 2ª consulta.

5.- Tiempo total del proceso, Tiempo que transcurre desde que se produce la derivación desde la consulta de A.Primaria o A.Especializada, hasta la entrega de resultados al caso o familiar.



C.- Resultados

1.-Distribución de los resultados del test genético en los casos y familiares estudiados.

Descripción	Proporción de casos de cada uno de los posibles resultados del test, en relación con el total de casos estudiados en el laboratorio.
Cálculo	$\frac{\text{Nº de casos de cada uno de los posibles resultados}}{\text{Nº de casos que se realizan el estudio genético}} \times 100$
Observaciones	<i>Unidad de estudio: UCGC</i> <i>Se considerará el indicador desagregado por áreas de salud o por ámbito de procedencia.</i> <i>* Igual para familiares</i>

2.- Distribución en los genes en los casos y familiares con un resultado positivo

Descripción	Proporción de casos con resultado del test positivo, para cada gen estudiado, en relación con el total de casos con resultado positivo.
Cálculo	$\frac{\text{Nº de casos con un resultado positivo para cada gen}}{\text{Nº de casos con resultado positivo}} \times 100$
Observaciones	<i>Se considerará el indicador para casos y familiares</i>

3.- Incidencia de tumores en el seguimiento

Descripción	Proporción de tumores incidentes en personas con test genético realizado
Cálculo	$\frac{\text{Nº de casos con incidencia de cada tumor}}{\text{Nº de personas con análisis genético}} \times 100$
Observaciones	<i>Se considerará el indicador desagregado por tipo de tumor, Y resultado del análisis.</i>

4.- Aspectos éticos y legales

Marco normativo

Marco internacional. Las declaraciones de la UNESCO de 1998 y 2003. La Declaración Universal sobre el genoma y Derechos Humanos que prohibía la discriminación por razones genéticas y establecía la obligación de proteger la confidencialidad de los datos genéticos asociados a un individuo identificable. La Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos, donde se trata la recogida, tratamiento, utilización y conservación de los datos genéticos y proteómicos humanos.

Marco europeo. Se prohíbe la discriminación por razones genéticas y se establece que el acceso a esta información y su uso (médico o de investigación) precisa siempre el consentimiento del individuo. Se contemplan estas premisas en la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea y, sobre todo, en el Convenio de Oviedo sobre Derechos Humanos y Biomedicina, integrado en el ordenamiento jurídico español en el año 2000. En el año 2004 la Comisión Europea presentó las 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos.

Marco estatal . El asesoramiento genético se contempla dentro del catálogo de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud. Referencias indirectas aparecen también la Ley sobre técnicas de reproducción asistida y en la Ley de utilización de embriones, fetos y tejidos. La Ley de protección de datos da amplia cobertura jurídica a la protección de los datos genéticos identificables. Los derechos a la información y la regulación del proceso de consentimiento informado tienen referencia en la Ley General de Sanidad.

Posteriormente se publicó la ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (BOE de 15-11-2002).

Marco autonómico: la ley 8/2003, de 8 de abril, establece los derechos y deberes de las personas en relación con la salud (BOCYL de 14 de abril de 2003), y en su título II, Art. 10 se hace referencia a la confidencialidad de los datos genéticos.

Los principios de bioética en el consejo genético

Principio de autonomía

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

Principio de no maleficencia

Debe estar presente en el transcurso del asesoramiento genético. Si el asesoramiento genético se hace de forma correcta, se minimiza la posibilidad de que se generen daños como los psicológicos o desequilibrios en las relaciones familiares. En el asesoramiento en cáncer es importante recomendar siempre una evaluación psicológica antes de hacerse la prueba y que sea el paciente quien debe ponderar los riesgos y beneficios. Una evaluación psicológica esmerada o simplemente una dedicación suficiente a las visitas pre-test pueden permitir identificar circunstancias desfavorables a la realización del estudio. Un ejemplo de priorización de este principio es la realización de estudios genéticos en menores de edad. Dichos estudios deben realizarse a partir de la edad en la cual el resultado del estudio permitirá tomar las medidas de prevención indicadas.

Principio de beneficencia

En las relaciones sanitarias, y el asesoramiento genético en cáncer lo es, la idea de qué es el bien o qué es bueno para el individuo una vez que haya recibido una información comprensible y adecuada. En el asesoramiento genético en cáncer, el profesional no debe dejarse llevar por el principio de beneficencia, que tiene que quedar superado al de autonomía y al de no maleficencia. En algunas situaciones clínicas muy concretas la actitud hacia priorizar el principio de beneficencia puede ser necesaria, pero siempre en el marco de un asesoramiento genético adecuado.

Principio de justicia

Una vez aceptado el asesoramiento genético en cáncer como una prestación sanitaria más, (tanto a nivel del Estado español, como también en las recomendaciones de la Comisión Europea), se tiene que intentar que no se produzcan desigualdades sociales y territoriales en el acceso a estos servicios. Dentro del concepto de justicia se pue-

den englobar también aquellas consecuencias que podría tener el acceso de la información genética de un individuo a terceros. Tanto las dos declaraciones de la UNESCO como el Convenio de Oviedo prohíben la discriminación por razones genéticas, tanto en los aspectos sociales, como en los laborales, seguros, etc.

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

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

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

Tanto los profesionales de las UCGC, como de los laboratorios de referencia, conocen estas situaciones, y cuentan con ellas en el proceso de asesoramiento pre y post test, tratando en todo momento de minimizar los posibles conflictos que pueden suceder en el proceso.

En el documento de consentimiento informado se contemplan todos estos aspectos, debiéndose contar con la debida autorización para cada uno de los apartados.

ANEXOS

I. Algoritmo del proceso de estudio genético

II. Aplicación informática

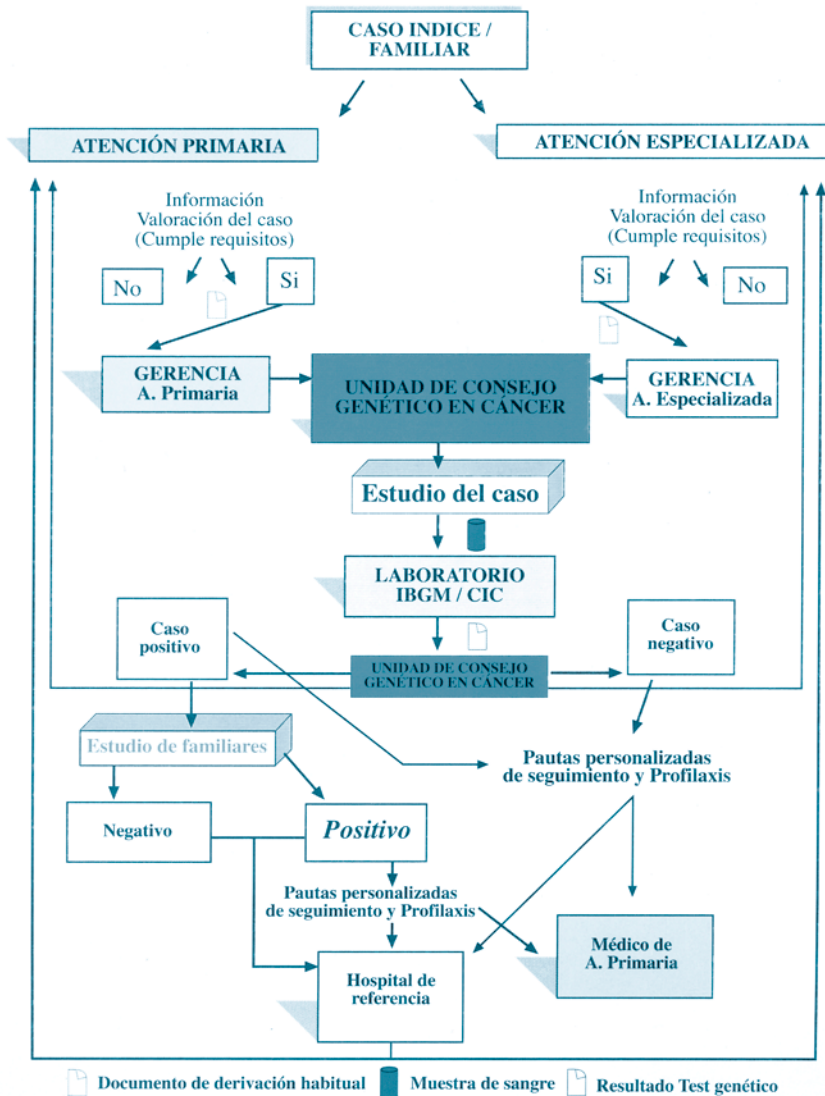
III. Descripción de la historia clínica

IV. Abreviaturas utilizadas en el texto

V. Glosario

ANEXO I. ALGORITMO DEL PROCESO DE ESTUDIO GENÉTICO

PROGRAMA DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER HEREDITARIO



ANEXO II. APLICACIÓN INFORMÁTICA

El Programa dispone de un sistema de información centralizado, para lo cual se ha creado una aplicación informática específica diseñada en Oracle, que garantiza, tanto la gestión del Programa en las consultas de las UCGC, como la obtención de los datos necesarios para efectuar la evaluación del mismo.

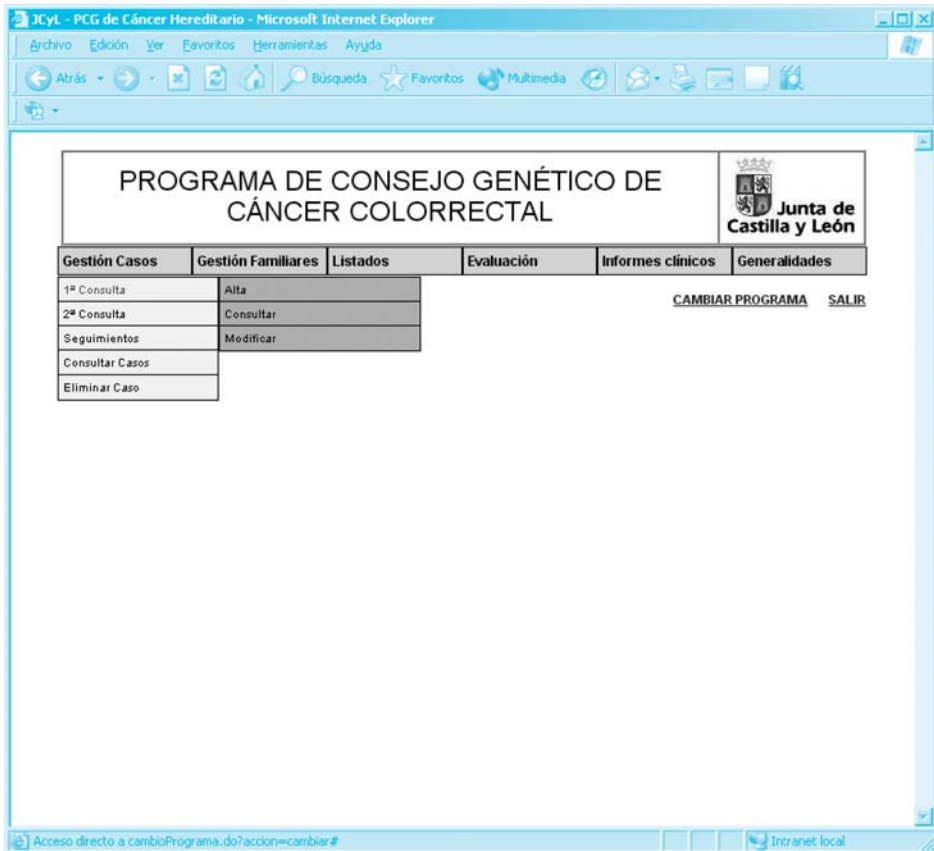
La aplicación dispone de un diseño Web que facilita un entorno compartido para los diferentes usuarios, en función de su perfil de acceso para el que se le ha autorizado que regula los ficheros de datos de carácter personal susceptibles de tratamiento automatizado de la Administración de Castilla y León.

Teniendo en cuenta las características de los datos recogidos en la aplicación, el fichero esta inscrito en la Agencia Española de Protección de datos como fichero de alto nivel. A su vez la Consejería de Sanidad se compromete al cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, para la creación, modificación o supresión de los ficheros de las Administraciones Públicas, en el Decreto 11/2003. BOCyL N° 19. 29 enero de 2003 y posteriormente creando el fichero de datos para el cáncer de mama y ovario o colorrectal, en la Orden SAN/1180/2004, de 12 de julio y Orden SAN/987/2005, 26 de julio respectivamente.

Pantalla de acceso al Programa informático

The screenshot shows a web application interface. At the top, there is a header with the text 'PROGRAMA DE CONSEJO GENÉTICO DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO' in blue, and the logo of the 'Junta de Castilla y León' on the right. Below the header, a blue message reads: 'Bienvenido al Programa de Consejo Genético en el Síndrome Hereditario de Cáncer de Mama y Ovario'. Underneath, it says 'Es necesario que se registre, introduzca su usuario y contraseña:'. A grey box titled 'Pantalla de registro' contains a login form with two input fields: 'Usuario:' and 'Contraseña:'. Below the fields are two buttons: 'Aceptar' and 'Restablecer'. At the bottom of the page, a footer reads 'Junta de Castilla y León | Advertencia legal'.

Pantalla de Menús del Programa informático



Los Menús principales de la aplicación serán los siguientes.

- **Gestión de casos:** Opción para realizar la introducción, consulta o modificación de los datos de los casos atendidos en la UCGC.
- **Gestión de familiares:** Opción para realizar la introducción, consulta o modificación de los datos de los familiares atendidos en la UCGC.
- **Listados:** Menú para crear y editar listados de los casos y/o familiares atendidos
- **Evaluación:** Menú para generar o editar los informes de evaluación.
- **Informes:** Opción para obtener documentos de consentimiento informado o informes.
- **Generalidades:** Menú para mantener la información maestra de la aplicación de mantenimiento de las tablas del Programa.

ANEXO III. DESCRIPCIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA

HISTORIA CLÍNICA

A.- COMPONENTES

Es el documento donde se recoge la información médica y administrativa de cada caso o familiar, que se genera con motivo de la asistencia a la UCGC, y que posteriormente es informatizada.

Comprende 2 historias:

A.- La historia de alta en la consulta en la UCGC, con cinco bloques principales:

- 1°.- Datos de identificación
- 2°.- Información del Centro de procedencia.
- 3°.- Datos de la primera consulta en la UCGC
- 4°.- Resultado del test genético.
- 5°.- Datos de la segunda consulta en la UCGC (entrega de resultados y pautas de prevención a seguir).

B.- Historia del seguimiento, con las sucesivas consultas de seguimiento.

B.- CUMPLIMENTACIÓN

Se cumplimenta una historia independiente para cada caso y cada familiar.

Datos de identificación del caso o familiar que acude a la UCGC:

- ***Identificación de la UCGC:*** Se registra un número de caso, que se compone de un código para cada UCGC, el año de atención en la consulta, y un número único y correlativo de familia y de caso o familiar.
- ***Registro de incidencias especiales:*** se apuntan aquellas situaciones excepcionales, como es cuando el caso ha fallecido, o si es de fuera de la comunidad.
- ***Apellidos y nombre:*** Se seguirán las siguientes normas:
 - Se escribirán con mayúsculas y sin acentos.
 - Los apellidos compuestos se escribirán completos, sin desechar ninguna partícula (DE, DE LA, SAN, etc.), que se colocará delante del apellido.

- En las personas con un sólo apellido y extranjeros se considerará su segundo apellido como un espacio en blanco.
- Los nombres se pondrán completos. No se admiten abreviaturas ni nombres familiares. Sólo se admite la inicial si va seguida de punto, pero procurando siempre conocer el nombre completo.
- Fecha de nacimiento: Formato DD/MM/AAAA.
- Número de identificación: DNI., CIP
- Dirección completa (calle, nº, piso, CP y localidad).
- Teléfono: propio, o de familiar o vecino próximo
- Médico de Atención Primaria: se puede registrar el CIAS, lo que automáticamente informará sobre el nombre del médico, la ZBS, el área.

Antecedentes

- Personales y familiares de cáncer de mama, ovario o CCR: En el caso de que existan antecedentes, se indicará el familiar y la fecha de incidencia.
- Observaciones: Registrar cualquier dato que pueda resultar de interés.

Información del Centro de procedencia

- Fecha de derivación: esta fecha es la que establece el comienzo del proceso, y se registra en formato DD/MM/AAAA.
- Centro de derivación: señalándose si la procedencia es Atención Primaria o Especializada. Y si la derivación se ha hecho desde Atención Especializada, se registra el CIF, lo que automáticamente informará sobre el nombre del médico, el Hospital y el Servicio.
- Criterios para el estudio genético: señalando el requisito por el que se considerado oportuno enviar a un caso y/o familiar a la UCGC

* Todos estos datos deberán constar en el documento de derivación cumplimentado por el médico que envía el caso o el familiar.

Primera consulta en la UCGC

- Fecha de la 1º consulta: esta fecha es la que establece el comienzo del proceso en la UCGC, y de nuevo se registra en formato DD/MM/AAAA.
- Cumplimiento de criterios: se deja constancia del cumplimiento de los criterios, una vez revisada la historia y realizado el árbol genealógico familiar, indicándose en su caso los motivos del incumplimiento.
- Aceptación del test genético: señalándose si acepta realizarse las pruebas para la determinación en los genes predisponentes del cáncer específico, del que se estudia la predisposición hereditaria.
- Fecha de la toma de la muestra de sangre: esta fecha es la que establece el comienzo del proceso en el laboratorio, y de nuevo se registra en formato DD/MM/AAAA.

- Aceptación de conocer el resultado del test genético: señalándose si desea conocer el resultado de las pruebas, y si autoriza la comunicación a sus familiares.

Resultado del test genético

- Fecha del resultado del análisis: esta fecha es la que establece el final del proceso en el laboratorio, y de nuevo se registra en formato DD/MM/AAAA.
- Resultado del test genético: registrándose uno de los cuatro posibles resultados.

Segunda consulta en la UCGC (entrega de resultados).

- Fecha de la 2ª consulta: es la fecha en la que se cita en la UCGC al caso o familiar, para la entrega del resultado del test genético (DD/MM/AAAA).
- Opciones de seguimiento: apuntándose las opciones pautadas, de forma individual, sobre seguimiento y profilaxis.
- Hospital de referencia: indicar el hospital de referencia, donde se llevará a cabo el seguimiento, siguiendo unos protocolos específicos y consensuados con la UCGC.

Consultas de seguimiento en la UCGC

- Fecha de la consulta: es la fecha en la que se cita en la UCGC al caso o familiar, para su seguimiento.
- Opciones de seguimiento: se revisan las opciones pautadas, y su seguimiento, pudiéndose mantener las mismas o determinándose unas nuevas pautas de profilaxis o seguimiento.
- Incidencia de tumores: se registra la aparición de un tumor y su fecha de incidencia.

ANEXO IV. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

ADN. Ácido desoxirribonucleico.

AE. Atención especializada.

AP. Atención primaria.

ARN. Ácido ribonucleico.

BRCA. Breast Cáncer Gene

CCR. Cáncer Colorrectal.

CCHNP. Cáncer Colorrectal Hereditario no Polipósico.

CIC. Centro de Investigación del Cáncer.

CIP. Número de identificación personal en la tarjeta sanitaria.

IBGM. Instituto de Biología y Genética Molecular

IHQ. Inmunohistoquímica

IMS: Inestabilidad de microsatélites.

PAF. Polipomatosis Adenomatosa Familiar.

PCGCCH. Programa de Consejo Genético en Cáncer Colorrectal Hereditario.

PCGCMOH. Programa de Consejo Genético en Cáncer de Mama y Ovario Hereditario.

PCR. Reacción en Cadena Polimerasa.

RM. Resonancia Magnética.

SACYL. Sanidad de Castilla y León.

TSI. Tarjeta sanitaria individual.

UCGC Unidad de Consejo Genético en Cáncer.

ANEXO V. GLOSARIO

ADN o Ácido Desoxirribonucleico: molécula que codifica los genes responsables de la estructura y la función de un organismo y posibilita la transmisión de información genética de una generación a la siguiente. Excepto en los retrovirus que tienen ARN, el ADN codifica la información para la reproducción y funcionamiento de las células y para la replicación de la propia molécula de ADN.

AFFECTADO: individuo que manifiesta síntomas de una enfermedad o patología determinada.

ALTERACIÓN DE LA SECUENCIA: cualquier cambio producido en el ADN o más concretamente en un Gen con respecto a su estado natural; puede no tener repercusión clínica. Ver mutación.

ANÁLISIS GENÉTICO: estudio del ADN para la determinación de mutaciones, que puedan suponer un incremento del riesgo de una enfermedad. Ver test genético.

APC (5q21): proteína citoplásmica que controla la función de los factores de transcripción específicos.

BIOLOGÍA MOLECULAR: parte de la biología que trata de los fenómenos biológicos a nivel molecular. En sentido restringido comprende la interpretación de dichos fenómenos en las proteínas y ácidos nucleicos.

BRCA1: gen en el cromosoma 17 que normalmente ayuda a suprimir el crecimiento celular. Una persona que hereda este gen alterado puede tener un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama y ovario.

BRCA2: gen en el cromosoma 13 que normalmente ayuda a suprimir el crecimiento celular. Una persona que hereda este gen alterado puede tener un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama y ovario.

CASO: es una persona que ha tenido un cáncer.

CONGÉNITO: cualquier característica o enfermedad que está presente al nacimiento. Puede ser o no hereditaria.

CONSANGUINIDAD: circunstancia por la que individuos que descienden de al menos un ancestro común comparten la misma información genética.

CONSEJO GENÉTICO: proceso por el cual se proporciona a los individuos información acerca del riesgo de padecer una patología ligada a la herencia y su proceso de transmisión. Es un proceso de comunicación entre un profesional y aquellas personas con riesgo genético de padecer una enfermedad.

CONSENTIMIENTO INFORMADO: permiso otorgado por escrito por parte del individuo que va a ser sometido a una prueba o procedimiento específicos una vez entendidos los riesgos, beneficios, limitaciones y posibles repercusiones del procedimiento y sus resultados.

CROMOSOMAS: son estructuras celulares, intranucleares, que contienen el material genético (ADN) y proteínas, estando constituido por una serie lineal de unidades funcionales conocidas como genes.

ENFERMEDAD CONGÉNITA: hace referencia a una enfermedad presente desde el nacimiento, aunque no necesariamente hereditaria.

EXONES: secuencias de ADN específicas de genes, que codifican secuencias de aminoácidos en las proteínas. Parte activa del gen con capacidad de transmitir información.

EXPRESIÓN DEL GEN: producto proteico resultado del conjunto de mecanismos que efectúan la decodificación de la información contenida en un gen, procesada mediante transcripción y traducción.

FAMILIARES: son aquellas personas que tiene un familiar con cáncer.

GEN: es una secuencia lineal de nucleótidos de ADN o ARN . Es considerado como la unidad de almacenamiento de información y unidad de herencia al transmitir esa información a la descendencia.

GENES DE REPARACIÓN DEL ADN: son los genes que codifican proteínas responsables de reparar alteraciones producidas en el material genético durante el proceso de replicación. Tienen un papel fundamental en el cáncer, evitando su aparición.

GENES SUPRESORES: su función normal es controlar el ciclo de división celular, evitando el crecimiento excesivo, o el mantenimiento de las características que especifican la localización de las células en un lugar determinado. Cuando sufren alguna alteración o mutación pueden inducir la aparición de cánceres, al dejar de expresarse o producir una proteína no funcional.

GENOMA: conjunto de todos los genes de un organismo, de todo el patrimonio genético almacenado en el conjunto de su ADN o de sus cromosomas.

GENOTIPO: constitución genética de uno o más genes, de un organismo en relación a un rasgo hereditario específico o a un conjunto de ellos.

HEREDITARIO: transmitido de una generación a otra, a través en los genes.

MAPA GENÉTICO: diagrama descriptivo en los genes en cada cromosoma.

MARCADORES GENÉTICOS: determinadas alteraciones en el ADN que permiten predecir un incremento en el riesgo de padecer una enfermedad específica.

MLH1 Y MSH2: confieren riesgo de desarrollo de cáncer de colon no asociado a la formación de pólipos.

MISSENSE MUTATION: también conocida como Mutación de sentido erróneo. Sustitución de un sólo par de bases que da lugar a la traducción de un aminoácido diferente en esa posición.

MODELO MATEMÁTICO DE GAIL: modelo de estimación de probabilidad de que una mujer desarrolle un cáncer de mama.

MUTACIÓN: cualquier cambio en el ADN o en una secuencia de las bases de un gen. Puede ocurrir espontáneamente o por la exposición a agentes nocivos. Puede tener o no expresión, y si se expresa, podría ser patológica o una variante no patológica.

ONCOGENES: son formas mutadas de genes normales, que aumentan la probabilidad de que se desarrolle un cáncer.

PARIENTE DE PRIMER GRADO Cualquier individuo que esté separado por una meiosis de uno de los miembros de su familia (es decir, padre/madre, hermano/a, hijo/a).

PARIENTE DE SEGUNDO GRADO: cualquier individuo que esté separado por dos meiosis de uno de los miembros de su familia. Familiar con el que un individuo comparte la cuarta parte de sus genes (es decir, abuelos, nietos, tíos, y sobrinos).

PCR: procedimiento utilizado para multiplicación de un segmento de material genético para el estudio de la presencia de mutaciones, o rastrear la presencia de material genético, viral o bacteriano, en una muestra biológica.

PENETRANCIA: probabilidad de que una mutación se exprese en los portadores de la misma.

POLIMORFISMO: alteración producida en el ADN que no tiene repercusión o ésta es de significado desconocido. Se puede considerar como una variante de la normalidad.

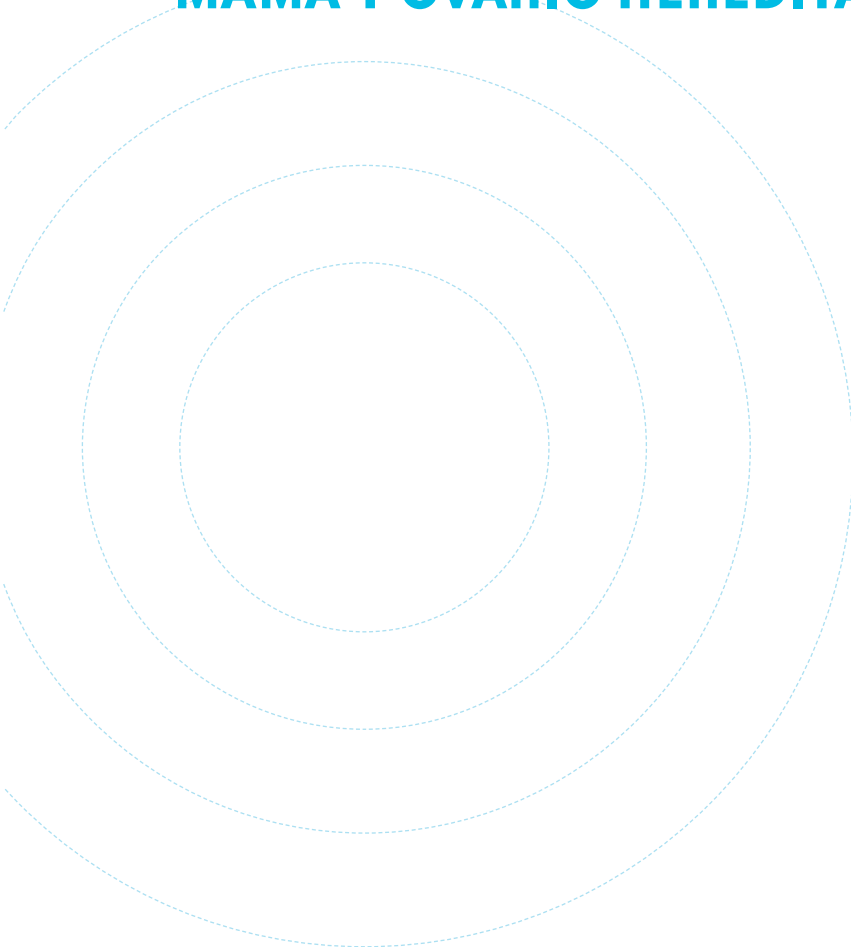
POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR: enfermedad caracterizada por la aparición de numerosos pólipos que crecen, como una protuberancia, en la mucosa, por debajo de la pared del colon y recto, lo que incrementa el riesgo de padecer un cáncer colorrectal.

PORTADOR: individuo que presenta una mutación de un gen recesivo en uno de los dos cromosomas y un alelo normal en el mismo locus del otro cromosoma; se puede referir también a un individuo que presenta un reordenamiento equilibrado en sus cromosomas.

PROBANDO: individuo afectado de una enfermedad a través del cual se identifica una familia con una patología genética. También llamado caso índice.

SPLICING: son mutaciones del sitio de empalme, que ocurren dentro de los genes en las regiones no codificadas (intrones) exactamente al lado de las regiones codificadas (exones). Ellas pueden tener efectos profundos sobre la proteína resultante, los cuales pueden conducir a la enfermedad.

II. CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO





CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer. En Castilla y León la tasa de incidencia estimada es de 60 casos/100.000 mujeres, según los datos disponibles en el Registro de Tumores de Mama y Cervix de la Comunidad. Representa además, la primera causa de muerte tumoral en el sexo femenino, con una tasa de mortalidad en nuestra Comunidad de 32,8 fallecimientos por 100.000 mujeres. El cáncer de ovario ocasionó en nuestra comunidad un total de 113 defunciones en el año 2000, con una tasa de mortalidad de 8.99 por 100.000 mujeres.

Desde el año 1.992 se desarrolla el Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama, programa de base poblacional, que abarca las mujeres del grupo de edad entre 45 y 69 años y que contempla la realización de mamografías bienales.

El Programa de Consejo Genético en Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (PCGCMOH), puesto en marcha el año 2.003 ofrece consejo y asesoramiento a pacientes y familiares de alto riesgo. Contempla la valoración del riesgo de sufrir cáncer, el estudio genético en los genes BRCA1 y BRCA2 cuando está indicado, apoyo psicológico y recomendaciones de prevención y diagnóstico precoz a los portadores de mutaciones.

A.- Selección de familias candidatas a realizar el estudio genético.

Estimación de riesgo

El cáncer de mama hereditario representa un 5-10% de todos los casos de cáncer de mama y se debe sospechar en un individuo con historia familiar de cáncer de mama o de cáncer de mama y ovario con características de herencia autonómica dominante. Otros aspectos clínicos, además de la historia familiar, son: una edad precoz de comienzo, una incidencia aumentada de enfermedad bilateral o multifocal y, ocasionalmente, la existencia de cáncer de mama masculino. También puede haber mayor incidencia de otros tumores asociados como, próstata, colon, endometrio y sarcomas.

Como se menciona en el apartado general, la estimación del riesgo se basa inicialmente en los antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario, por lo que se debe elaborar una historia personal y familiar cuidadosa y detallada en función de la cual se decidirá la derivación a la Unidad de Consejo Genético.

Durante el proceso de asesoramiento genético hay que diferenciar entre la estimación del riesgo de desarrollar cáncer de mama y la estimación del riesgo de ser portador de una mutación genética en los genes de alta penetrancia BRCA1 y BRCA2. Para ambas estimaciones se dispone de criterios clínicos y de diferentes modelos matemáticos que pueden respaldar la decisión de realizar un estudio genético.

Según series anglosajonas el riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama y/o ovario hasta los 70 años en portadores de mutación, es muy elevado, estimándose un riesgo de cáncer de mama de hasta 65% para portadores de mutación en BRCA1 y 45% para BRCA2 y un riesgo de cáncer de ovario del 39% para portadores de mutación en BRCA1 y 11% para BRCA2. Igualmente la presencia del BRCA1 se asocia con una mayor predisposición de a padecer un segundo cáncer de mama y de ovario, con una probabilidad del 40-60%.

Criterios de Inclusión

UNICO CASO
A.- cáncer de mama bilateral, 2 primarios ipsilaterales/ mama y ovario en el mismo individuo.
B.- cáncer de mama u ovario diagnosticado antes de los 40 años.
C.- cáncer de mama en el varón.
DOS CASOS
D.- 2 cánceres de mama, uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años, (familiares de 1º grado)
E.- cáncer de mama antes de los 50 y ovario en la misma familia (1º y 2º grado)
F.- 2 casos de cáncer de ovario a cualquier edad (1º y 2º grado)
TRES CASOS
G.- 3 o más casos de cáncer de mama (2 en 1º grado) y/o ovario (1º y 2º grado), diagnosticados a cualquier edad.
OTROS CASOS
(Consultar con la CGC.)

Estos criterios suponen un alto a moderado riesgo de padecer un cáncer de mama en los familiares de 1º o 2º grado, por lo que deberían ser vistos en la UCGC donde se les aconsejarán las medidas profilácticas a seguir.

Además de las consideraciones generales descritas en el apartado general, es necesario señalar, que en estos casos el estudio genético en menores de 18 años, se considera impropio por la imposibilidad de emprender medidas de diagnóstico precoz y de profilaxis hasta una edad más avanzada. Este estudio se recomienda a partir de 25 años.

B.- Test Diagnóstico genético molecular

BRCA1 y BRCA2 son los genes conocidos más importantes en la susceptibilidad al cáncer de mama en familias y mujeres de alto riesgo y el diagnóstico definitivo de cáncer de mama y ovario hereditario, se establece cuando se detectan mutaciones predisponentes en el gen BRCA1 (cromosoma 17q21) o en el gen BRCA2 (cromosoma 13q12) usando tests de genética molecular.

Ambos genes presentan una heterogeneidad alélica enorme. La base de datos Internacional Breast Cancer Information Core (BIC) ha recogido más de 1000 mutaciones diferentes de cada gen, el 60% de las cuales se han detectado una sola vez.

Las mutaciones aparecen distribuidas a lo largo de la secuencia de los dos genes y son de tipos diversos. La gran mayoría consisten en pequeñas deleciones e inserciones que causan la terminación prematura de la síntesis proteica, pero también aparecen frecuentemente sustituciones en nucleótidos que causan cambios de aminoácidos en la proteína resultante y se han descrito alteraciones de grandes áreas de la secuencia. Adicionalmente se conocen múltiples polimorfismos correspondientes a las variaciones genéticas poblacionales.

Cuando una familia cumple criterios de estudio de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en línea germinal, es importante seleccionar el **mejor candidato a estudiar**. Basados en los modelos de Shattuck-Eidens y Couch para la selección del probando idóneo para estudio genético, se elegirá a la paciente:

- Diagnosticada de cáncer.
- En caso de haber varios miembros afectos vivos daremos preferencia a:
 - la paciente diagnosticada de cáncer de ovario.
 - la paciente diagnosticada a edad más precoz.
 - la paciente diagnosticada de cáncer de mama bilateral.
 - el varón diagnosticado de cáncer de mama.

Como excepción se considerara la realización de estudio genético en individuos sanos, previa visita en una unidad de consejo genético, si todos los familiares afectos han fallecido, no se puede contactar con ellos o éstos eligen no realizar el estudio genético y el resultado de dicho estudio condicione la decisión de manejo de la paciente, por ejemplo la realización de cirugía profiláctica.

Frecuencia de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2

Existen diversos estudios de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en otros países y en familias españolas. El porcentaje más alto de mutaciones aparece en familias con ≥ 3 CM y CO, oscilando entre el 50-70%, según el número de afectados. La proporción de mutaciones es menor en familias con solo CM, a pesar de que aumenta con el número de casos (10% y 17% en familias con 2 o ≥ 3 CM, respectivamente). Un alto porcentaje de familias con CM masculino presentan mutaciones en *BRCA2* (59%).

El porcentaje de mutaciones en mujeres jóvenes con cáncer de mama sin antecedentes, es inferior al 10% en diversos estudios hechos en otros países y existen pocos datos

en población española, aunque coinciden con estos resultados. Hoy por hoy se desconoce la frecuencia de grandes reordenamientos de *BRCA1* y *BCRA2* en población española.

Se ha de tener en cuenta que en estos estudios no se consideran las variantes de significado incierto, algunas de las cuales pueden tener carácter patológico.

Existen evidencias de la **relación entre genotipo y fenotipo**. Las mutaciones en 5' de *BRCA1* (región N-terminal de la proteína) parecen más asociadas a un incremento del riesgo de cáncer de ovario que las del extremo 3' (región C-terminal). En *BRCA2* existe una región central de la proteína que parece asociarse a una mayor proporción de cáncer de ovario respecto a cáncer de mama, comparada con otras zonas del gen. No obstante, no todos los estudios confirman estas asociaciones.

Análisis molecular

Teniendo en cuenta la participación tanto de *BRCA1* como de *BRCA2* en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, el análisis molecular ha de comprender necesariamente el estudio de los dos genes, cubriendo la totalidad de la secuencia traducible del gen (exones) y las zonas intrónicas flanqueantes.

Las técnicas específicas se describieron en el apartado de Técnicas de Laboratorio. Hay que hacer énfasis en que ninguna de las técnicas disponibles en la actualidad asegura la detección del 100% de las mutaciones (Ford et al. 1998).

Para facilitar la detección y aumentar su rapidez, es recomendable iniciar el estudio molecular de los dos genes por aquellos fragmentos en los que se hayan descrito mutaciones recurrentes o una mayor riqueza de alteraciones, así como estudiar inicialmente el gen *BRCA2* en familias con casos de cáncer de mama masculino. En caso de no encontrar ninguna alteración en los fragmentos iniciales se ha de proseguir con el análisis del resto de las secuencias de los dos genes.

Interpretación de los resultados

La interpretación de los resultados se basa, en buena parte, en un informe de laboratorio que cumple unos estándares de calidad.

Las alteraciones que causan la terminación prematura de la síntesis proteica, normalmente pequeñas delaciones o inserciones, o alteraciones en la eliminación de intrones (“splicing”), se pueden interpretar como asociadas a riesgo y causantes del síndrome familiar.

Las alteraciones consistentes en sustituciones de nucleótidos, que pueden causar el cambio de un aminoácido en la proteína, o cambios intrónicos, tienen un significado biológico incierto y se comunican como “variantes no clasificadas”, sin un riesgo asociado claro. No pueden interpretarse como patogénicas sin haberse reunido datos suplementarios (co-segregación con la enfermedad en familias de alto riesgo, ausencia en población control, localización en zonas funcionales de la proteína, estudios funcionales, etc.).

Los polimorfismos o variaciones genéticas poblacionales no tienen significado patológico, por el momento.

Pronóstico del cáncer de mama y ovario hereditario asociado a mutaciones en BRCA:

Cáncer de mama. La mayoría de los estudios no han encontrado diferencias significativas en supervivencia entre los individuos con mutaciones BRCA1/BRCA2 y los controles, sin embargo, existen estudios conflictivos tanto de mejor pronóstico, como de peor pronóstico.

Cáncer de ovario. El pronóstico del cáncer de ovario asociado a BRCA es incierto, pero los estudios más recientes sugieren que probablemente no sea mejor que el de los tumores de ovario en mujeres sin mutaciones.

C.- Manejo clínico del paciente y familiares. Consejo Genético.

Las recomendaciones sobre medidas de prevención y seguimiento, se hacen en función de la estimación del riesgo basándonos en la historia familiar y personal y en los resultados del test genético. Para obtener el riesgo estimado se utilizan modelos matemáticos que nos dan la probabilidad del suceso, como son los modelos de Gail y (Gail, Claus, BRCAPRO) procedentes de estudios en la población general y en familias con casos de cáncer.

A continuación se presentan las diferencias entre estos dos modelos de Gail y Claus para la estimación de riesgo de padecer un cáncer de mama, en lo que se refiere a la población de la que parten, la consideración de los familiares de primer grado y la inclusión de otras variables de interés.

	Gail	Claus
Población	2.852 casos edad: mayor de 35 años. cribado anual	4.730 casos edad:20-30 años cribado no rutinario
Factores	Edad incidencia	Edad incidencia
Otros factores	Edad de la menarquia, edad del primer parto etc.	
Historia familiar	Familiares de 1 ^{er} grado	Familiares de 1 ^o y 2 ^o grado

Los resultados se comunicarán personalmente al paciente, dejándole tiempo suficiente para que pueda reflexionar sobre la información recibida.

En individuos que tienen **mutaciones predisponentes** en BRCA1/BRCA2 se han sugerido varias estrategias para reducir el riesgo de cáncer. Entre éstas se encuentran medidas de vigilancia mediante cribado o screening, y medidas de profilaxis (mastectomía profiláctica, ooforectomía profiláctica, quimioprevención). La eficacia de la mayoría de estas intervenciones no ha sido bien establecida por estudios aleatorizados o estu-

dios casos-control en mujeres de alto riesgo. Por este motivo, las recomendaciones sobre medidas de cribado y de profilaxis se hacen fundamentalmente en base a la opinión de expertos y a la experiencia de cada centro.

Las posibles opciones incluyen:

Vigilancia

Las mujeres con alteraciones en los genes BRCA tienen que realizar periódicamente una vigilancia para el **cáncer de mama**. Esto significa la realización de **mamografía y/o RMN (resonancia magnética nuclear) anual, exploraciones mamarias por parte del médico a intervalos frecuentes (6 meses) y autoexploraciones mamarias mensuales**. Dada la situación de riesgo superior a la población general, estos casos serán seguidos fuera del Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama, realizándose en el hospital de referencia estas revisiones mamográficas. Tanto la mamografía como las exploraciones clínicas mamarias deberán comenzar a los 25-35 años, incluso antes (18 años) las autoexploraciones mamarias y con un intervalo anual entre las exploraciones, dado el alto porcentaje de cánceres de intervalo que presentan estos casos con una mutación predisponente cuando se adopta un intervalo de 2 años. Dadas las dificultades implícitas de la mamografía, que no es capaz de detectar todos los tumores en estadios precoces, especialmente en mujeres jóvenes, se recomienda contar con el radiólogo en el momento de la prueba, así como disponer de otras opciones diagnósticas como la ecografía y/o la RMN realizada anualmente seis meses después de la mamografía anual y/o mamografías más frecuentes.

La vigilancia para el **cáncer de ovario** es más difícil y las técnicas actuales no siempre detectan el tumor en estadios precoces. Recomendamos la **ecografía ovárica dos veces al año, exploración pélvica y la determinación sérica del antígeno CA125**. No está clara la edad en que se debe comenzar a realizar una ecografía ovárica; sin embargo, recomendamos comenzar a la edad de 35 años. Sabemos que el mayor riesgo para desarrollar cáncer de ovario en mujeres con mutaciones de BRCA es en la mitad y en el final de la década de los 40, aunque este riesgo permanece a lo largo de la vida.

En **varones** con alteraciones en los genes BRCA el riesgo de desarrollar cáncer de mama está en un 6% para BCRA2 y es menor para BCRA1, por ello sólo se recomienda advertir al paciente y a su médico que debe estar atento ante cualquier síntoma. En estos casos existe también un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de próstata, por ello se recomienda la vigilancia comenzando entre los 40 y 50 años de edad.

A su vez se recomienda el uso de colonoscopia para la vigilancia del cáncer de colon cada 3 ó 5 años comenzando a una edad de 40-50 años.

Quimioprevención

Otra opción es participar en un **ensayo de quimioprevención**. Existen ensayos clínicos que utilizan fármacos para prevenir o retrasar el desarrollo del cáncer. Tamoxifeno, raloxifeno y otros nuevos fármacos pueden prevenir el cáncer de mama. Aunque el tamoxifeno ha mostrado una disminución en el riesgo de cáncer de mama en mujeres con historia familiar de la enfermedad, no está claro si es efectivo en la prevención de

cáncer de mama entre las mujeres con mutaciones en BRCA1 y BRCA2. Otros estudios sugieren que los **anticonceptivos orales** pueden reducir el riesgo de cáncer de ovario hereditario, aunque no se excluye un posible incremento del riesgo de cáncer de mama.

Cirugía profiláctica

Una tercera opción es realizar una cirugía para retirar el órgano de riesgo antes de que aparezca el cáncer. La **mastectomía bilateral profiláctica** en mujeres con riesgo genético, es capaz de reducir entre un 90-95% el riesgo de cáncer de mama, siendo conveniente plantear la reconstrucción inmediata por motivos psicológicos.

Las mujeres también tienen la opción de someterse a una **salpingooforectomía**. Esta medida también parece disminuir el riesgo de cáncer de mama en un 50% en mujeres portadoras de mutación, por lo que es una medida que tiene un gran impacto sobre la incidencia de este tumor.

Lo que sí sabemos es que en raros casos incluso con estas cirugías no se previenen tumores de mama, ovario o peritoneo. Por esta razón, en el seguimiento tras la extirpación de los ovarios, se sigue realizando la determinación del antígeno CA125 debido al riesgo de carcinomatosis peritoneal (4%).

Estudios recientes muestran que cuanto más precoz es la ooforectomía profiláctica, mayor es la protección frente al cáncer de ovario y al cáncer de mama. En algunos de los ovarios extirpados se han observado tumores en estadios precoces, que resultaron indetectables por la ecografía a la que se habían sometido previamente a la ooforectomía profiláctica, lo que pone de manifiesto las limitaciones de la vigilancia en el cáncer de ovario.

ANEXOS

VI. Historia clínica

VII. Documento de información para los familiares

VIII. Modelo de consentimiento informado

ANEXO VI. HISTORIA CLÍNICA DEL CASO Y FAMILIAR DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO



PROGRAMA DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER HEREDITARIO DE MAMA Y OVARIO

Caso especial: Fallecido Fuera de la Comunidad Improcedente No visto

HISTORIA DE CASO

DATOS DE IDENTIFICACIÓN CASO

SACYL (S/N) Sexo (H/M) UCGC AÑO N.º CASO FAMILIA CASO

Nombre..... Apellidos.....

Fecha de Nacimiento D.N.I..... C.I.P.....

Dirección: Calle o Plaza..... N.º..... Piso.....

Provincia:..... Área Salud..... Z.B.S.....

Localidad..... Médico de A. Primaria..... CIAS.....

Teléfono 1 Teléfono 2 C. Postal

ANTECEDENTE DE CÁNCER

Antecedente personal de Cáncer de Mama (S/N) Fecha: Fecha:

Antecedente personal de Cáncer de Ovario (S/N) Fecha: Fecha:

Otros tumores asociados..... Fecha: Fecha:

CENTRO DE PROCEDENCIA

A. Primaria Médico A. Especializada:.....

A. Especializada Hospital.....

Servicio.....

Fecha de derivación

REQUISITOS PARA EL ESTUDIO GENÉTICO FAMILIAR

Único Caso

A.- Mama bilateral / 2 primarios ipsilaterales / mama y ovario en la misma persona. B.- Mama u ovario menor de 40 años C.- Mama en varón

Dos Casos (Fam. 1.º grado) D.- Dos casos de cáncer de mama, uno de ellos antes de los 50 años E.- Mama antes de los 50 y Ovario en la misma familia (1.º y 2.º grado) F.- Dos casos con cáncer de ovario a cualquier edad (1.º y 2.º grado)

Tres casos (Fam. 1.º grado) G.- Tres o más casos de C. de mama (2 en 1.º grado) y/u ovario(1.º y 2.º grado) **Otros casos** H.- Consultar con la U.C.G.C.

1.ª CONSULTA EN LA UCGC

Cumple requisitos (S/N) Fecha de 1ª consulta

Acepta realizarse las pruebas (S/N) No cumple requisitos (motivo).....

Acepta conocer el resultado (S/N) Fecha de muestra de sangre

LABORATORIO DE IBGM/CIC

Negativo concluyente Fecha de Resultado de los análisis

Negativo no concluyente **Positivo** BRCA 1

Mutación sig. clin. incierto BRCA 2

Otros

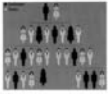
2.ª CONSULTA EN LA UCGC

Seguimiento	INDICACIONES	Fecha de 2ª consulta Profilaxis
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Hospital de referencia para el seguimiento

Ejemplar para el laboratorio

1.ª y 2.ª Consulta U.C.G.C.



PROGRAMA DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER HEREDITARIO DE MAMA Y OVARIO

Caso especial: Fuera de la Comunidad Improcedente

HISTORIA DE FAMILIAR

DATOS DE IDENTIFICACIÓN FAMILIAR

N.º FAMILIAR

SACYL (S/N) Sexo (H/M) UCGC AÑO FAMILIA FAMILIAR

Nombre..... Apellidos.....

Fecha de Nacimiento D.N.I..... C.I.P.....

Dirección: Calle o PlazaN.º.....Piso.....

Provincia:.....Área Salud..... Z.B.S.....

Localidad..... Médico de A. Primaria..... CIAS.....

Teléfono 1 Teléfono 2 C. Postal

CENTRO DE PROCEDENCIA

Fecha de derivación

A. Primaria Médico A. Especializada:

A. Especializada Hospital.....

Servicio.....

1.ª CONSULTA EN LA UCGC

Fecha de 1ª consulta

Cumple requisitos (S/N) No cumple requisitos (motivo).....

Acepta realizarse las pruebas (S/N)

Acepta conocer el resultado (S/N) Fecha de muestra de sangre

LABORATORIO DE IBGM/CIC

Fecha de Resultado de los análisis

Negativo concluyente Positivo BRCA 1

Negativo no concluyente BRCA 2

Mutación sig. clín. incierto Otros

2.ª CONSULTA EN LA UCGC

Fecha de 2ª consulta

INDICACIONES

Seguimientos	Profilaxis
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hospital de referencia para el seguimiento

Ejemplar para el laboratorio

ANEXO VII. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA CASOS Y FAMILIARES

La aparición de determinados tipos de cáncer (mama, ovario, colon o recto) en miembros de una misma familia puede tener una causa hereditaria que puede ser estudiada en los programas de consejo genético.

¿Qué es un cáncer Hereditario?

En la mayoría de los casos el cáncer no es heredado y aparece de forma “espontánea”, a veces favorecido por la exposición a determinados factores considerados de riesgo.

No obstante, en ocasiones se observa la aparición de casos de cáncer en varios miembros de una familia y en sucesivas generaciones, con determinadas características como el de aparecer a edades mas tempranas de lo habitual y localizados en determinados órganos. Esto puede ser debido a la herencia de un gen que les confiere a estas personas un mayor riesgo de padecer este tipo de cáncer y esto ocurre aproximadamente en un 2 a 5 % del total de tumores malignos.

El hallazgo de sujetos con una predisposición genética hereditaria al cáncer permite establecer una medida de riesgo de que en el futuro puedan desarrollarlo y aplicar medidas profilácticas y de diagnóstico precoz que permitan disminuir su incidencia o establecer precozmente el tratamiento adecuado

¿Qué son los genes?

Los **genes** son subunidades de ADN que están presentes en todas nuestras células y que tienen toda la información para hacer que éstas funcionen de una forma adecuada.

Cada gen tiene las instrucciones específicas para que se forme, usualmente, una determinada proteína. Los genes determinan nuestra apariencia, el color de nuestros ojos, pero también controlan el funcionamiento de cada una de las **células** o grupos de células en nuestro cuerpo (por ejemplo, las células mamarias u ováricas).

Cada persona hereda **dos copias** de cada uno de sus genes, una proviene de la madre y la otra del padre. Se tienen que alterar las dos copias de un gen para que aparezca el cáncer.

¿Por qué la alteración de algunos genes aumenta el riesgo de cáncer?

Las instrucciones en cada gen son como un código. Algunas veces este código puede ser diferente al de un gen normal: a esto se le llama **mutación**.

Por ejemplo, si el código en un gen normal es 1-2-3-4-5 una pequeña alteración en este código, tipo 1-2-4-3-5 nos daría lugar a un **gen mutado** que daría instrucciones diferentes a la célula y se produciría una alteración de su funcionamiento.

Una mujer que hereda una mutación en BRCA1 ó BRCA2 **no siempre** desarrolla un cáncer, pero: su riesgo de tener **cáncer de mama** a lo largo de su vida es de aproximadamente un 60-80% y el riesgo de **cáncer de ovario** de hasta un 20-40%.

¿Cómo puede una mujer saber si tiene cáncer de mama y ovario hereditario ó si tiene una mutación en un gen de predisposición?

Se puede hacer un estudio para ver si una persona ha heredado una **mutación** en BRCA1, BRCA2 ú otros genes.

Este estudio, en las mujeres que no tienen ni han tenido el cáncer, sólo es posible si se encuentra que **algún familiar de primer o segundo grado** que ha tenido cáncer de mama o cáncer de ovario, tiene una mutación en alguno de estos genes.

¿Qué es un diagnóstico genético?

Si una mujer ha tenido cáncer de mama y/u ovario y por la historia familiar o por la edad muy temprana de aparición se sospecha que puede tener un gen mutado, se puede realizar un **diagnóstico genético estudiando su ADN en una muestra de sangre**, para ver si tiene una mutación en los genes BRCA1, BRCA2 ú otros.

Si se encuentra una mutación en estos genes, se puede estudiar a otros miembros de la **familia** (primer o segundo grado) para ver si han heredado o no, la misma mutación.

¿Qué pasos se siguen para hacer un diagnóstico genético?

El médico de Atención Primaria o de Atención Especializada, realizará una primera valoración para determinar en cada caso y en cada familia, si se cumplen los criterios de riesgo y se aconseja su envío a la Consulta de Consejo Genético.

En la Consulta de Consejo Genético, se recogerán todos los datos clínicos y la historia familiar. Se valorará y se informará del riesgo de cáncer hereditario y de la conveniencia de realizar un estudio.

El procedimiento que se sigue para el estudio genético es el siguiente:

- Firma del consentimiento informado
- Toma de una muestra de sangre de 10ml
- Envío de la muestra al laboratorio para el estudio completo en los genes de predisposición
- Cita en la Consulta de Consejo Genético, para la explicación, comunicación y entrega del informe de resultados
- Estudio de otros familiares cuando el resultado es positivo
- Información sobre las opciones de seguimiento y prevención disponibles

¿Qué significa un resultado positivo?

- Significa que sí se ha encontrado una mutación en los genes BRCA1, BRCA2 ú otros

- Confirma que el cáncer de mama y ovario es hereditario y probablemente debido a una mutación heredada de alguno de los padres
- Si ya ha tenido cáncer de mama, puede tener mayor riesgo de un cáncer contralateral (en la otra mama)
- Si tiene hijos, cada uno de ellos tiene una probabilidad del 50% de haber heredado el gen mutado

¿Qué significa un resultado negativo?

- Significa que no se ha encontrado una mutación en los genes BRCA1, BRCA2 ú otros estudiados
- Esto no nos da una respuesta definitiva acerca de si su cáncer de mama es o no hereditario por lo que:
 - 1- En familias de alto riesgo (con varios afectados y/o a edades tempranas), otros miembros de la familia podrían tener un mayor riesgo que el de la población general, de desarrollar un cáncer de mama y/o ovario
 - 2- La muestra de sangre se estudiará otra vez, cuando se desarrollen nuevas técnicas o se descubran nuevos genes
 - 3- Por el momento, no se puede ofrecer un Diagnóstico Genético a otros familiares

¿Qué se puede hacer si existe un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama y ovario?

- En las **UNIDADES DE CONSEJO GENÉTICO** se proporciona **información** a individuos y familias sobre la naturaleza, herencia e implicaciones de los desórdenes genéticos, así como de las medidas de seguimiento y profilaxis disponibles, con el fin de ayudarles a tomar **decisiones personales y médicas**.
- Hay que enfatizar que las recomendaciones son realizadas suponiendo un presunto **beneficio clínico** en cuanto a reducción del riesgo de cáncer y que pueden modificarse con el avance de los **conocimientos científicos**.
- Si necesita consultar alguna duda, acuda a su médico de Atención Primaria o Especialista de referencia.

ANEXO VIII. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO GENÉTICO: CÁNCER DE MAMA Y OVARIO

NOMBRE

DNI N° HISTORIA

MÉDICO QUE INFORMA

He recibido información de forma verbal y escrita sobre el **cáncer de mama y ovario hereditario**.

De acuerdo a esta información he entendido que:

- 1) Se me va a extraer una muestra de sangre para realizar un estudio genético.
- 2) El objeto de dicho estudio es analizar los genes BRCA1 y BRCA2 que están implicados en el cáncer de mama y ovario hereditario, así como otros genes de predisposición.
- 3) El hecho de no encontrar mutaciones en los genes estudiados no excluye que yo pueda ser susceptible de padecer la enfermedad.
- 4) Debido a la complejidad de estos genes, los resultados pueden demorarse 6 meses.
- 5) Se me informará de los resultados del estudio a mí y/o a las personas por mí autorizadas
- 6) Conocido el resultado del estudio, se me informará sobre el riesgo existente y sobre las alternativas de prevención disponibles en la actualidad.
- 7) Se guardará la confidencialidad de los resultados del estudio, pudiéndose utilizar los datos de forma anónima para estudios epidemiológicos.
- 8) Si es mi decisión, puedo ejercer el derecho de anular el consentimiento y/o decidir no saber el resultado, así como solicitar que se destruyan las muestras extraídas.

Leído el documento CONSIENTO que se me extraiga una muestra de sangre para realizar el Estudio Genético en los genes BRCA1 y BRCA2 y otros genes de predisposición.

En..... a.....de.....de.....

Firma paciente

Firma médico

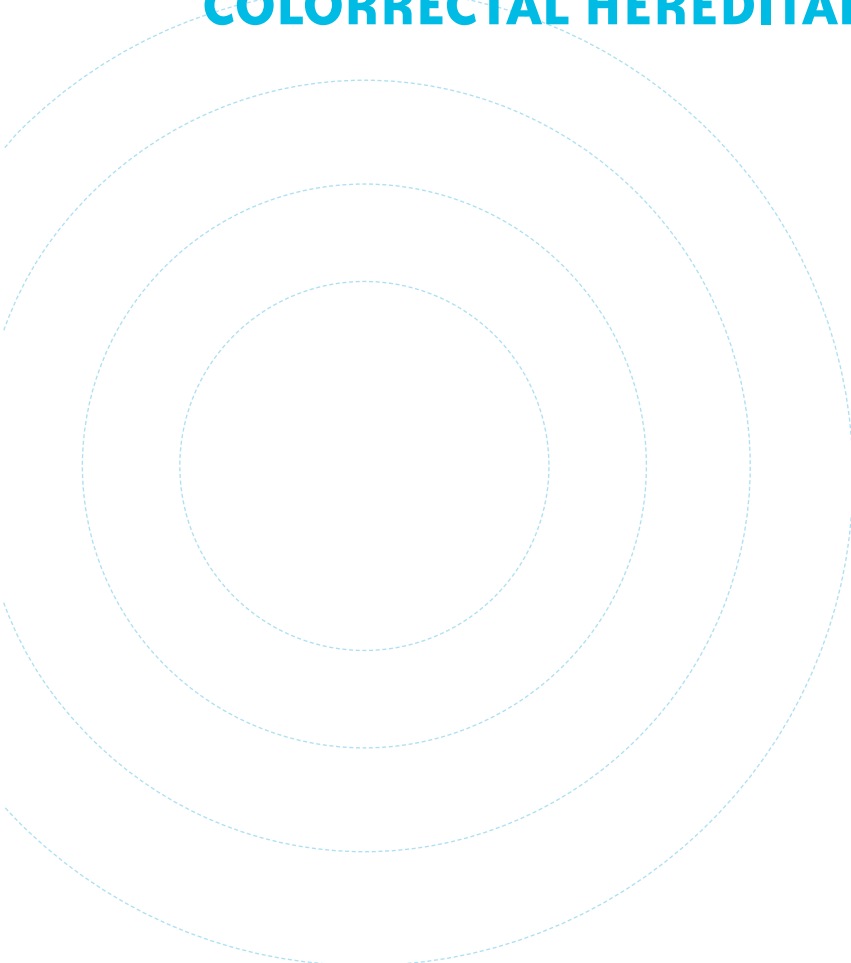
Autorizo para que las personas abajo indicadas, puedan ser informadas de los resultados:

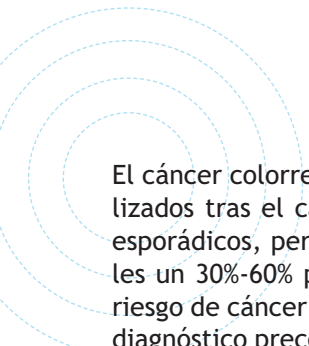
Nombre TF

Nombre TF

Autorizo para que se informe al médico que me remite: SI NO

III. CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO





El cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por cáncer en los países industrializados tras el cáncer de pulmón. La mayoría de los casos de cáncer colorrectal son esporádicos, pero un 15% tienen un componente hereditario o familiar, entre los cuales un 30%-60% presenta claros criterios de herencia. Poder identificar a sujetos con riesgo de cáncer colorrectal por causa hereditaria, permite aplicar en ellos medidas de diagnóstico precoz para aumentar la supervivencia y medidas de prevención para reducir la incidencia de esta neoplasia.

La predisposición genética hereditaria al cáncer colorrectal incluye dos síndromes bien definidos: la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y el Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (CCHNP).

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

La poliposis adenomatosa familiar se transmite de forma autosómica dominante y está causada por mutaciones en las células germinales. Afecta por igual a ambos sexos. En un tercio de los casos se origina por mutación espontánea del gen APC, sin historia familiar previa de poliposis adenomatosa familiar. Clínicamente se caracteriza por la aparición en individuos jóvenes de cientos de pólipos adenomatosos a lo largo de colon y recto que evolucionarán invariablemente a la transformación maligna antes de los 45 años de edad, si no se adoptan medidas de diagnóstico precoz o de prevención. Se considera que el 1% de los cánceres colorrectales se debe a este síndrome, el cual se ha asociado a un mayor riesgo de padecer cáncer de tiroides, glándula adrenal, vía biliar o páncreas. El gen APC (adenomatous polyposis coli), localizado en el cromosoma 5q21, es el responsable de la PAF. El test genético para la detección de mutaciones en APC puede identificar a los familiares portadores con alto riesgo para cáncer colorrectal, sobre quienes se aplicarían las medidas de diagnóstico precoz (colonoscopia) y de prevención (colectomía o proctocolectomía).

El síndrome de Gardner es una variante de la poliposis adenomatosa familiar (PAF) que se caracteriza por presentar múltiples manifestaciones extracolónicas: adenomas y adenocarcinomas en el intestino delgado y ampolla de Vater, tumores desmoides, quistes sebáceos, osteomas, alteraciones dentarias, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina y hepatoblastoma.

El síndrome de Turcot se considera otra variante de la PAF, aunque según su genotipo se puede clasificar en dos grupos: el primero lo constituyen los pacientes con PAF asociado a tumores cerebrales (meduloblastoma, astrocitoma y glioblastoma); estos pacientes tienen mutaciones en la línea germinal del gen APC. El segundo grupo, des-

crita en 1959 por Turcot, son pacientes con historia familiar de tumores cerebrales y presencia de adenomas en el colon (entre 5 y 10); estos individuos pueden presentar alteraciones genéticas no relacionadas con el gen APC, como en los genes reparadores del ADN.

El síndrome de Olfield asocia pólipos colónicos con múltiples quistes sebáceos.

La Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada se caracteriza por la presencia de un número menor de pólipos (<100), aparición más tardía (tercera o cuarta década), y una localización más proximal (predominio en colon derecho o ascendente).

La Poliposis Adenomatosa Familiar sobre todo su forma atenuada puede cursar con manifestaciones extracolónicas. Su frecuencia de aparición es heterogénea y variable, incluso dentro de una misma familia. En el tracto digestivo superior las principales manifestaciones son los pólipos de las glándulas fúndicas del estómago, y los adenomas del intestino delgado y de la ampolla de Vater. Los pólipos gástricos pueden aparecer en un 50% de los individuos con PAF y su carácter es benigno. En el intestino delgado, los adenomas se localizan sobretodo en la segunda y tercera porción duodenal (50-90% individuos). Hay que prestar especial atención a los adenomas periampulares (>50% individuos), tanto por su riesgo de desencadenar una pancreatitis como de el riesgo de malignizar. Otras manifestaciones son los osteomas (especialmente en mandíbula y cráneo), los dientes supernumerarios, los quistes epidérmicos y fibromas, la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (generalmente múltiple o bilateral), las masas adrenales (adenomas adrenocorticales), y los tumores desmoides. Se localizan con frecuencia en el abdomen o en la pared abdominal y suelen ser recidivantes. Otras manifestaciones malignas son el carcinoma papilar de tiroides (riesgo 2%), el hepatoblastoma en la infancia (aproximadamente 1.6%), el meduloblastoma (<1%), el carcinoma duodenal o periampular (4-12%), el adenocarcinoma gástrico (0.5%) y el adenocarcinoma pancreático (2%).

CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP)

El CCHNP es el segundo síndrome de susceptibilidad genéticamente determinada para cáncer colorrectal. Su herencia es autosómica dominante. Se caracteriza por la agregación familiar de un espectro de tumores que aparecen a una edad precoz. El síndrome es el resultado de deficiencias en los genes reparadores del ADN (mismatch repair genes - genes MMR -) (hMSH2, hMLH1, PMS1, PMS2 y hMSH6). El 80% de los individuos portadores de una mutación en estos genes desarrollará un cáncer colorrectal a lo largo de su vida (edad media de aparición 45 a.). El CCHNP constituye el 2% -5% de todos los casos de cáncer colorrectal.

El seguimiento ha demostrado la reducción del riesgo de cáncer colorrectal, y puede ser beneficioso en el diagnóstico precoz del cáncer endometrial. Además, en este síndrome hay que prestar atención a la aparición de tumores relacionados (ovario, uréteres, gástrico), aunque la eficacia de las medidas de diagnóstico precoz para estas neoplasias no haya sido demostrada.

El estudio genético en el CCHNP es complicado, debido a que hay varios genes implicados en la aparición del síndrome. Por ello, en ocasiones, se puede hacer un cribado inicial mediante el estudio de inestabilidad microsatélite (IMS) o de inmunohistoquímica (IHQ) sobre la pieza tumoral, ‘que nos indique si es preciso continuar con el test genético en sangre y en qué gen realizarlo.

A.- Selección de familias candidatas a realizar el estudio genético.

El primer paso para la selección de familias candidatas a realizar el estudio es la realización de una buena anamnesis dirigida, con el fin de determinar antecedentes que puedan sugerir mayor probabilidad de encontrarnos ante casos de cáncer hereditario.

Con el fin de conseguir la mejor efectividad y eficiencia de las pruebas genéticas, debemos ser cuidadosos en la elección de los sujetos susceptibles de entrar en estudio, utilizando criterios consensuados para toda la comunidad, basándonos en la evidencia científica y el conocimiento actual. El cumplimiento escrupuloso de esta norma garantiza la equidad en el acceso al programa independientemente del área de procedencia.

Criterios de inclusión

Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)

El estudio genético del gen APC, está indicado en los sujetos con riesgo elevado de Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), debido a la historia familiar o por presentar múltiples pólipos (> 100) en un individuo, independientemente de su historia familiar.

CCR no polipósico (CCHNP)

En un intento de homogeneizar las claves para el diagnóstico de este síndrome, en 1991 el International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (QCG-CCHNP) estableció los “Criterios de Ámsterdam” para definir las familias con CCHNP. En 1999, el mismo grupo propuso los “Criterios de Ámsterdam II”, menos restrictivos para no excluir familias con otros tumores relacionados con el síndrome, así como la inclusión de familias con pocos miembros en la unidad familiar

Los criterios de BETHESDA nacen con el deseo de incluir aquellos familiares de un caso de cáncer colorrectal y que no cumpliendo los requisitos de Ámsterdam, podrían beneficiarse de la realización de los test de genética molecular. Sus criterios son menos restrictivos en general y se considera incluido un único caso de cáncer diagnosticado antes de los 45 años.

El Anexo XII incluye los criterios de Ámsterdam y Bethesda, en los que se basan los criterios de selección incluidos en el Programa que se describen en la siguiente tabla:

Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF):

- A. Persona con antecedentes familiares de Polipomatosis Adenomatosa.
- B. Presencia de más de 100 pólipos en la misma persona, independientemente de su historia familiar.

Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (CCHNP) o S. Lynch. (*):

- C. Existencia de 3 familiares con cáncer colorrectal.
- D. Existencia de 3 familiares con tumores asociados al CCHNP.
- E. Un cáncer colorrectal en un paciente menor de 50 años.
- F. Dos casos de cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico, o de otros tumores asociados al cáncer colorrectal.
- G. Un caso de cáncer colorrectal y un familiar de primer grado con un tumor asociado al CCHNP, uno de ellos antes de los 50 años.
- H. Un cáncer de endometrio antes de los 45 años.
- I. Un cáncer de colon derecho, con formas histológicas poco diferenciadas (sólido/cribiforme), antes de los 45 años.
- J. Pacientes con adenomas colorrectales antes de los 45 años.

* Deben estar afectadas al menos 2 generaciones sucesivas.

Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos.

Uno de los familiares diagnosticado antes de los 50 años.

Exclusión de PAF.

A ser posible confirmación histológica de los tumores.

B.- Test de diagnóstico genético molecular

Poliposis Adenomatosa Familiar (P.A.F.)

Gen APC (adenomatous polyposis coli).

Se localiza en el brazo largo del cromosoma 5. Codifica una proteína de 2843 aminoácidos. Se expresa en todos los tejidos aunque sólo su ausencia en el epitelio del colon causa aparición de cánceres. Está relacionada con las uniones adherentes entre células. También interviene la e-cadherina y las cateninas que se asocian al citoesqueleto. La proteína APC tiene dominios de unión a la B-catenina, dominio de oligomerización y dominio de unión a microtúbulos.

El estudio genético del gen APC está indicado en individuos con riesgo aumentado de PAF debido a la historia familiar o tras identificar múltiples (>100) pólipos en un individuo, independientemente de su historia familiar.

CCR no polipósico

1. Estudio de IMS: RER (replication error)

Los genes MMR más importantes en cuanto a susceptibilidad hereditaria para cáncer colorrectal son: hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2. En la mayoría (90%) de los individuos con mutaciones germinales en alguno de estos genes, se encuentra en el tumor

lo que denominamos “inestabilidad microsatélite” (IMS), o lo que es lo mismo, la expansión o contracción de secuencias repetitivas del ADN. Esta inestabilidad se produce por la incapacidad del sistema de reparación para corregir los errores durante la replicación del ADN. En el estudio de IMS (RER) hay que tener en cuenta que no todas las mutaciones en genes MMR provocan IMS (10%), y que la existencia de IMS no implica la presencia segura de una mutación germinal en genes MMR (un 15% de los tumores esporádicos también presenta IMS).

Los 5 marcadores más informativos sobre la presencia de IMS son: BAT 25, BAT 26, D5S346, D2S123, D17S250.

2. Estudio de inmunohistoquímica (IHQ)

El estudio de IHQ en el bloque tumoral conservado en parafina es de utilidad contradictoria por los posibles falsos positivos y falsos negativos a los que puede dar lugar y por los problemas técnicos de interpretación de los anticuerpos que se utilizan. Sin embargo, la colaboración de un patólogo experto en estas determinaciones puede aumentar la rentabilidad de los estudios de IHQ.

En este análisis se utilizan anticuerpos contra las proteínas codificadas por los genes MMR (Ac antiMLH1, antiMSH2, antiMSH6 - este último de utilización aún no generalizada-). La falta de tinción de la muestra tumoral por parte de alguno de los anticuerpos, indicaría la ausencia de la proteína contra la que va dirigido, que sería debida a una mutación en el gen que la codifica.

3. Detección de mutaciones en línea germinal

La detección de mutaciones en línea germinal se realiza principalmente en los genes MLH1 y MSH2, que abarcan el 60% de los casos de CCHNP. El resto de los casos se explicaría por alteraciones en otros genes MMR, aconsejándose el estudio de MSH6 en determinadas situaciones. Las técnicas más comúnmente empleadas y de mayor sensibilidad son: secuenciación directa o el uso previo de tecnologías de cribado molecular con una alta capacidad de detección: HA-CAE (heteroduplex análisis-capillary array electrophoresis), DHPLC (denaturing high performance liquid chromatography), o similares, según la experiencia del centro. En todos los casos las alteraciones detectadas deben confirmarse por secuenciación, considerada como técnica definitiva para la caracterización de las mutaciones puntuales.

Actualmente se recomienda utilizar siempre MLPA (multiplex ligation and PCR amplification) para detectar grandes reordenamientos que pueden llegar a tener una frecuencia muy alta.

Estrategia para el estudio molecular en el CCHNP

El beneficio médico de los tests genéticos en el CCHNP se presume, por cuanto nos permitirán seleccionar a aquellos familiares portadores de mutación que estarán en riesgo de padecer cáncer, sobre los que habría que aplicar medidas de seguimiento y prevención con impacto para reducir morbilidad e incidencia tumoral.

Sin embargo, para que este beneficio sea real y exista una relación coste-eficacia favorable dentro de un programa poblacional, debe establecerse un plan adecuado para la

realización del test genético que nos permita una correcta selección del probando y de la técnica de estudio molecular a aplicar.

La literatura científica establece una “estrategia mixta” como la más eficiente para el diagnóstico genético molecular del CCHNP, que consistiría en la realización de estudio IMS (RER) en la muestra patológica de los tumores, y en los sujetos RER positivos se progresaría a la determinación de mutaciones en MLH1 y MSH2 en línea germinal.

Esta estrategia no sería eficaz en aquellas escasas mutaciones en genes MMR (10%) que no provocan IMS. Dentro de un programa poblacional no resulta admisible dejar de detectar mutaciones con alta probabilidad de existencia. Así pues, en el grupo seleccionado de familias con criterios de *Ámsterdam*, se debe realizar siempre el estudio específico de mutaciones en línea germinal, con el objetivo de localizar a los miembros realmente en riesgo. En las familias con menor probabilidad de tener una mutación (criterios de *Bethesda*), un resultado RER negativo podría aceptarse como definitivo, o como mucho, confirmarlo mediante la negatividad del estudio de IHQ. Debido a la gran variabilidad entre las familias con criterios de *Bethesda*, queda patente la necesidad de desarrollar modelos estadísticos que estimen la probabilidad de existencia de mutación y que permitan precisar si se continúa el test en sangre periférica a pesar de un resultado RER-o IHQ-. Es decir, en algunas pocas familias con criterios de *Bethesda*, un análisis RER- podría ser también ineficaz si lo asumimos como definitivo (falso negativo).

Además, la efectividad del estudio RER se pierde a menudo cuando hay que extraer el ADN de muestras parafinadas del tumor, debido a la frecuente desnaturalización del material genético. Si a esto añadimos el precio no desdeñable de los kits para los marcadores de IMS, las dificultades en obtener la muestra patológica y la laboriosidad de todo el proceso, la relación costeefectividad no resulta tan favorable.

Por lo tanto, al menos en nuestro medio, la estrategia de estudio genético más racional contemplaría:

1. Para los pacientes con criterios de *Ámsterdam*:

Estudio de mutaciones en línea germinal mediante secuenciación en los genes MLH1 y MSH2.

Si se dispone de un patólogo experimentado, puede iniciarse el estudio por la IHQ en pieza tumoral (Ac antiMLH1, antiMSH2 y antiMSH6 si se dispone de él), con el fin de detectar el gen donde probablemente se encuentre la alteración y por el cual habría que comenzar el test genético. Un análisis IHQ negativo, no eximiría de progresar al estudio de secuenciación genética.

Si no se encuentra mutación en MLH1 ni en MSH2, es recomendable secuenciar el gen MSH6. Si tampoco se encuentra mutación en MSH6, podría valorarse un estudio de IMS, continuando con el estudio de otros genes si RER +, dando por finalizado el estudio en línea germinal si RER .

Si se encuentra mutación patogénica en algún gen MMR, proseguir con el estudio de dicha mutación en familiares de primer grado.

2. Para los pacientes con criterios de Bethesda:

Estudio de mutaciones en línea germinal mediante secuenciación en los genes MLH1 y MSH2.

Si se dispone de un patólogo avezado, deberá comenzarse por el estudio de IHQ. Con IHQ - podría darse por finalizado el análisis molecular (ante la ausencia de modelos matemáticos predictivos de mutación). Si IHQ+, ésta nos marcará el gen por el que iniciar el test genético.

Si no se encuentra mutación en MLH1 ni en MSH2, podría darse por finalizado el análisis molecular.

Si se encuentra mutación patogénica en algún gen MMR, proseguir con el estudio de dicha mutación en familiares de primer grado.

C.- Manejo clínico del paciente y familiares. Consejo genético.

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

1. Individuos en situación de riesgo en los que no ha sido posible conocer si son portadores o no de mutación en el gen APC

- Sigmoidoscopia flexible. Se iniciará entre los 10-12 años y se repetirá anualmente hasta los 25 años. Si las sigmoidoscopias son negativas podrán espaciarse pasando a ser bienales hasta los 35 años y posteriormente, cada tres años hasta los 50 años. Si en algún momento se detecta algún pólipo se realizará una colonoscopia total y el seguimiento y tratamiento pasará a ser el de un afecto.
- Evaluación clínica anual que incluye palpación tiroidea.
- Estudio de fondo de ojo basal.
- En niños, puede considerarse la determinación sérica de α -fetoproteína anual y una palpación y ecografía abdominal cada 6-12 meses hasta los 6 años para descartar el hepatoblastoma.

2. Individuos asintomáticos portadores de una alteración patogénica en el gen APC, con un resultado del test genético positivo:

- Sigmoidoscopia flexible anual comenzando a los 10-12 años. En el momento que se identifiquen pólipos adenomatosos se realizarán colonoscopias cada 6-12 meses hasta el momento de la cirugía. La afectación colónica de la PAF debe tratarse mediante colectomía profiláctica. El momento de su realización y el tipo de cirugía son controvertidos. En general se acepta que la colectomía puede realizarse con seguridad una vez transcurrida la pubertad y sólo debe de hacerse antes en los casos en que el tamaño y la histología de los pólipos lo aconsejen.
- En algunos casos especiales puede intentarse el tratamiento con Sulindac o Celecoxib para reducir el número de pólipos, aunque el tratamiento no sustituye el cribado.

- Endoscopia digestiva alta basal para valoración gástrica, duodenal y ampullar repitiéndola cada 2-3 años. Si se identifican pólipos en duodeno o ampolla hay que researlos y realizar la endoscopia. entonces anualmente.
- Estudio de fondo de ojo basal.
- Evaluación clínica anual que incluye palpación tiroidea.

3. Pacientes afectados de PAF sometidos ya a colectomía con anastomosis ileo-rectal o reservorio.

- Rectoscopia cada 6 meses.
- Endoscopia digestiva alta para valoración gástrica, duodenal y ampullar repitiéndola cada 23 años.
- Evaluación clínica anual que incluye palpación tiroidea.
- Ante la sospecha de tumores desmoides, se aconseja su estudio mediante TAC para valoración terapéutica.

CCR NO POLIPÓSICO

1. Familias con criterios de Ámsterdam y test genético verdadero positivo.

En aquellas familias que cumplen criterios de Ámsterdam y se ha encontrado la mutación patogénica responsable de la predisposición a cáncer, se establecerán las siguientes recomendaciones sólo en aquellos familiares portadores de la mutación:

Medidas de seguimiento:

- Realización de colonoscopia anual a partir de los 2025 a. de edad.
- Realización de ecografía ovárica y uterina transvaginal anual a partir de los 2535 a. de edad
- Si existen casos de tumores urológicos en la familia, realización de citología y analítica de orina anual hasta los 35 a. y posteriormente bienal.

Medidas de prevención:

- Si el individuo desarrolla un cáncer de colon, se tratará mediante colectomía total con anastomosis ileorectal y rectoscopia anual
- Si el individuo desarrolla adenomas de colon se puede discutir esta misma medida profiláctica.
- En mujeres en estado de menopausia se puede discutir la realización de histerectomía total con doble anexectomía (HT+DA).

Nota: Si un familiar sano de primer grado de un sujeto portador no desea realizarse el test genético, deberá realizar las medidas de seguimiento que se enuncian en el apartado siguiente.

2. Familias con criterios de Ámsterdam y test genético no informativo.

En una familia con criterios de Ámsterdam para CCHNP, se dice que el test genético no es informativo cuando no se encuentra una mutación en genes MMR, o cuando dicha

mutación es una variante no clasificada de significado incierto (y no hay criterios para pensar en su patogenicidad), o cuando no hay posibilidad de hacer el test genético por cualquier motivo. El manejo clínico de estas familias será como sigue:

- Recomendaciones para los familiares que han desarrollado algún tumor relacionado con el síndrome de CCHNP:

Se pueden aconsejar las mismas medidas de seguimiento y prevención enunciadas en el punto 1, para aquellas familias que cumplen criterios de Ámsterdam y se ha encontrado la mutación patogénica responsable de la predisposición a cáncer.

- Recomendaciones para los familiares sanos de primer grado de pacientes que han tenido algún tumor relacionado con el CCHNP: Sólo se aconsejarán medidas de seguimiento (no existe indicación de medidas de prevención ante la imposibilidad de saber si realmente portan mutación):

- A partir de los 20-25 a. (ó 5-10 a. antes del diagnóstico familiar más joven), colonoscopia bienal hasta los 40 a. y posteriormente con periodicidad anual,
- Ecografía ovárica y uterina transvaginal anual a partir de los 25-35 a. de edad
- Si existen casos familiares de tumores en vías urinarias, realización de citología y analítica de orina anual

ANEXOS

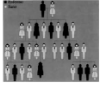
IX. Historia clínica

X. Documento de información para los familiares

XI. Modelos de consentimiento informado

XII. Criterios de Ámsterdam y Bethesda

ANEXO IX. HISTORIA CLÍNICA DEL CASO DE CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO



PROGRAMA DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER COLORRECTAL

Caso especial: Fallecido Fuera de la Comunidad Improcedente No visto

HISTORIA DE CASO

DATOS DE IDENTIFICACIÓN CASO

SACYL (S/N) Sexo (H/M) UCGC AÑO FAMILIA N.º CASO CASO

Nombre..... Apellidos.....

Fecha de Nacimiento D.N.I..... C.I.P.....

Dirección: Calle o Plaza..... N.º..... Piso.....

Provincia:..... Área Salud..... Z.B.S.....

Localidad..... Médico de A. Primaria..... CIAS.....

Teléfono 1 Teléfono 2 C. Postal

ANTECEDENTE DE CÁNCER

Antecedente personal de Cáncer Colorrectal (S/N) Fecha: Fecha:

Antecedente personal de Cáncer Endometrial (S/N) Fecha: Fecha:

Antecedente personal de Poliposis Adenomatosa (S/N) Fecha: Fecha:

Otros tumores asociados..... Fecha: Fecha:

CENTRO DE PROCEDENCIA

Fecha de derivación

A. Primaria Médico A. Especializada:.....

A. Especializada Hospital.....

Servicio.....

REQUISITOS PARA EL ESTUDIO GENÉTICO FAMILIAR

Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)

A.- Antecedentes familiares PAF B.- Más de 100 pólipos misma persona

Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (CCHNP) o S. Lynch

C.- 3 Familiares con CCR D.- 3 familiares con tumores asociados al CCHNP E.- CCR menos 50 años

F.- 2 casos CCR sincrónico o metacrónico G.- Caso CCR y familiar 1.º grado con tumor CCHNP, uno antes 50 años H.- Cáncer endometrio antes 45 años

I.- Cáncer colon derecho antes de los 45 años J.- Adenomas colorrectales antes 45 años Otros casos Familias con otros casos de cáncer colorrectal, consultar con la U.C.G.C.

1.ª CONSULTA EN LA UCGC

Cumple requisitos (S/N) Fecha de 1ª consulta

Acepta realizarse las pruebas (S/N) No cumple requisitos (motivo).....

Acepta conocer el resultado (S/N) Fecha de muestra de sangre

LABORATORIO DE IBGM/CIC

Negativo concluyente Positivo Fecha de Resultado de los análisis/...../.....

Negativo no concluyente APC MSH6 Otros.....

Mutación sig. clin. incierto MLH1 PMS2

MSH2 PMS1

2.ª CONSULTA EN LA UCGC

Seguimiento **INDICACIONES** Fecha de 2ª consulta

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hospital de referencia para el seguimiento

1.ª y 2.ª Consulta U.C.G.C.

Ejemplar para el laboratorio

ANEXO X. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA CASOS Y FAMILIARES

La aparición de determinados tipos de cáncer (mama, ovario, colon o recto) en miembros de una misma familia puede tener una causa hereditaria que puede ser estudiada en los programas de consejo genético.

¿Qué es un cáncer hereditario?

En la mayoría de los casos el cáncer no es heredado y aparece de forma “espontánea”, a veces favorecido por la exposición a determinados factores considerados de riesgo.

No obstante, en ocasiones se observa la aparición de casos de cáncer en varios miembros de una familia y en sucesivas generaciones, con determinadas características como el de aparecer a edades más tempranas de lo habitual y localizados en determinados órganos. Esto puede ser debido a la herencia de un gen que les confiere a estas personas un mayor riesgo de padecer este tipo de cáncer y esto ocurre aproximadamente en un 2 a 5 % del total de tumores malignos.

El hallazgo de sujetos con una predisposición genética hereditaria al cáncer permite establecer una medida de riesgo de que en el futuro puedan desarrollarlo y aplicar medidas profilácticas y de diagnóstico precoz que permitan disminuir su incidencia o establecer precozmente el tratamiento adecuado.

¿Qué son los genes?

Los **genes** son subunidades de ADN que están presentes en todas nuestras células y que tienen toda la información para hacer que éstas funcionen de una forma adecuada. Cada gen tiene las **instrucciones específicas** para que se forme una determinada proteína.

Los genes determinan nuestra apariencia, pero también controlan el funcionamiento de cada una de las **células** o grupos de células en nuestro cuerpo (por ejemplo, del colon, mamas, gástricas...).

Cada persona hereda **dos copias** de cada uno de sus genes, una proviene de la madre y la otra del padre.

¿Por qué la alteración de algunos genes aumenta el riesgo de cáncer?

Las instrucciones en cada gen son como un código. Algunas veces este código puede ser diferente al de un gen normal: a esto se le llama **mutación**.

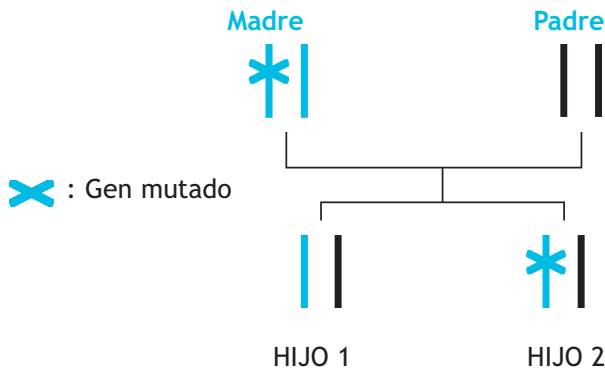
Por ejemplo, si el código en un gen normal es 1-2-3-4-5 una pequeña alteración en este código, tipo 1-2-4-3-5 nos daría lugar a un **gen mutado** que daría instrucciones diferentes a la célula y se produciría una alteración de su funcionamiento.

Si este gen mutado es uno de los que controla el crecimiento de algún tipo de células del colon o de otros órganos, podría originar el desarrollo de un **cáncer**. Se tienen que alterar las **dos copias** de un gen para que ocurra el cáncer, y si hemos heredado una copia ya mutada, es **más fácil** que se altere la otra y el cáncer se desarrolle.

¿Cómo se puede heredar un gen mutado?

Si uno de los padres (la madre o el padre) tiene un gen mutado, éste puede pasar a sus hijos. Cada hijo tiene una posibilidad del 50% de heredar el gen normal y una posibilidad del 50% de heredar el gen mutado.

Por ejemplo:



- * Hereda el gen normal de la madre y del padre. No ha heredado el gen mutado de la madre
- * Su riesgo de CÁNCER de mama no está aumentado. Tiene el mismo riesgo que la población general.
- * No transmiten a sus descendientes el gen mutado

- * Hereda el gen normal del padre y el gen mutado de la madre.
- * El riesgo de padecer cáncer de mama está aumentado sobre el de la población general.
- * Puede transmitir el gen mutado a sus descendientes.

¿Quién tiene mayor riesgo de tener cáncer colorrectal hereditario?

- En general, se puede decir que son las mujeres en cuyas familias se han detectado **varios casos** de cáncer de colon y en algunos de ellos la **edad de aparición** está por debajo de los 50 años.
- El médico, teniendo en cuenta la historia familiar y la edad de aparición del cáncer, -valorará si se aconseja hacer un estudio de **Diagnóstico Genético**.

Es necesario hacer el árbol genético , con los familiares de primer y segundo grado:

- 1.-Familiares de primer grado: Padre, madre, hermano/a, hijo/a.
- 2.-Familiares de segundo grado: Abuelos, tíos, nietos o sobrinos en la misma línea materna o paterna.

¿Cómo puede una persona saber si tiene cáncer colorrectal hereditario ó si tiene una mutación en un gen de predisposición?

Se puede hacer un estudio para ver si una persona ha heredado una **mutación** en los genes específicos para este tumor.

Este estudio, en las personas que no tienen ni han tenido el cáncer, sólo es posible si se encuentra que **algún familiar de primer o segundo grado** que si ha tenido cáncer de este tipo.

¿Qué es un diagnóstico genético?

Es un estudio para ver si una persona ha heredado una mutación en un gen. Para ello se necesita la extracción de una muestra de sangre.

Este estudio, en un sujeto sano, que no tiene ni ha tenido por el momento el cáncer, sólo es aconsejable si se encuentra que algún familiar de primer grado que ha tenido el cáncer, presenta una mutación en algún gen.

¿Qué genes aumentan el riesgo de cáncer de colon hereditario?

Los dos genes que sabemos que son más importantes en cáncer de colon, son los genes APC, MLH1, MLH2, MSH2 y MSH6. Hay otros genes que se están estudiando y se descubrirán nuevos genes de predisposición.

Una persona que hereda una mutación en estos genes **no siempre** desarrolla un cáncer, pero: su riesgo de tener este **cáncer** a largo de su vida es de aproximadamente un 60-80%.

¿Qué casos pueden ser vistos en las UCGC?

A través del médico de Atención Primaria o el especialista se enviarán a la Unidad de consejo Genético en cáncer correspondiente, aquellos casos y familiares con un cáncer de mama, ovario, colon o recto que cumplan los requisitos.

¿Qué pasos se siguen para hacer un diagnóstico genético?

El médico de Atención Primaria o Especialista, realizará una primera valoración para determinar en cada caso y en cada familia, si se cumplen los criterios de riesgo y se aconseja su envío a la Consulta de Consejo Genético.

En la Consulta de Consejo Genético, se recogerán todos los datos clínicos y la historia familiar. Se valorará y se informará del riesgo de cáncer hereditario y de la conveniencia de realizar un estudio.

El procedimiento que se sigue para el estudio genético es el siguiente:

- Firma del consentimiento informado
- Toma de una muestra de sangre de 10ml
- Envío de la muestra al laboratorio para el estudio en los genes de predisposición

- Cita en la Consulta de Consejo Genético, para explicación y comunicación del resultado.
- Estudio de otros familiares cuando el resultado es positivo
- Información sobre las Opciones de seguimiento y profilaxis disponibles

¿Qué significa un resultado positivo?

- Significa que sí se ha encontrado una mutación en los genes BRCA1, BRCA2 u otros
- Confirma que el cáncer de mama y ovario es hereditario y probablemente debido a una mutación heredada de alguno de los padres
- Si ya ha tenido cáncer de mama, puede tener mayor riesgo de un cáncer contralateral (en la otra mama)
- Si tiene hijos, cada uno de ellos tiene una probabilidad del 50% de haber heredado el gen mutado

¿Qué significa un resultado negativo?

- Significa que no se ha encontrado una mutación en los genes BRCA1, BRCA2 u otros estudiados
- Esto no nos da una respuesta definitiva acerca de si su cáncer de mama es o no hereditario por lo que:
 - 1- En familias de alto riesgo (con varios afectados y/o a edades tempranas), otros miembros de la familia podrían tener un mayor riesgo que el de la población general, de desarrollar un cáncer de mama y/o ovario
 - 2- La muestra de sangre se estudiará otra vez, cuando se desarrollen nuevas técnicas o se descubran nuevos genes
 - 3- Por el momento, no se puede ofrecer un Diagnóstico Genético a otros familiares

¿Qué se puede hacer si existe un riesgo elevado de desarrollar cáncer hereditario?

En las UNIDADES DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER se proporciona información a individuos y familias sobre la naturaleza, herencia e implicaciones de los desórdenes genéticos, así como de las medidas de seguimiento y profilaxis disponibles, con el fin de ayudarles a tomar decisiones personales y médicas.

- **Las recomendaciones son realizadas suponiendo un presunto beneficio clínico en cuanto a reducción del riesgo de cáncer y que pueden modificarse con el avance de los conocimientos científicos.**

* Si necesita consultar alguna duda, acuda a su médico de Atención Primaria o Especialista de referencia.

ANEXO XI. MODELOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

1.- CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO GENÉTICO: CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSICO

NOMBRE

DNI N° HISTORIA

MÉDICO QUE INFORMA

He recibido información de forma verbal y escrita sobre el **cáncer colorrectal hereditario no polipósico**.

De acuerdo a esta información he entendido que:

- 1) Se me va a extraer una muestra de sangre para realizar un estudio genético.
- 2) El objeto de dicho estudio es analizar los genes MLH1, MSH2 y MSH6 que están implicado en el cáncer colorrectal hereditario no polipósico, así como otros posibles genes de predisposición.
- 3) El hecho de no encontrar mutaciones en los genes estudiados no excluye que yo pueda ser susceptible de padecer la enfermedad.
- 4) Debido a la complejidad de estos genes, los resultados pueden demorarse 6 meses.
- 5) Se me informará de los resultados del estudio a mí y/o a las personas por mí autorizadas
- 6) Conocido el resultado del estudio, se me informará sobre el riesgo existente y sobre las alternativas de prevención disponibles en la actualidad.
- 7) Se guardará la confidencialidad de los resultados del estudio, pudiéndose utilizar los datos de forma anónima para estudios epidemiológicos.
- 8) Si es mi decisión, puedo ejercer el derecho de anular el consentimiento y/o decidir no saber el resultado, así como solicitar que se destruyan las muestras extraídas.

Leído el documento CONSIENTO que se me extraiga una muestra de sangre para realizar el Estudio Genético en los genes MLH1, MSH2 y MSH6 y otros genes de predisposición.

En.....a.....de.....de.....

Firma paciente

Firma médico

Autorizo para que las personas abajo indicadas, puedan ser informadas de los resultados:

Nombre TF

Nombre TF

Autorizo para que se informe al médico que me remite: SI NO

2.- CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO GENÉTICO: CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO POLIPÓSICO

NOMBRE

DNI N° HISTORIA

MÉDICO QUE INFORMA

He recibido información de forma verbal y escrita sobre el **cáncer colorrectal hereditario polipósico**.

De acuerdo a esta información he entendido que:

- 1) Se me va a extraer una muestra de sangre para realizar un estudio genético.
- 2) El objeto de dicho estudio es analizar el gen APC que está implicado en el cáncer colorrectal hereditario polipósico, así como otros genes de predisposición.
- 3) El hecho de no encontrar mutaciones en los genes estudiados no excluye que yo pueda ser susceptible de padecer la enfermedad.
- 4) Debido a la complejidad de estos genes, los resultados pueden demorarse 6 meses.
- 5) Se me informará de los resultados del estudio a mí y/o a las personas por mí autorizadas
- 6) Conocido el resultado del estudio, se me informará sobre el riesgo existente y sobre las alternativas de prevención disponibles en la actualidad.
- 7) Se guardará la confidencialidad de los resultados del estudio, pudiéndose utilizar los datos de forma anónima para estudios epidemiológicos.
- 8) Si es mi decisión, puedo ejercer el derecho de anular el consentimiento y/o decidir no saber el resultado, así como solicitar que se destruyan las muestras extraídas.

Leído el documento CONSENTIMIENTO que se me extraiga una muestra de sangre para realizar el Estudio Genético del gen APC y otros genes de predisposición.

En.....a.....de.....de.....

Firma paciente

Firma médico

Autorizo para que las personas abajo indicadas, puedan ser informadas de los resultados:

Nombre TF

Nombre TF

Autorizo para que se informe al médico que me remite: SI NO

ANEXO XII. CRITERIOR DE AMSTERDAM Y BETHESDA

1. CRITERIOS DE ÁMSTERDAM I

- Existencia de 3 familiares afectados por cáncer colorrectal
- Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos
- Deben estar afectadas al menos 2 generaciones sucesivas
- Uno de los familiares diagnosticado antes de los 50 a.
- Exclusión de la PAF
- Diagnóstico de los tumores confirmado histológicamente

2. CRITERIOS DE AMSTERDAM II

- Existencia de 3 familiares afectados por tumores asociados al CCHNP (colorrectal, endometrial, intestino delgado, uréter o pelvis renal)
- Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos
- Deben estar afectadas al menos 2 generaciones sucesivas
- Uno familiar diagnosticado de cáncer asociado al CCHNP antes de los 50a.
- Exclusión de la PAF
- Diagnóstico de los tumores confirmado histológicamente siempre que sea posible

3. CRITERIOS DE BETHESDA PARA TUMORES CON IMS QUE PUEDEN SUGERIR UN CCHNP

- Cáncer colorrectal diagnosticado en un paciente menor de 50 a.
- Presencia en el mismo individuo (independientemente de la edad) de cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico, o de otros tumores asociados al cáncer colorrectal (endometrial, gástrico, ovárico, páncreas, uréter/pelvis renal, vía biliar, intestino delgado, cerebro- glioblastoma multiforme en el síndrome de Turcot-, adenomas de glándulas sebáceas y queratoacantomas- síndrome de MuirTorre)
- Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 60 a., con histología de reacción linfocítica Crohn's-like, diferenciación mucinosa o de células en anillo de sello, o con patrón de crecimiento medular
- Cáncer colorrectal con alta IMS (IMS en 2 ó más marcadores) diagnosticado en un paciente menor de 60 a.
- Individuo con cáncer colorrectal y un familiar de primer grado con un tumor asociado al CCHNP, uno de los casos diagnosticado antes de los 50 a.
- Individuo con un tumor asociado al CC1-INP y 2 ó más familiares de primer o

segundo grado diagnosticados de cáncer colorrectal, independientemente de la edad

4. OTROS CRITERIOS PARA TUMORES CON PROBABLE IMS (inestabilidad microsatélite)

- Individuos con cáncer de endometrio diagnosticado antes de los 45 a.
- Individuos con adenomas colorrectales diagnosticados antes de los 45 a.
- Individuos con cáncer de colon derecho, con formas histológicas poco diferenciadas (sólido/cribiforme), diagnosticado antes de los 45 a.



BIBLIOGRAFÍA

Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias. Junta de Galicia. Susceptibilidad al cáncer de mama y ovario asociada a los genes BRCA1 y BRCA2. Ventajas y limitaciones relacionadas con su detección. Serie informes públicos de evaluación. Inf2002/03

American Academy of Family Physicians. US TASK FORCE PREVENTION Disponible en URL: <http://www.aafp.org/>

Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Canadá Communication Group; 1994. [Fecha de consulta 12 de Junio de 2002]. Disponible en URL: http://www.hc-sc.gc.ca/hppb/healthcare/pubs/clinical_preventive/index.htm

II Plan de Salud de Castilla y León. Consejería de Sanidad .Valladolid 1998

Estrategia Regional contra el Cáncer en Castilla y León. Dirección General de Planificación Sociosanitaria. Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León. Valladolid.2003.

Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin. GLOBOCAN: CÁNCER Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0.

Domchek SM, Eisen A, Calzone K, et al.: Application of breast CÁNCER risk prediction models in clinical practice. J Clin Oncol 21 (4): 593-601, 2003. Disponible en URL: <http://www.cancer.gov/templates/doc>

Edwards A, Unigwe S, Elwyn G, and Hood K Personalised risk communication for informed decision making about en screening programs In: The Cochrane Library, 1, 2006. [Abstract]

Bonadona V, Saltel P, Desseigne F, Mignotte H, Saurin JC, Wang Q, Sinilnikova O, Giraud S, Freyer G, Plauchu H, Puisieux A, Lasset C. Cancer patients who experienced diagnostic genetic testing for cancer susceptibility: reactions and behavior after te disclosure of a positive test result. cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2002. 11: 97-104.

Garber JE, Schrag D. Testing for inherited cancer susceptibility. JAMA 1996. 275 (24): 1928-1929

IARC Cáncer Base No. 5. Lyon, IARC. Press, 2001. Disponible en URL: <http://www.iarc.fr/> Última actualización 03/02/2001.

IARC. GLOBOCAN 2000. cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC CÁNCER base N 5. Lyon. IARCPress 2001.

Instituto Nacional de Estadística. Disponible en URL: <http://www.ine.es/>

Ley 41/2002, reguladora de la Autonomía del Paciente y de los Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Sanitaria. B.O.E. 274/2002, de 15 de noviembre.

López- Abente,G y Colbs. Situación del cáncer en España: incidencia. Anales del Sistema Sanitario de Navarra.Vol 27,nº 2, 2004.

Orden SCO/1225/2003, de 8 de mayo, por la que se establecen las directrices para la elaboración del plan integral del cáncer. Disponible en URL: http://noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/o1225-2003-sco.html

Schneider KA: Counseling About Cancer: Strategies for Genetic Counseling. 2nd ed. New York, NY: Wiley-Liss, 2001.

Situación del Cáncer en España. Ministerio de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Junio 2003.

Sociedad Española de Oncología Médica. Revista interdisciplinar Psicooncología. Consejo Genético en cáncer familiar. Vol.2 num2-3. 2005

CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

Abkevich V, Zharkikh, A, Deffenbaugh AM, Frank D, Chen Y, Shattuck D, Skolnick MH, Gutin A, Tavtigian SV. (2004) Analysis of missense variation in human BRCA1 in the context of interspecific sequence variation. *J. Med. Genet.* 41:492-507.

Armstrong K, Calzone K, Stopfer J, Fitzgerald G, Coyne J, Weber B. Factors associated with decisions about clinical BRCA1/2 testing. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2000 (9): 1251-1254.

Burke W, Daly M, et al. for the Cancer Genetics Studies Consortium. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to CÁNCER, II: BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 1997. 277 (12): 997-1003.

Couch FJ, Hartmann LC. BRCA1 testing: advances and retreats. *JAMA* 1998. 279(12): 955-957.

David E. Goldgar, Douglas F. Easton, Amie M. Deffenbaugh, Alvaro Monteiro, Sean Tavtigian, Fergus J. Couch, and the Breast Cancer Information Core (BIC) Steering Committee. (2004) Integrated Evaluation of ADN Sequence Variants of Unknown Clinical Significance: Application to BRCA1 and BRCA2. *Am. J. Hum. Genet.* 75:535-544.

De la Hoya, M Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Perez Segura P, Fernandez C, Rodriguez R, Díaz-Rubio E, Benitez J, Devilee O, Caldes T. Association between

BRCA1 and BRCA2 mutations and CÁNCER phenotype in Spanish breast/ovarian Cancer families: implications for genetic testing. *Int J Cancer* 2002. 97 (4): 466-71.

Díez Gibert O, del Río E, Doménech, M, Cortés J, Sanz J, Brunet J, Alonso MC, Baiget M. Identificación de una nueva mutación en el gen BRCA2 mediante análisis de la proteína truncada en una familia española con cáncer hereditario. *Med Clin (Barc)* 1999. 112(5): 179-181.

Díez Gibert O, del Río E, Doménech, M, Hernández EM, Sanz J, Brunet J, Alonso MC, Baiget M. Mutaciones en el gen BRCA1 en mujeres españolas jóvenes con cáncer de mama. *Med Clin (Barc)* 1999. 112 (2):41-54.

Diez O, Cortes J, Domenech M, Brunet J, del Río E, Pericay C, Sanz J, Alonso C, Baiget M. BRCA1 mutation analysis in 83 Spanish breast and breast/ovarian Cancer families. *Int J Cancer* 1999. 83(4): 465-9.

Duran M, Esteban-Cardenosa E, Velasco.E, Infante M, Miner C. Mutational análisis of BRCA2 in Spanish Breast Cancer from Castilla-Leon: Identificación of tour novel truncating mutataations.. (Mutation in brief). *Hum. Mutat.* 2003;21:448 Disponible en URL: <http://www.interscience.wiley.com/humanmutation/pdf/mutation/597.pdf>

Euhus DM, Smith KC, Robinson L, Stucky A, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Chittenden A, Mills GB, Rieger P, Esserman L, Crawford B, Hughes KS, Roche CA, Ganz PA, Seldon J, Fabian CJ, Klemp J, Tomlinson G. Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation by risk counselors and the computer model BRCAPRO. *Journal of the National CÁNCER Institute* 2002. 94 (11): 844-51.

Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL, for the Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *New Eng J Med* 2002. 346: 1616-1622.

Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in Breast CÁNCER families. *Am J Human Genetics* 1998. 62 (3): 676-689.

González P, Jiménez MT, López-Abente G, Pollán M, Ardanaz E, Viñes JJ. Tendencia temporal de la incidencia de cáncer de ovario en Navarra (1973-1995): efecto de la edad, cohorte de nacimiento y período de diagnóstico. *Anales del sistema sanitario de Navarra* 2001.

Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2002. 346 (21): 1660-1662.

Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, Glazer PM, Ward B, Carter D, Matloff E, Bale AE, Alvarez-Franco M. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002. 359: 1471-1477.

Health New York State Department of. Genetic susceptibility to breast and ovarian cancer: assessment, counseling and testing guidelines. 1999.

Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *N Engl J Med* 2002. 346 (21): 1609-1615.

Landi S, Moreno V, Gioia-Patricola L, Guino E, Navarro M, de Oca J, Capella G, Canzian F; Bellvitge Colorectal CÁNCER Study Group (2003) Association of common polymorphisms in inflammatory genes IL6, IL8, TNF, NFKB1, and PPARG with colorectal cancer. *Cancer Res.*, 63(13):3560-6.

Lawence WF, Peshkin BN, Liang W, Isaacs C, Lerman C, Mandelblatt JS. Cost of genetic counseling and testing for BRCA1 and BRCA2 breast CANCER susceptibility mutations. *CANCER Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2001. 10: 475-81.

Lerman C, Narod S, Schulman K, Hughes C, Gomez-Caminero A, Bonney G, Gold K, Trock B, Main S, Lynch J, Fulmore C, Snyder C Lemon SJ, Conway T, Tonin P, Lenoir G, Lynch H. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian CANCER. *JAMA* 1996. 275 (24): 1885-1892.

Martinez-Ferrandis, Vega A, Chirivella I, Martin-Garcia P, Insa A, Lluch A, Carracedo A, Chaves FJ, Garcia-Conde J, Cervantes A, Armengod ME. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in mediterranean spanish women with early-onset of breast cancer. Artículo en revisión.

Mary-Claire King, Joan H. Marks,2 Jessica B. Mandell2* The New York Breast CÁNCER Study Group3. Breast and Ovarian CÁNCER Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 24 October 2003:

Vol. 302. no. 5645, pp. 643 - 646

Movimiento natural de Castilla y León: Defunciones 2001. Consejería de Economía. Junta de Castilla y León.

National CÁNCER Institute. USA. Genetics of Breast and Ovarian cancer. 2002.

Noorani HZ, McGahan L. Predictive genetic testing for breast and prostate cancer. Ottawa, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 1999.

Osorio A, Robledo M, Albertos J, Diez O, Alonso C, Baiget M, Benitez J. Molecular analysis of the six most recurrent mutations in the BRCA1 gene in 87 Spanish breast/ovarian cancer families. *Cancer Lett* 1998. 123 (2): 153-58.

Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León. 2005.

Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Rita Nanda, MD, of the Center for Clinical cancer Genetics, University of Chicago Medical Center. "Genetic Testing in an Ethnically Diverse Cohort of High-Risk Women: A Comparative Analysis of BRCA1 and BRCA2 Mutations in American Families of European and African Ancestry." 2005 *Journal of the American Medical Association* (Vol. 294, No.15: 1925-1933

Rubinstein WS, O'Neill SM, Peters JA,: Mathematical modeling for breast CÁNCER risk assessment. State of the art and role in medicine. *Oncology (Huntingt)* 16 (8): 1082-94; discussion 1094, 1097-9, 2002. Disponible en URL: <http://www.cancer.gov/templates/doc>.

Satagopan JM, Offit K, Foulkes W, Robson ME, Wacholder S, Eng CM, Karp SE, Begg CB. The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2001. 10: 467-473.

Thompson D, Easton D, and the Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in BRCA1 Cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2002. 11: 329-336.

US Preventive Services Task Force. Genetic Risk Assessment and BRCA Mutation Testing for Breast and Ovarian Cancer Susceptibility: Recommendation Statement. 2005 *Annals of Internal Medicine* (Vol. 143, No. 5: 355-361).

Vega A, Torres M, Martinez JI, Ruiz-Ponte C, Barros F, Carracedo A. Analysis of BRCA1 and BRCA2 in breast and breast/ovarian Cancer families shows population substructure in the Iberian peninsula. *Ann Hum Genet* 2002. (66): 29-36.

CÁNCER COLORECTAL HEREDITARIO

Lipton LR Johnson V, Cummings C, Fisher S, Refining the Amsterdam Criteria and Bethesda Guidelines: Testing Algorithms for the Prediction of Mismatch Repair Mutation Status in the Familial Cancer Clinic . *Journal of Clinical Oncology*, Vol 22, No 24 (December 15), 2004. Disponible en URL: <http://www.jco.org/cgi/content/full/22/24/4934>

Cox DG, Pontes C, Guino E, Navarro M, Osorio A, Canzian F, Moreno V; Bellvitge (2004) Colorectal Cancer Study Group. Polymorphisms in prostaglandin synthase 2/cyclooxygenase 2 (PTGS2/COX2) and risk of colorectal Cancer. *Br J CÁNCER*, 91(2): 339-43.

Petersen GM et al. Genetic testing and counseling for hereditary forms of colorectal cancer. *Cancer* 1999; 86: 254050

Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal CÁNCER rates in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108: 14051411

Vasen HFA. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Onc* 2000; 18(21):8192

American Gastroenterology Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 1957

Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl cancer Inst*. 2004; 96(4):2618

Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36:80118

Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and CÁNCER. *Gastroenterology* 1995; 109: 168599

Caldes T, Godino J, de la Hoya M, et al. Prevalence of germline mutations of MLH1 and MSH2 in hereditary nonpolyposis colorectal CÁNCER families from. Spain. *Int J Cancer* 2002;98:7449

Palicio M, Balmafia J, Gonzalez S, et al. Mismatch repair gene analysis in Catalonian families with colorectal cancer. *J Med Genet* 2002; 3929

Loukola A et al. Mícosatellite marker analysis in screening for hereditary nonpolyposis colorectal CÁNCER (CCHNP). *CÁNCER Research* 2001; 61:45459

Reyes CM. Comparison of selection strategies for genetic testing of patients with hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 95:184856

Rjicken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH et al. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecologic Oncology* 2003; 91; 7480

Lynch HT. Is there a role for prophylactic subtotal colectomy among hereditary nonpolyposis colorectal cancer germline mutation carriers. *Dis Colon Rectum*. 1996;39;10910

Bellacosa A, Genuardi M, Anti M. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Review of clinical, molecular genetics, and counseling aspects. *Am J Med Genet* 1996;62:35364

Syngal S, Fox E, Li C. Interpretation of genetic test results for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Implications for clinical predisposition testing. *JAMA* 1999; 282: 24753

Goldstein N, Bhanot P, Odish E et al. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *American Journal of Clinical pathology* 2003; 119(6):77896

Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica (S.E.O.M.). Guía para pacientes y familiares sobre el cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP). Disponible en URL: <http://www.seom.org/seom/html/infPac/pacientes.htm>

Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica (S.E.O.M.). Guía para pacientes y familiares sobre Poliposis Adenomatosa Familiar. Disponible en URL: <http://www.seom.org/seom/html/infPac/pacientes.htm>

McLeod RS. Screening strategies for colorectal cancer review & comendations. Toronto: Canadian Task Preventive Health Care, Tecnical Report, 2001,

Disponible en: <http://www.ctfppc.org/Fulltext/CTFCRCTRFinal>.

Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening; a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Inter Med* 2000;137: 96-104.



AUTORES

COORDINACIÓN:

Consejería de Sanidad
Dirección General de Salud Pública y Consumo
Isabel González Román
Guillermo Doménech Muñiz

GRUPO DE TRABAJO:

Consejería de Sanidad
Dirección General de Salud Pública y Consumo
Julio Bedoya Posadas
Francisco Casanova Gómez
Antonio Diez Andres
M^a Soledad González

COLABORADORES:

Universidad de Valladolid
Instituto de Biología Molecular (IBGM)
Cristina Miner Pino

Hospital General Yagüe
Unidad de Consejo Genético Cáncer Hereditario de Burgos
Enrique Lastra Aras
Carlos García Girón

Complejo hospitalario de Salamanca
Unidad de Consejo Genético Cáncer Hereditario de Salamanca
Raquel Salazar Sáez

Universidad de Salamanca
Consejo superior de investigaciones científicas (CSI)
Centro de Investigación del Cáncer (CIC)
Rogelio González Sarmiento

Gerencia Regional de Salud
Dirección General de Asistencia Sanitaria
Siro Lleras Muñoz
Teresa García Reguero

Apoyo administrativo:

Begoña Peña Maniega

