

Ossteba

OSASUN
TEKNOLOGIEN
EBALUAZIOA

EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS
SANITARIAS



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

INFORME DE EVALUACIÓN

D-07-06

CONSEJO GENÉTICO EN EL CÁNCER DE MAMA Y EN EL CÁNCER DE COLON

Proyecto de Investigación Comisionada

Junio 2007

INFORME DE EVALUACIÓN

D-07-06

CONSEJO GENÉTICO EN EL CÁNCER DE MAMA Y EN EL CÁNCER DE COLON

Proyecto de Investigación Comisionada

Junio 2007

Tejada Mínguez, M^a Isabel
Nicolás Jiménez, Pilar
López-Aríztegui, M^a Asun
Guerra Merino, Isabel
De Pablo Lozano, José Luís
Mújica Eizmendi, Karmele
Marijuan Angulo, M^a Isabel

Rueda Martínez de Santos, José Ramón
Ojembarrena Martínez, Enrique
López-Vivanco, Guillermo
Errasti Alustiza, José
Algorta Pineda, Jaime
Piera Pibernat, Josep
Sarriugarte Irigoyen, Garbiñe

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA

DEPARTAMENTO DE SANIDAD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2007

Consejo genético en el cáncer de mama y en el cáncer de colon / Tejada Mínguez, M^a Isabel ... [et al.]. – 1^a ed. – Vitoria-Gasteiz : Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia = Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 2007
p. ; cm. – (Osteba. Informe de evaluación ; D-07-06)
ISBN 978-84-457-2623-5
1. Mamas-Cáncer-Aspectos genéticos. 2. Colon-Cáncer-Aspectos genéticos. I. Tejada Mínguez, M^a Isabel. II. Euskadi. Departamento de Sanidad. III. Serie.
618.19-006.6-056.7
616.348-006.6-056.7

Financiación: Beca de Investigación Comisionada 2004. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.
Nº Expediente 2004/13.

Este documento debe ser citado como:

Tejada, MI; Rueda, JR; Nicolás, P; Ojembarrena, E; López-Aríztegui, MA; López-Vivanco, G; Guerra, I; Errasti, J; de Pablo, JL; Algorta, J; Mújica, K; Piera, J; Marijuan, MI; Sarriugarte, G. *Consejo genético en el cáncer de mama y en el cáncer de colon*. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2007. Informe nº: Osteba D-07-06.

El contenido de este documento refleja exclusivamente la opinión de las personas investigadoras, y no son necesariamente compartidas en su totalidad por quienes han realizado la revisión externa o por el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Edición: 1.ª Diciembre 2007
Tirada: 400 ejemplares
© Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco
Departamento de Sanidad
Internet: www.osanet.euskadi.net/osteba/es
Edita: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz
Fotocomposición: Rali, S.A.
Particular de Costa, 8-10, 7.ª - 48010 Bilbao
Impresión: Estudios Gráficos ZURE, S.A.
Carretera Lutxana-Asua, 24-A - Erandio Goikoa (Bizkaia)
ISBN: 978-84-457-2623-5
D.L.: BI-3912-07

Investigadora principal

M^a Isabel Tejada Mínguez. Doctora en Biología Humana. Especialista en Genética. Universidad de París V. Responsable del Laboratorio de Genética Molecular. Servicio de Bioquímica del Hospital de Cruces. Bizkaia.

Miembros del equipo de investigación

Pilar Nicolás Jiménez. Doctora en Derecho, Cátedra Interuniversitaria-Fundación BBVA-Diputación Foral de Bizkaia, de Derecho y Genoma Humano. Universidad de Deusto y Universidad del País Vasco.

M^a Isabel Marijuan Angulo. Doctora en Medicina, especializada en Bioética. Universidad del País Vasco.

Isabel Guerra Merino. Doctora en Medicina, especialista en Anatomía Patológica. Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz. Álava.

Enrique Ojebarrera Martínez. Médico especialista en aparato digestivo. Hospital de Cruces. Bizkaia.

José Errasti Alustiza. Médico especialista en cirugía digestiva. Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz. Álava.

M^a Asun López-Aríztegui. Médico especialista en Análisis Clínicos, especializada en Genética. Hospital de Cruces. Bizkaia.

José Luís de Pablo Lozano. Médico especialista en ginecología y obstetricia. Unidad de Patología Mamaria. Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz. Álava.

Karmele Mújica Eizmendi. Médico especialista en oncología. Instituto Oncológico de Gipuzkoa.

Guillermo López-Vivanco. Médico especialista en oncología. Hospital de Cruces. Bizkaia.

Josep Piera Pibernat. Médico especialista en oncología. Hospital Donostia. Gipuzkoa.

Jaime Algorta Pineda. Médico especializado en Ensayos Clínicos. Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz. Álava.

Garbiñe Sarriugarte Irigoyen. Médico especialista en ginecología y obstetricia, responsable del Programa de detección precoz del cáncer de mama de la CAPV.

Profesional contratado con cargo al Proyecto

José Ramón Rueda Martínez de Santos. Doctor en Medicina, profesor de Salud Pública. Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco.

Asesor externo

Miguel Urioste Azkorra. Doctor en Medicina. Especializado en Genética. Responsable de la Consulta de Consejo Genético del Servicio de Genética del cáncer familiar del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid.

Revisores externos

Dña. Nuria Malats Riera. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid.

Dña. Adelina Pérez Alonso. Subdirección Asistencia especializada. SS.CC Osakidetza Vitoria-Gasteiz. Álava.

Coordinación del Proyecto en Osteba

Iñaki Gutiérrez Ibarluzea. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz. Álava.

ÍNDICE

RESÚMENES ESTRUCTURADOS	9
1. INTRODUCCIÓN	17
2. OBJETIVOS	23
3. METODOLOGIA	27
4. CONCEPTOS Y DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS EXISTENTES PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL CANCER HEREDITARIO	31
5. RESULTADOS	37
5.1. Situación actual y previsiones del Diagnóstico y Consejo Genético del Cáncer hereditario en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV)	39
5.2. Revisión sistemática de la literatura existente sobre el estudio del cáncer de mama hereditario	45
5.3. Revisión sistemática de la literatura existente sobre los estudios de cáncer de colon hereditario no polipósico	63
5.4. Aspectos éticos y jurídicos de la implantación de un programa de Diagnóstico y Consejo Genético.	71
6. CONCLUSIONES	81
7. RECOMENDACIONES Y PROPUESTAS SOBRE ASPECTOS ORGANIZATIVOS EN LA CAPV.....	87
8. BIBLIOGRAFÍA	93
ANEXOS	
I. Encuesta a profesionales de la CAPV	107
II. Tablas de evidencia sobre estudios relacionados con el cáncer de mama	113
III. Legislación y otros documentos relevantes sobre aspectos legales y éticos.....	123

RESÚMENES ESTRUCTURADOS

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: CONSEJO GENÉTICO EN EL CÁNCER DE MAMA Y EN EL CÁNCER DE COLON

Autores: Tejada, MI.; Rueda, JR.; Nicolás, P.; Ojembarrena, E.; López-Aríztegui, MA.; López-Vivanco, G.; Guerra, I.; Errasti, J.; de Pablo, JL.; Algorta, J.; Mújica, K.; Piera, J.; Marrijuan, MI.; Sarriugarte, G.

Palabras clave MESH: *consejo genético, cáncer de mama, cáncer de colon, tests genéticos*

Otras palabras clave: *BRCA1, BRCA2, Síndrome de Lynch*

Fecha: Junio 2007

Páginas: 125

Referencias: 137

Lenguaje: Español, resúmenes en inglés y euskera

ISBN: 978-84-457-2623-5

INTRODUCCIÓN

Se estima que el 5-10% de todos los casos de cáncer de mama y colon son debidos a mutaciones en genes que predisponen al cáncer con penetrancia variable y que se heredan de generación en generación. En este contexto, se considera el Consejo Genético como un servicio integral que debe proporcionarse a cada paciente o familia con un cáncer del que se conoce o sospecha que es hereditario. Por medio del consejo genético se proporciona información sobre la naturaleza, herencia e implicaciones de los desórdenes genéticos, con el fin de ayudarles a tomar decisiones personales y médicas, importantes en individuos de alto riesgo para prevenir en ellos la aparición del cáncer. La historia familiar, la estimación del riesgo genético, los diagnósticos genéticos y los conocimientos en el campo del diagnóstico precoz y de la prevención, son herramientas claves en este proceso.

La demanda de Consejo Genético para personas con alto riesgo de padecer un cáncer de mama o colon hereditario está aumentando en todo el mundo y es causa de gran preocupación social. Es por ello que este Proyecto evalúa la necesidad de la implantación de esta prestación en la Comunidad Autónoma del País Vasco.

OBJETIVOS

- Conocer la situación del diagnóstico genético molecular y del consejo genético del cáncer de mama y de colon en la Comunidad Autónoma del País Vasco y estimar la prevalencia de las mutaciones BRCA1, BRCA2, MLH1 y MSH2 y el volumen posible de individuos susceptibles de ser incluidos en programas de consejo genético para cáncer de mama y colon en la CAPV.
- Analizar la utilidad clínica del consejo genético y del estudio de los genes BRCA1, BRCA2, MLH1 y MSH2 en el cáncer de mama y colon y plantear sus implicaciones éticas y legales.
- Evaluar costes y elaborar recomendaciones para la organización de los servicios de consejo genético y de diagnóstico molecular de estas neoplasias en la red sanitaria pública de Osakidetza.

MÉTODO

- Análisis de la información recogida en los Registros de Cáncer de la CAPV, en las bases de datos del Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama y en servicios de genética, más la información recogida en una encuesta enviada a servicios relacionados con pacientes con cáncer hereditario en la red sanitaria pública y privada de la CAPV, con el fin de estimar los recursos necesarios para cubrir la demanda potencial de diagnóstico y consejo genético.
- Análisis de la efectividad y seguridad de las intervenciones disponibles en personas portadoras de mutaciones, por medio de revisiones sistemáticas sobre la evidencia publicada, comenzando con distintas búsquedas bibliográficas, cerradas en fecha 16 de septiembre de 2005, en Medline, EMBASE, las bases de datos de la Colaboración Cochrane y las del CRD de la Universidad de York, combinando distintos términos en inglés: «genetic counselling», «hereditary breast cancer», «hereditary colon cancer», «prophylactic surgery», «chemoprophylaxis», «surveillance», «early diagnosis». Se han buscado preferentemente ensayos clínicos aleatorizados y, en su ausencia, los estudios que proporcionan el mayor nivel de evidencia científica disponible para cada comparación entre distintas opciones.
- Análisis de normativas legales y de recomendaciones éticas sobre el diagnóstico y consejo genético y sobre la organización de esos servicios en otras Comunidades Autónomas.

Análisis económico: SÍ NO

Opinión de Expertos: SÍ NO

RESULTADOS

Se constata la no existencia de oferta reglada de las actividades de consejo genético del cáncer de mama y de colon no polipósico en la Comunidad Autónoma Vasca, pero sí la existencia de pacientes con mutaciones y de familias en las que se trasmite un alto riesgo de presentar cáncer. Se presentan con ello estimaciones de la carga de trabajo esperada, así como de los costes estimados de la cobertura adecuada de esas necesidades.

De cara a facilitar los contenidos del consejo genético, se presentan análisis de la penetrancia de distintas mutaciones y de la efectividad y seguridad de distintas estrategias clínicas y del abordaje de la prevención en familiares de casos de cáncer de mama o colon no polipósico hereditarios.

Finalmente, el Proyecto analiza las especiales características e implicaciones éticas y legales de las pruebas de diagnóstico genético y del consejo genético en el cáncer hereditario, se recogen los distintos decretos autonómicos de organización de estos servicios, se presentan recomendaciones de distintos organismos internacionales y la normativa legal relevante en España.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se considera necesaria la implantación y desarrollo del Diagnóstico y el Consejo Genético en los cánceres de mama y colon hereditarios en la CAPV y se concluye que corresponde a la administración autonómica su organización, en condiciones que garanticen la efectiva accesibilidad y la igualdad de acceso de todos los ciudadanos a estos servicios.

Se aboga por la creación de una Unidad de Cáncer Familiar en la CAPV y se avanzan las características a tener en cuenta en el proceso clínico asistencial que desarrollaría esa Unidad, en tres aspectos claves: la identificación de los pacientes y la consulta de consejo genético, el estudio genético y el seguimiento de pacientes y familiares.

Se señalan los recursos humanos y organizativos que se consideran necesarios para esa Unidad de Cáncer Familiar y se recomienda su coordinación con otras unidades asistenciales del sistema sanitario público, como son los Servicios de Oncología, Ginecología, Digestivo y laboratorios implicados.

LABURPEN EGITURATUA

Izenburua: AHOLKU GENETIKOA BULARREKO MINBIZIAN ETA KOLONEKO MINBIZIAN

Egileak: Tejada, MI.; Rueda, JR.; Nicolás, P.; Ojembarrena, E.; López-Aríztegui, MA.; López-Vivanco, G.; Guerra, I.; Errasti, J.; de Pablo, JL.; Algorta, J.; Mújica, K.; Piera, J.; Marijuan, MI.; Sarriugarte, G.

MESH gako-hitzak: *aholku genetikoa, bularreko minbizia, koloneko minbizia, test genetikoak*

Beste gako-hitz batzuk: *BRCA1, BRCA2, Lynch Sindromea*

Data: 2007ko Ekainak

Orrialdeak: 125

Erreferentziak: 137

Hizkuntza: Gaztelania, laburpenak euskeraz eta ingelesez

ISBN: 978-84-457-2623-5

SARRERA

Bularreko eta koloneko minbiziaren kasu guztien %5-10a, sartutasun aldakorreko minbizia aldez aurretik prestatzen duten eta belaunaldi belaunaldi heredatzen diren geneetan gertatzen diren mutazioek eragiten dutela uste da. Testuinguru horretan, Aholku Genetikoa minbizia duen paziente edo familia bakoitzari eman behar zaion zerbitzu integraltzat hartzen da, minbizi hori heredatu egin dela jakin edo horren susmoa dagoenean. Aholku Genetikoaren bidez nahaste genetikoaren izaerari, herentziari eta inplikazioei buruzko informazioa ematen da, minbiziaren agerpena prebenitzeko arrisku altuko gizabanakoentzat garrantzitsuak diren erabaki pertsonalak eta medikoak hartzen laguntzeko asmoz. Prozesu horretan honako hauek hartzen dira funtsezko tresnatzat: historia familiarra, arrisku genetikoaren estimazioa, diagnostiko genetikoak eta ezagutzak diagnostiko goiztiarraren eta prebenzioaren eremuan.

Herentziazko bularreko edo koloneko minbizia edukitzeko arrisku altua duten pertsonentzako aholku genetikoaren eskaria handiagotzen ari da mundu osoan eta kezka sozial handia sortzen ari da. Hori dela eta, proiektu honek Euskal Autonomia Erkidegoan prestazio hori ezartzeko beharra ebaluatzen du.

HELBURUAK

- Euskal Autonomia Erkidegoan bularreko eta koloneko minbiziaren aholku genetikoaren eta diagnostiko genetiko molekularren egoera ezagutzea eta BRCA1, BRCA2, MLH1 eta MSH2 mutazioen prebalentzia balioztatzea, baita EAEn bularreko eta koloneko minbizietarako aholku genetikoari buruzko programetan sar daitezkeen gizabanakoen kopuru posiblea ere.
- Bularreko eta koloneko minbizian aholku genetikoak eta BRCA1, BRCA2, MLH1 eta MSH2 geneak aztertzek duten erabilgarritasun klinikoa analizatzea eta euren inplikazio etikoak eta legalak planteatzea.
- Kostuak ebaluatzea eta gomendioak prestatzea Osakidetzako sare sanitario publikoan neoplasia horien aholku genetiko eta diagnostiko molekularreko zerbitzuak antolatzeko.

METODOAK

- EAEko Minbiziaren Erregistroetan, Titietako Minbizia Goiz Detektatzeko Programaren datu-baseetan eta genetika zerbitzuetan jasotako informazioaren analisia, baita EAEko sare sanitario publikoan eta pribatuan herentziazko minbizia duten pazienteekin zerikusia duten zerbitzuetara bidalitako inkesta batean jasotako informazioa ere, diagnostikoaren eta aholku genetikoaren eskari potentziala bete-zeko beharrezkoak diren baliabideak aintzat hartzeko asmotan.
- Mutazio eramaileak diren pertsonen egindako interbentzioen eragingarritasunaren eta segurtasunaren analisia, argitaratutako ebidentziari buruzko berrikuspen sistematikoen bitartez, bilaketa bibliografiko desberdinekin hasiz, 2005eko irailaren 16an itxi zirenak, Medline delakoan, EMBASE, Cochrane Lankidetzako eta Yorkeko Unibertsitateko CRD delakoko datu-baseak aztertu eta ingelesez dauden hitz desberdinak konbinatuz: «genetic counselling», «hereditary breast cancer», «hereditary colon cancer», «prophylactic surgery», «chemoprophylaxis», «surveillance», «early diagnosis». Batez ere, saiakuntza kliniko ausazkotuak bilatu dira eta, horiek ezean, aukera desberdinen arteko konparazio bakoitzerako dagoen ebidentzia zientifikoari buruzko mailarik altuena ematen duten azterlanak.
- Diagnostikoari eta aholku genetikoari eta beste autonomia-erkidego batzuetan zerbitzu horien erakundeei buruzko legezko araudien eta gomendio etikoen analisia.

Analisi ekonomikoa: (BAI) EZ

Adituen Iritzia: (BAI) EZ

EMAITZAK

Euskal Autonomia Erkidegoan bularreko eta koloneko minbizi ez poliposikoaren aholku genetikoari buruzko jardueren eskaintza arautu gabe dagoela egiaztatu da, baina badaude mutazioak dituzten pazienteak, baita minbizia izateko arrisku handia duten familiak ere. Horrekin batera, espero den lan-kargaren estimazioak aurkezten dira, baita behar horien estaldura egokiaren kostu estimatuena ere.

Aholku genetikoaren edukia errazteari begira, mutazio ezberdinen sartutasunaren eta estrategia kliniko desberdinen eragingarritasunaren eta segurtasunaren analisiak aurkezten dira, baita herentziazko bularreko eta koloneko minbizi ez poliposikoak dituzten kasuen senideen prebentzioari ekiteko analisia ere.

Azkenik, proiektuak herentziazko minbizian diagnostiko genetikoari eta aholku genetikoari buruzko proben ezaugarri bereziak eta inplikazio etikoak eta legalak aztertzen ditu, zerbitzu horiek antolatzeke deketu autonomiko ezberdinen berri ematen da, eta nazioarteko erakunde desberdinen gomendioak aurkezten dira, baita Espainian bereizleak diren legezko arauak ere.

ONDORIOAK ETA GOMENDIOAK

Beharrezkotzat jotzen da EAEn herentziazko bularreko eta koloneko minbizietan Diagnostikoa eta Aholku Genetikoa ezarri eta garatzea. Ondorioztatzen da, halaber, horren antolamendua administrazio autonomikoari dagokiola, zerbitzu horietara herritar guztiek sarbide berdina izan eta eskuragarritasun eraginkorra bermatzeko moduan.

EAEn Familiako Minbizi Unitate bat sortzearen alde egiten da eta Unitate horrek garatuko lukeen prozesu kliniko asistentzian kontuan hartu beharreko ezaugarriak aurreratzen dira, funtsezko hiru alderditan: pazienteen identifikazioa eta aholku genetikoko kontsulta, azterlan genetiko eta pazienteen eta haien senideen jarraipena.

Familiako Minbizi Unitate horretarako beharrezkotzat hartzen diren giza baliabideak eta antolaketa dagozkionak nabarmetzen dira eta sistema sanitario publikoaren beste unitate asistentzial batzuekin (esaterako: Onkologia, Ginekologia, Digestio Zerbitzuak eta inplikaturako laborategiak) koordinatzea gomendatzen da.

STRUCTURED SUMMARY

Title: GENETIC COUNSELLING IN BREAST CANCER AND COLON CANCER

Authors: Tejada, MI.; Rueda, JR.; Nicolás, P.; Ojembarrena, E.; López-Aríztegui, MA.; López-Vivanco, G.; Guerra, I.; Errasti, J.; de Pablo, JL.; Algorta, J.; Mújica, K.; Piera, J.; Marrijuan, MI.; Sarriugarte, G.

MESH keywords: *genetic counselling, breast cancer, colon cancer, genetic tests*

Other keywords: *BRCA1, BRCA2, Lynch's syndrome*

Date: June 2007

Pages: 125

References: 137

Language: Spanish. English and basque abstracts

ISBN: 978-84-457-2623-5

INTRODUCTION

It is estimated that 5-10% of cases of breast and colon cancer are due to gene mutation that predispose individuals to cancer with variable penetrance and are inherited from generation to generation. In this context, Genetic Counselling is considered to be an integral service that should be provided to each patient or family in which cancer is known or suspected to be hereditary. Through genetic counselling, information is provided on the nature, inheritance and implications of genetic disorders with the aim of helping them to take personal and medical decisions. This is important in order to prevent the appearance of cancer in high-risk individuals. Family background, genetic risk estimations, genetic diagnoses and know-how in the field of early diagnostics and prevention, are key tools in this process.

The demand for Genetic Counselling for persons with a high risk of suffering hereditary breast or colon cancer is increasing throughout the world and is a cause of grave social concern. It is for this reason that the Project assesses the need for introducing this service in the Autonomous Community of the Basque Country.

OBJECTIVES

- Determine the status of molecular genetic diagnoses and genetic counselling in breast and colon cancer in the Autonomous Community of the Basque Country and to estimate the prevalence of BRCA1, BRCA2, MLH1 and MSH2 mutations and the possible volume of individuals likely to be included in genetic counselling programmes for breast and colon cancer in the Basque Community.
- Analyse the clinical utility of genetic counselling and of the study of the BRCA1, BRCA2, MLH1 and MSH2 genes in breast and colon cancer and to present its ethical and legal implications.
- Assess the costs and draw up recommendations for the organisation of genetic counselling services and molecular diagnoses of these neoplasms in the public health network of Osakidetza.

METHODS

- Analysis of information collected in the Cancer Registries of the Basque Autonomous Community, in the databases of the Early Breast Cancer Detection Programme and in genetic services, plus information collected in a survey sent to services associated with patients with hereditary cancer in the public and private health network of the Basque Community, in order to estimate the resources required to cover the potential demand for genetic diagnoses and counselling.
- Analysis of the effectiveness and safety of available interventions in mutation carriers through systematic reviews of other evidence, beginning with a number of different bibliographic searches completed as of September 16 2005, in Medline, EMBASE, the databases of the Cochrane Collaboration and those of the CRD of York University, combining a number of different terms in English: «genetic counselling», «hereditary breast cancer», «hereditary colon cancer», «prophylactic surgery», «chemoprophylaxis», «surveillance», «early diagnosis». Preference has been given to the search for randomised clinical tests and, in their absence, studies that provide the highest level of scientific evidence available for each comparison between different options.
- Analysis of legal regulations and ethical recommendations on genetic diagnosis and counselling and on the organisation of these services in other Autonomous Communities.

Economic analysis: YES NO

Expert opinion: YES NO

RESULTS

It has been seen that there is no formal offer of genetic counselling activities for breast or non-polyposic colon cancer in the Basque Community, but there are patients with mutations and families in which a high risk of contracting cancer is transmitted. Estimations of the expected workload, as well as the estimated cost of providing adequate cover for these requirements are also presented.

In order to facilitate the contents of genetic counselling, analyses are presented of the penetrance of different mutations and of the effectiveness and safety of different clinical strategies and of tackling prevention in family members of cases of hereditary breast and non-polyposic colon cancer.

Finally, the Project analyses the special characteristics and the ethical and legal implications of genetic diagnosis tests and of genetic counselling in hereditary cancer. It also examines the decrees issued at an autonomous community level to organise these services, and sets out the recommendations of a number of different international organisations and the relevant legal regulations in Spain.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

The Project considers that the implementation and development of Diagnoses and Genetic Counselling in hereditary breast and colon cancers in the Basque Autonomous Community are necessary and concludes that the autonomous government is responsible for its organisation under conditions that guarantee the effective accessibility and equality of access of all our citizens to these services.

The authors argue in favour of the creation of a Family Cancer Unit in the Basque Autonomous Community and set out the characteristics to be taken into consideration in the health care process that would be developed by this Unit, in three key aspects: identification of patients and the genetic counselling surgery, the genetic study and the monitoring of patients and family members.

The Study indicates the human and organisational resources considered necessary for the Family Cancer Unit and recommends its coordination with other health care units of the public health service, such as Oncology, Gynaecology, Digestive and Laboratory Services.

1. INTRODUCCIÓN

La Medicina actual no puede concebirse sin abordar la Genética. Los últimos 20 años han supuesto avances tales en este campo, que nuestros conceptos sobre la fisiopatología de las enfermedades ha cambiado sustancialmente. La identificación de la secuencia del genoma humano ha enriquecido nuestro punto de vista sobre la salud y la génesis de las enfermedades hasta el punto que se puede decir, que casi todas las enfermedades tienen un componente genético. La Genética Molecular ha pasado a ser hoy día una poderosa herramienta de diagnóstico y de cribado, aunque en la mayoría de los casos, la compleja interrelación existente entre el contenido genético de cada individuo y los factores ambientales, limita el poder predictivo de los tests genéticos.

Hoy día sabemos que todo cáncer es genético, pero sólo unos pocos, alrededor del 5%, son hereditarios. Es decir, todos los cánceres son trastornos ocasionados por mutaciones en los genes que controlan aspectos claves de la biología celular tales como la proliferación y la diferenciación celular, pero las mutaciones ocurren más frecuentemente en las células somáticas, produciendo los llamados cánceres esporádicos. En cambio, si estas mutaciones, —que se producen normalmente antes de que se desarrolle el cáncer—, se encuentran en las células germinales, se heredarán, y a partir de ahí se tiene un cáncer hereditario. Es el caso por ejemplo de algunos oncogenes o genes de supresión tumoral. Las mutaciones heredadas no producen el cáncer por sí solas, sino que predisponen a esas personas a desarrollarlo, es decir, pueden considerarse como el evento inicial en el desarrollo tumoral, pudiendo ser en sí mismas insuficientes para causar ese cáncer (Fearon ER, 1998). Entre los cánceres hereditarios más frecuentes se encuentran los de mama y colon, objeto de este trabajo.

Los cánceres hereditarios de mama y colon presentan diversas características distintivas cuando se comparan con los cánceres no hereditarios o somáticos, que esquemáticamente serían:

- La edad de aparición es considerablemente inferior a la de los casos esporádicos.
- Son más agresivos: suele haber desarrollo multifocal en los órganos únicos, bilateralidad

en los órganos pares (como por ejemplo en el cáncer de mama), y desarrollo de más de un tumor primario en una persona concreta.

- Hay una alta tasa de cáncer en las familias, presentando los familiares bien el mismo tipo de cáncer, o tumores asociados como los de ovario, próstata, endometrio, vías urinarias y sarcomas.

El *cáncer de mama* es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) y constituye un importante problema de salud pública. Cada año se diagnostican una media de 742 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres de la CAPV, siendo la tasa ajustada de incidencia de 46 casos por 100.000 mujeres al año. Es decir, en torno a una de cada 15 mujeres de la CAPV desarrolla un cáncer de mama a lo largo de su vida. El cáncer de mama es responsable del 20% del total de muertes por cáncer en mujeres. Cada año mueren por ese cáncer una media de 303 mujeres, siendo la tasa ajustada de mortalidad de 26 casos por 100.000 mujeres al año. La supervivencia de mujeres residentes en la CAPV en el periodo 1986-95 diagnosticadas de cáncer de mama era del 94, 79, 70 y 57% a los 1, 3, 5 y 10 años respectivamente (Registro de tumores de la CAPV).

Se estima que entorno al 5-10% de los cánceres de mama son hereditarios, de los cuales algo menos de la tercera parte son debidos a mutaciones en dos genes, BRCA1 localizado en el cromosoma 17 (17q21), y BRCA2 localizado en el 13 (13q12). En ambos casos, la transmisión es autosómica dominante, es decir, las mutaciones se heredan al 50%. La condición de persona portador/a de estas mutaciones varía entre 1/800 y 1/2500 según diversos estudios en diferentes poblaciones. Algunas mutaciones en grupos concretos pueden llegar a ser superior al 1%, como ocurre en los judíos askenazis (Szabo and King, 1997).

El *cáncer de colon* es la segunda causa de mortalidad por cáncer, tanto en los varones como en las mujeres, falleciendo por esa causa, como media anual, 928 varones y 686 mujeres (tasas ajustadas de 21 y 11/ 100.000). La supervivencia en personas

residentes en la CAPV en el período 1986-95, diagnosticadas de cáncer de colon era del 69, 50, 43 y 35% a los 1, 3, 5 y 10 años respectivamente (Registro de tumores de la CAPV).

El cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis, o síndrome de Lynch, es el cáncer de colon hereditario más frecuente, —entre el 5 y el 7% del cáncer colorectal—, y predispone a una aparición temprana de cáncer de colon, con edad media de 44 años. Se hereda de forma autosómica dominante y está causado por mutaciones en genes de reparación del ADN (MMR), cinco de ellos bien conocidos hasta la fecha: MLH1, MSH2, PMS1, PMS2 y MSH6. De ellos, los genes MSH2 y MLH1 son responsables del 35 al 40% de todos los casos (Lynch et al, 1997).

Otro cáncer de colon hereditario, que supone el 1% del total, es la adenomatosis polipósica del colon, también autosómica dominante, que se produce por una alteración en el gen APC (5q21-q22), que codifica la proteína que controla la apoptosis. El gen APC tiene una penetrancia muy alta y cerca del 95% de quienes lo tienen desarrollarán pólipos, alguno de los cuales producirá cáncer de colon. Puede aparecer en casi todas las décadas de la vida, con una media de 40 años al momento del diagnóstico. Pero este tipo de cáncer no va a ser abordado en este trabajo (Grodén et al., 1991).

Para diagnosticar de una forma precisa los cánceres hereditarios se dispone de una serie de herramientas que constituyen el llamado *Diagnóstico Molecular Genético*. Al conocer perfectamente la secuencia de los genes mencionados (BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, PMS1, PMS2 y MSH6), se utilizan distintas técnicas que chequean directamente los genes y que todas ellas parten de la llamada PCR o Reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase chain reaction). A partir de la PCR, existen luego diferentes y numerosas técnicas disponibles, que chequean los fragmentos obtenidos por PCR en busca de alteraciones y que han de seguirse luego con la secuenciación de los fragmentos, caso de alteración. La elección de la técnica a usar es compleja y requiere un equipo bien formado y entrenado, ya que depende del tamaño del gen, del tamaño y tipo de los fragmentos a estudio y

de si las mutaciones se encuentran a todo lo largo de un gen o si existen puntos calientes o zonas que concentran mayoritariamente las mutaciones. Además, el equipamiento del laboratorio y a veces, la propia elección personal del Genetista molecular, deciden la técnica a usar (Tejada MI y Martínez C, 2006).

Pero tanto el cáncer hereditario de mama como el de colon se consideran enfermedades con heterogeneidad genética y alélica, que quiere decir que: a) no sólo se producen por estos genes más frecuentes mencionados sino también por otros; b) en cada gen la variedad de mutaciones hallada, que causa la misma enfermedad es muy grande y c) mutaciones que en un individuo producen un tipo de cáncer (por ejemplo mama), en otro de la misma familia dan otro (por ejemplo ovario). Cuanto mayor es el grado de heterogeneidad en una enfermedad genética, las pruebas de laboratorio suponen más trabajo y mayor coste. Incluso, si hay mucha heterogeneidad, el análisis directo de la mutación puede no ser viable o poco aconsejado de entrada, siendo mejor utilizar primero técnicas de ligamiento genético, como por ejemplo los microsatélites. En definitiva, el chequeo molecular de estos genes cuando la mutación no es conocida en un paciente, puede consumir muchos recursos, mucho tiempo y ser económicamente muy costosa.

Sin embargo, una vez que una mutación ha sido identificada en una persona concreta, la realización de los tests siguientes en sus familiares es muy sencilla, dado que sólo se debe centrar el estudio en la búsqueda de esa mutación genética concreta. De ahí que la evaluación del tema coste-beneficio no haya de hacerse de una forma singular (cada paciente), sino múltiple o familiar.

Los tests genéticos en cáncer hereditario pueden ser usados no sólo con finalidad diagnóstica sino también con finalidad pronóstica, preventiva y de cribado. Cuando se hacen con finalidad diagnóstica, lo que se pretende es averiguar la etiología del cáncer en una persona sintomática, mientras que en los demás casos, esas pruebas se utilizan para identificar la presencia de la mutación en personas sanas con o sin historia familiar. En estos casos, los tests genéticos se enfrentan a limitaciones debidas a la complejidad de la

enfermedad humana por la interacción de diversos factores genéticos y ambientales y la naturaleza cambiante de la información genética. Además, hay preocupaciones añadidas derivadas de la fiabilidad técnica variable de los tests genéticos, de sus costes y de su impacto en el manejo clínico, pues depende de que existan intervenciones terapéuticas efectivas, y de los conflictos psicológicos que surgen al conocer los resultados de las pruebas. Asimismo, el potencial efecto positivo debe ser contrastado con los costes ocasionados por la realización de las pruebas genéticas. Finalmente, hay voces que aducen, que explorar la estructura genética de una persona plantea diversos dilemas desde puntos de vista éticos, psicológicos y legales.

Por todo ello, es necesario que las personas susceptibles de realizarse cualquier test genético, sean informadas previamente. En este contexto, surge el *Consejo Genético* como la tarea de proporcionar información a individuos y familias sobre la naturaleza, herencia e implicaciones de los desórdenes genéticos, con el fin de ayudarles a tomar decisiones personales y médicas. La historia familiar, la estimación del riesgo genético, los diagnósticos genéticos y los conocimientos en el campo del diagnóstico precoz y de la prevención, son las herramientas útiles en este proceso.

«El Consejo Genético es un servicio integral que debe proporcionarse a cada paciente o familia con un conocido o sospechado cáncer hereditario» (Yelland JM, 2003).

El Consejo Genético es aceptado de manera generalizada como una parte integral de la atención a una persona con una enfermedad o trastorno hereditario y se ha de dar antes de la realización de cualquier prueba genética. En el caso de confirmarse la existencia de una patología genética, el Consejo Genético implica dar una información fidedigna y de forma comprensible para las personas, acerca de las intervenciones existentes para la prevención, cribado y tratamiento de la patología de la que se trata. En el caso de los cánceres hereditarios, estas definiciones y pautas de Consejo Genético se han de aplicar con un rigor total, dadas las implicaciones éticas y psicológicas que produce el hallazgo de portadores asintomáticos.

Ante la evidencia expuesta someramente en los anteriores párrafos, son ya muy diversos los países occidentales que, de una forma u otra, han regulado la asistencia y prevención en este campo desde hace años, organizando planes de Oncología y/o Programas o Convenios específicos para el Cáncer Hereditario, con sus correspondientes partidas presupuestarias convenientemente reguladas. Por ejemplo, sólo en EEUU, de los 61 Centros oficiales del «National Cancer Institute», 46 ofrecen servicios especiales de evaluación y estudio del cáncer familiar (Epplein M, 2005). También en el Estado Español varias Comunidades Autónomas han organizado y regulado esta prestación así como elaborado Guías de práctica clínica como en Catalunya (Andreu M y cols, 2006).

Todo esto es debido a que nos encontramos ante unas posibilidades y unas tecnologías que nos permiten detectar estas formas de cáncer hereditario, siempre y cuando se organice un protocolo de actuación y se doten unos recursos. Así que básicamente, la idea para unos es que, si el cáncer es uno de los principales problemas de salud y una de las causas de mortalidad más frecuente en nuestros Países occidentales, y la prevención salva vidas, ¿por qué no se van a utilizar estos recursos?. Sin embargo, otras voces se levantan en contra de la institucionalización de estos Programas, dada la baja prevalencia del cáncer hereditario con respecto al resto de cánceres, su alto coste, el hecho de que no todos los resultados son informativos, y el hecho de que puede suponer abordar cirugías y/o tratamientos en personas sanas con las que la Sanidad no contaba.

La importancia y el amplio debate de todo lo hasta aquí descrito es lo que nos ha llevado a realizar este trabajo en el marco de la convocatoria de Proyectos de Investigación Comisionada de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV), dado que en esta Comunidad no existe ninguna atención organizada en este campo. Este trabajo analiza así, tras una amplia revisión de la literatura y la realización de una encuesta en la CAPV, si sería necesaria y conveniente la implantación de un Servicio de Cáncer hereditario en dicha Comunidad.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio son:

- Conocer la situación del diagnóstico genético molecular y del consejo genético del cáncer de mama y de colon en la CAPV.
- Estimar la prevalencia de las mutaciones BRCA1, BRCA2, MLH1 y MSH2 en nuestro entorno y el volumen posible de pacientes o personas susceptibles de ser incluidos en programas de consejo genético para las neoplasias de mama y colon en la CAPV.
- Analizar la utilidad clínica de los marcadores genéticos BRCA1, BRCA2, MLH1 y MSH2 y del consejo genético en el cáncer de mama y colon. En concreto:
 - Aportar información necesaria para el consejo genético en cáncer de mama y de colon y en particular sobre el riesgo de tener una mutación y el riesgo de desarrollar cáncer en personas portadoras de una mutación.
 - Analizar la efectividad de las intervenciones disponibles en personas portadoras de mutaciones que predisponen al cáncer de mama y de colon no polipósico.
- Aportar datos de costes y de coste efectividad de las pruebas de detección de esas mutaciones que predisponen al cáncer de mama y de colon.
- Plantear las implicaciones éticas y legales del diagnóstico y consejo genéticos en el cáncer de mama y en el cáncer de colon.
- Elaborar recomendaciones de indicación y utilidad clínica del diagnóstico y consejo genético en el cáncer de mama y colon y pautas para su realización de forma correcta y eficiente.
- Elaborar recomendaciones para la organización de los servicios de consejo genético y de diagnóstico molecular de esas neoplasias en la red sanitaria pública de Osakidetza.

3. METODOLOGIA

3.1. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y CONSEJO GENÉTICO DE CÁNCER DE MAMA Y DE COLON EN LA CAPV

Para ello se ha contactado con las Unidades y/o laboratorios de Genética y los Servicios de Ginecología, Digestivo y Oncología y las Unidades de mama de todos los Hospitales de Osakidetza y del Instituto Oncológico de Gipuzkoa y la Policlínica Gipuzkoa.

A los diferentes servicios se les ha pasado una encuesta, que se adjunta en el Anexo I, que incluye preguntas sobre varias áreas: si han tenido o no casos de sospecha de cáncer hereditario y sobre su manejo diagnóstico y de consejo genético; su participación en estudios sobre cáncer hereditario; la formación específica en consejo genético; si disponen de una consulta reglada de consejo genético sobre cáncer de mama y/o colon y, en caso afirmativo, si disponen de protocolos o materiales específicos para ello.

Esa encuesta ha servido además para detectar los casos en los que se ha confirmado un diagnóstico de mutación y recoger cuáles eran los genes y mutaciones concretas.

3.2. ESTIMACIÓN DE DEMANDA POTENCIAL Y DE RECURSOS NECESARIOS PARA CUBRIRLA

Para poder estimar el número de cánceres de mama o colon con posible componente hereditario se ha analizado información recogida en los Registros de Cáncer de la CAPV y en las bases de datos del Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama, sobre el número de casos y distribución por grupos de edad de los cánceres de mama y colon registrados en los últimos años, así como de la existencia de antecedentes personales familiares, cuando se disponía de ellos.

Esos datos de estimación de demanda previsible se han usado como base para los cálculos de necesidades de recursos extras que implicaría la introducción como una prestación normalizada de las pruebas genéticas y de las consultas de consejo genético para cáncer hereditario en Osakidetza.

Respecto a los costes de las pruebas genéticas y las consultas de consejo genético se ha solicitado información al Servicio de Contabilidad del Hospital de Cruces, único de la red de Osakidetza que lo tiene tarifado teóricamente para oferta a terceros. Por no disponer de suficientes datos locales para la realización de estudios de coste-efectividad por caso detectado de portador de mutación o del coste por año de vida ganado, se presentan de manera resumida análisis realizados en recientes estudios españoles publicados sobre esos temas.

3.3. ESTIMACIONES DE RIESGO DE SER PORTADOR DE MUTACIONES Y DE LA PENETRANCIA DE LAS MUTACIONES

Se presentan, tanto para el cáncer de mama como para el cáncer de colon hereditario no polipósico, los modelos o estudios que cuantifican la probabilidad de padecer una mutación y las estimaciones acerca del riesgo de desarrollar un cáncer en las personas portadoras de una mutación.

3.4. ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LAS INTERVENCIONES DISPONIBLES EN PERSONAS PORTADORAS DE MUTACIONES

Se han realizado revisiones sistemáticas sobre la evidencia publicada, comenzando con distintas búsquedas bibliográficas, cerradas en fecha 16 de septiembre de 2005, en Medline, EMBASE, las bases de datos de la Colaboración Cochrane y las del CRD de la Universidad de York, combinando distintos términos en inglés: «hereditary breast cancer», «hereditary colon cancer», «prophylactic surgery», «chemoprophylaxis», «surveillance», «early diagnosis».

Se han buscado preferentemente ensayos clínicos aleatorizados y, en su ausencia, los estudios que proporcionan el mayor nivel de evidencia científica disponible para cada comparación entre distintas opciones.

3.5. IMPLICACIONES ÉTICAS Y LEGALES DE LAS PRUEBAS Y EL CONSEJO GENÉTICO EN RELACIÓN CON EL CÁNCER HEREDITARIO

Se han revisado para este apartado la legislación, normativa y recomendaciones existentes, tanto en el Estado Español como en el resto de Europa. Asimismo, se analizan en detalle las especiales características de la información genética y los aspectos de la intimidad y confidencialidad de la protección de datos.

4. CONCEPTOS Y DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS EXISTENTES PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL CÁNCER HEREDITARIO

Hemos intercalado este capítulo antes de los Resultados, pues nos ha parecido que era muy importante ampliar los conocimientos en este campo, para una mejor comprensión de los mismos y de las Conclusiones de este trabajo.

4.1. LOS GENES DE ALTA PENETRANCIA

Ya se ha dicho en la Introducción que, aunque la mayoría de los casos de cáncer de mama y de cáncer de colon son esporádicos, desde hace tiempo se ha observado la existencia de una agregación familiar. En los casos de presentación esporádica, se cree que podría haber hasta unos 200 genes implicados, que se llaman *genes de baja penetrancia*, para los que se desarrollan actualmente modelos matemáticos de los que se podrían deducir unos pocos genes mayores. Pero en el caso del *cáncer familiar*, que representa del 5 al 10% de todos los cánceres, numerosas investigaciones han proporcionado una evidencia inequívoca de la presencia de *genes —llamados de alta penetrancia—* cuyas mutaciones son claramente responsables de una predisposición heredada al cáncer.

Gracias a los estudios familiares, a las agregaciones de otros cánceres, a estudios matemáticos de estimación de riesgo y a los estudios moleculares, se llegó hace ya más de diez años al descubrimiento de los dos genes de más alta penetrancia para el cáncer de mama: el BRCA1 y el BRCA2, cuyas mutaciones podrían explicar hasta el 30% de todos los cánceres heredados (Miki Y et al, 1994; Wooster R et al, 1995).

Paralelamente, se descubrieron dos de los genes cuyas mutaciones explican el 60% de los casos de cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC): los genes MLH1 y MSH2 (Fishel R et al, 1993; Bronner CE et al, 1994). Y algo después, el descubrimiento de tres genes más: MLH6, PMS1 y PMS2 completaba el espectro de los genes que predisponen al HNPCC.

Todos estos genes son del tipo «genes supresores de tumores», produciendo sus mutaciones la no supresión de una proliferación anómala y por lo tanto un tumor.

4.2. MODOS DE HERENCIA DE LOS DIFERENTES GENES IMPLICADOS

El cáncer hereditario está producido por mutaciones en la línea germinal, que causan predisposición al cáncer, y que se encuentran en todas las células del organismo. La predisposición al cáncer tiene una herencia autosómica dominante y puede ser heredada tanto de la madre como del padre, estando presente la mutación desde el nacimiento en los/las portadores. El riesgo de transmisión de las mutaciones a los hijos es a su vez del 50%. En el patrón de herencia autosómica dominante, una persona con un alelo (copia del gen) normal y otro mutado (heterocigoto), es un individuo afectado por la enfermedad o con riesgo de estarlo según la penetrancia del gen. La penetrancia es la probabilidad de que el efecto de una mutación lleve a presentarse clínicamente, es decir que aparezca un tumor en el caso del cáncer. Dado que los genes de predisposición al cáncer no están en los cromosomas que determinan el sexo (X o Y), el sexo de los portadores es irrelevante. Sin embargo en el caso del cáncer de mama con herencia autosómica dominante, hay diferencias en la penetrancia entre los portadores femeninos y los masculinos, detectándose las mutaciones en el 50% de los miembros de la familia, pero apareciendo el cáncer mayoritariamente en los portadores femeninos de la mutación de este gen. Es importante conocer todo esto a la hora de recomendar y posteriormente realizar los estudios moleculares más indicados en un determinado paciente, encontrándonos además ante la perspectiva de dar una información, que no sólo va a afectar al individuo que la solicita, sino también al resto de su familia. Se trata por lo tanto, de un nuevo concepto de Medicina, ya que no sólo se da el diagnóstico-tratamiento-curación al individuo afectado por el cáncer, sino que se va a proporcionar un diagnóstico-prevención y la evitación de la aparición de la enfermedad a familiares sanos, teniendo que adoptar decisiones importantes, incluso quirúrgicas, en los mismos (Neal Ellis C, 2004).

4.3. TÉCNICAS QUE DETECTAN MUTACIONES EN ESOS GENES

Las técnicas de Genética Molecular comprenden el estudio y análisis de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y desempeñan un papel cada vez más importante en el diagnóstico en Medicina. El material utilizado para los diagnósticos de cáncer hereditario es el ADN, pero también se utiliza el ARN en algunos estudios y para confirmación de otros.

El ADN genómico está en todas las células nucleadas del organismo; por el contrario el ARN mensajero se encuentra sólo en las células en las que ese gen se expresa. Para un diagnóstico, el ADN nos dará información de las características estructurales de un gen (por ejemplo si existe o no una mutación) pero no nos indicará cómo esta mutación está implicada en el trastorno celular. El estudio de ARN mensajero nos indicará una información más funcional de la célula, o sea nos indicará cómo influye en la producción de proteína y, de esta forma, veremos las consecuencias de una mutación. Los laboratorios de Diagnóstico molecular deben conocer en cada caso, no sólo cual es la molécula de elección (ADN o ARN), sino también cual es la muestra biológica más adecuada para obtener esa molécula. En el caso del cáncer hereditario y hablando de mutaciones germinales, una simple muestra de sangre nos bastará para el diagnóstico, esté donde esté el tumor.

El problema que los biólogos moleculares tienen que solventar para el estudio del ADN es la enorme longitud del ADN (6×10^9 pares de bases en unos 2 m de longitud por célula), del cual sólo un porcentaje muy pequeño es codificante. A principios de los años 70, y gracias al descubrimiento de las endonucleasas de restricción —enzimas que cortan el ADN—, se pudo empezar el análisis del ADN. Quince años más tarde, otro hallazgo de vital importancia fue el descubrimiento de otro enzima —la Taq polimerasa—, que esta vez lo que permitía era amplificar «In vitro» fragmentos muy concretos de ADN. Con ella llegó la técnica que «revolucionó» los estudios genéticos, la llamada reacción en cadena de la polimerasa o PCR como comúnmente se conoce, del inglés Polymerase Chain

Reaction. La PCR es un método que permite la síntesis «in vitro» de fragmentos concretos y específicos de ADN de tal forma que, en cada ciclo del proceso, se duplica el número de moléculas, obteniéndose por lo tanto un número exponencial de copias de esa secuencia. Es a partir de ese fragmento amplificado, que podremos detectar las mutaciones (Tejada MI y Martínez-Bouzas C, 2006).

La detección de mutaciones es un apartado fundamental en el diagnóstico molecular de las enfermedades, confirmando la causa genética de la enfermedad, además de contribuir al entendimiento de la estructura de las proteínas, su funcionamiento y expresión. La detección exacta de una mutación la dará siempre la lectura de su secuencia, pero no siempre se empieza estudiando ésta directamente, ya que existen diversas tecnologías de cribado previo que sirven para reducir el número de muestras que es necesario secuenciar. Existen muchos métodos de cribado de mutaciones o más bien, de detección de alteraciones en el ADN, ya que no todas las alteraciones son mutaciones responsables de enfermedad. Cada uno suele ser específico de la secuencia a estudio, del tipo esperado de mutación (mutación puntual, delección, reordenamiento complejo, etc.), del tamaño y estructura del locus y/o gen a estudio y dependen también, de si las mutaciones son conocidas o desconocidas. La fiabilidad y la sensibilidad analítica de las diferentes técnicas varía de una a otra, y de un laboratorio a otro, pero con todas, lo que se pretende es que el estudio de genes de gran tamaño se realice con la mayor rapidez y de la forma más económica posible, ya que de otra manera su abordaje sería sólo posible por muy pocos y escogidos laboratorios.

Mencionaremos en este apartado de forma muy rápida alguno de estos métodos. Podemos destacar, entre las técnicas ya «clásicas» de cribado: la DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis), la SSCP (single-strand conformation polymorphism), la CSGE (conformation heteroduplex-strand gel electrophoresis y la PTT (protein truncation test); y, entre las más recientes y novedosas: la cromatografía líquida desnaturante de alto rendimiento o DHPLC, la ASO-PCR

con sondas allele-specific oligonucleotide, la QMPA o Quantitative multiplex PCR assay, y el ensayo llamado Multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA), que se está imponiendo últimamente dado que detecta reordenamientos de los genes que no se detectaban hasta la fecha.

La DGGE y la CSGE son las dos técnicas más comúnmente usadas y en ellas, la detección de cambios de bases del ADN se basa en dos principios: 1) en las propiedades de renaturalización de las cadenas de ADN, formando heteroduplex cuando hay una alteración, por apareamientos incorrectos de nucleótidos y 2) en que los homoduplex y heteroduplex de ADN tienen diferente movilidad cuando se les somete a una electroforesis. Se ha descrito muy recientemente una variante de la CSGE que es la electroforesis capilar sensible a la conformación (Conformation Sensitive Capillary Electrophoresis o CSCE). La metodología y los fundamentos de este método son iguales a la CSGE, siendo la diferencia que la separación electroforética de las diferentes muestras se realiza en un secuenciador automático capilar.

La SSPC es una técnica sencilla, muy usada, que se fundamenta en los cambios de conformación que presentan dos cadenas, en este caso sencillas, de ADN, que difieren entre sí en un único nucleótido. Los principios en los que se basa son parecidos a los de las técnicas previas (DGGE y CSGE) excepto que aquí se migra desde el principio el ADN en forma de cadena sencilla y por lo tanto no se forman heteroduplex. Esta técnica se está quedando en desuso pues la efectividad y sensibilidad de las dos primeras es netamente superior.

La DHPLC es un método que puede detectar diferencias de secuencia, tanto el cambio de un sólo par de bases, como también las inserciones y deleciones. En este método, el producto de PCR se utiliza directamente, sin pasar por ningún proceso previo como sucede con los tres métodos descritos previamente. La DHPLC está basada en la elusión diferencial del ADN homoduplex y el heteroduplex cuando migran a través de una columna cromatográfica.

Otro método utilizado sobre todo para fragmentos grandes es la PTT o Test de la proteína truncada: es un método diseñado de forma específica para detectar mutaciones que causan la aparición de un codón «stop» o de parada prematuro en la molécula de ADN. Es un método técnicamente complejo, que requiere radiactividad, pero muy sensible para este tipo de mutaciones.

Para finalmente comprobar que le pasa a un fragmento que da alterado con las técnicas precedentes, la secuenciación es la técnica última y definitiva, por medio de la cual se va a saber exactamente si un fragmento está o no mutado y cual es su variación. Aunque utilizada en algunos laboratorios como método directo de búsqueda de mutaciones, debido a su alto coste y al equipamiento que requiere, se usan mayoritariamente las técnicas de cribado descritas previamente. De esta forma, sólo aquellas muestras que presentan alteración son secuenciadas.

Muy recientemente, se ha puesto a punto una técnica llamada MLPA o «Multiplex ligation dependent probe amplification», que sirve para la búsqueda de mutaciones originadas por reordenamientos o cambios de fragmentos más grandes, es decir duplicaciones o deleciones. Dado que las técnicas descritas usadas hasta la fecha sólo podían detectar cambios de una o como mucho, de unas pocas bases, esta técnica se está implantando rápidamente en los laboratorios con lo que se está comprobando a su vez, que los reordenamientos anómalos del ADN son muy frecuentes y una fuente inagotable de patología.

Para mayor ampliación de este apartado, aconsejamos la lectura del Capítulo de Tejada MI y Martínez-Bouzas C del libro *Cáncer Hereditario* editado por SEOM, 2006).

4.4. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS EN LA PERSONA CON CÁNCER

Si ya estamos viendo la complejidad del estudio molecular del ADN, no lo es menos la interpretación de los resultados obtenidos. Mediante las técnicas de PCR y posterior cribado de mutaciones y secuenciación, nos podemos encontrar

con los siguientes tipos de alteraciones en los genes que predisponen al cáncer:

- *Mutaciones frameshift*: Son deleciones o inserciones de bases que provocan una alteración del cuadro o marco de lectura, cambiándose todos los aminoácidos (AA) de la proteína a partir del punto de mutación. En muchas ocasiones, se origina además un codón de terminación, que causa la producción de proteínas truncadas a las que les puede faltar desde un 5% a un 99% de su secuencia de aminoácidos. Estas mutaciones son mayoritariamente causantes de enfermedad.
- *Mutaciones missense*: son mutaciones puntuales consistentes en la sustitución de un solo nucleótido que puede o no cambiar un aminoácido. Si no cambia el AA, podremos estar ante un polimorfismo, pero, en el caso de que cambie, la interpretación de este tipo de mutaciones es muy compleja, teniendo muchas de ellas la relación con la aparición del cáncer incierta, razón por las que llaman UV (Unknown Variation). Sólo en el caso de que el cambio de base provoque la aparición de un codón stop, se finaliza la traducción de proteína, y es entonces patognomónica. Este tipo de mutaciones se conocen como *nonsense*.

Se pueden encontrar además otras mutaciones en los puntos de splicing, como las splice-site que tienen lugar en la secuencia intrónica del DNA y dan lugar a una proteína aberrante. Cuando la mutación se produce en una región reguladora de genes (regulatory mutation), se puede originar la pérdida de la síntesis de proteínas de los genes de esa zona mutada.

Y por último se pueden encontrar grandes reestructuraciones de fragmentos de genes detectadas gracias a las nuevas técnicas descritas. Entre ellas, las más frecuentemente halladas y claramente patognomónicas, son las deleciones de varios exones de un gen.

Pero puede ocurrir que, en un paciente de una familia de alto riesgo de cáncer hereditario, al que se le han estudiado los genes más predispo-

nes, no se encuentre mutación en ellos. También en este caso se han de interpretar los resultados de la forma más adecuada posible y se tendrá que seguir el estudio de esa persona y familia de otra forma. Los análisis indirectos de ligamiento están proporcionando actualmente datos de relevancia con respecto a la existencia de otros genes de predisposición.

4.5. ESTUDIO DE FAMILIARES ASINTOMÁTICOS: INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS EN CASO DE POSITIVIDAD Y DE NEGATIVIDAD

Ante un paciente con cáncer hereditario y mutación hallada, es importante prevenir al resto de los familiares y aconsejarles de la necesidad de realizarse los tests moleculares correspondientes. Desde el punto de vista del laboratorio, esto es infinitamente más sencillo que el estudio del caso índice, ya que sólo se va a estudiar en cada familiar la mutación concreta hallada en el probando.

En el caso de que un familiar no porte la mutación del caso índice siendo ésta claramente patognomónica, el individuo dejará de ser un paciente con riesgo elevado de padecer cáncer, y pasará a ser un individuo con el mismo riesgo de la población general. Esto es muy importante no sólo para el propio individuo, que se va a sentir liberado de la ansiedad de llevar el riesgo elevado de su familia, sino también para los servicios sanitarios, que van a dejar de dar una prestación de seguimiento y vigilancia, con el correspondiente ahorro de técnicas que serían innecesarias. Dado que la transmisión de todos estos genes es dominante, este ahorro supone el 50% de todos los familiares de un probando.

En caso de positividad, la interpretación de los resultados habrá que hacerse minuciosamente, estudiando la penetrancia de la mutación en esa familia, y asesorándole convenientemente sobre sus riesgos y sus posibilidades de prevención como iremos desarrollando en los capítulos sucesivos.

5. RESULTADOS

5.1. SITUACIÓN ACTUAL Y PREVISIONES DEL DIAGNÓSTICO Y CONSEJO GENÉTICO DEL CÁNCER HEREDITARIO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL PAÍS VASCO (CAPV)

Los resultados aquí expuestos se basan primero, tal y como aparece en la metodología, en una encuesta (Anexo I) realizada a distintos profesionales sanitarios de todas las especialidades relacionadas con el tema y de los tres territorios históricos. Y posteriormente, se presentan los resultados sobre la previsión de carga de trabajo que se produciría, si el Consejo y el Diagnóstico Genéticos se introdujeran como una prestación regular en los servicios sanitarios públicos de la CAPV, basándonos en una estimación a partir de los registros de cáncer y de los resultados de la encuesta anterior.

5.1.1. Encuesta sobre la situación del diagnóstico y consejo genético del cáncer de mama y de colon en la CAPV

En un estudio patrocinado por la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) y el Real Patronato de Prevención de la Discapacidad realizado a lo largo del año 2003, accesible en la página Web de la AEGH, ya se encontró que en la CAPV no existían servicios donde se realizara de manera reglada y protocolizada el Diagnóstico y el Consejo Genético en Cáncer de mama y de Colon.

Además, no hemos encontrado que Osakidetza recoja entre sus prestaciones la realización, ni de pruebas de diagnóstico genético, ni de Consejo Genético del cáncer de mama y de colon, a diferencia de otras Comunidades Autónomas como las de Valencia, Madrid, Castilla-León, Andalucía, Galicia o Cataluña, que disponen de normativa específica para ello.

Partiendo de esta situación de inexistencia de servicios reglados, se elaboró la encuesta que tenía los siguientes objetivos:

- conocer los posibles casos de sospecha o certeza de cáncer de colon o mama hereditario en la CAPV;
- conocer si, para confirmación, habían enviado muestras para pruebas de diagnóstico genético fuera de la CAPV, y en caso afirmativo a dónde;
- conocer si había confirmación de algún caso con mutación y, en caso afirmativo, saber cuál;
- conocer si se habían realizado actividades de Consejo Genético en cáncer hereditario, tanto para cualquier caso a riesgo, como para los familiares de casos con mutación y en qué Centros;
- conocer si esos centros han escogido profesionales formados en este campo o han enviado a los mismos a recibir formación específica, así como si disponen de protocolos o materiales específicos para ello;
- conocer si habían participado en cualquier otro estudio sobre cáncer hereditario.

La encuesta se ha pasado a las Unidades o laboratorios de Genética; a las Unidades de mama, y a los Servicios de Ginecología, Digestivo y Oncología de todos los Hospitales de Osakidetza (Alto Deba, Basurto, Bidasoa, Cruces, Donostia, Galdakao, Mendara, San Eloy, Santiago, Txagorritxu, Zumarraga), así como al Instituto Oncológico de Gipuzkoa y a la Policlínica Gipuzkoa. Se ha contactado personal o telefónicamente con la mayoría de los profesionales implicados.

Como Resumen de los Resultados podemos decir que se ha podido constatar el total vacío existente desde el punto de vista asistencial, debido a la falta de prestación por parte de Osakidetza y que, para compensar este vacío, desde unos pocos Centros se han enviado muestras para diagnóstico genético fuera de Osakidetza.

Pero sobre todo, gracias a diversos Proyectos de Investigación del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, se han podido estudiar a lo largo de 5 años suficientes casos como para evaluar la necesidad de esta prestación (Martinez-Bouzas et al., 2006; Beristain et al., 2007). Estos, que a continuación se detallan, son los resultados:

1) *Con respecto al diagnóstico molecular del cáncer de mama*, el laboratorio de Genética Molecular del Hospital de Cruces, antes en el Hospital de Basurto, ha realizado pruebas de diagnóstico genético del cáncer de mama hereditario (CMH) durante 5 años (desde el año 2002), como parte de dos Proyectos de Investigación en colaboración con el Hospital Txagorritxu, proyectos acabados en Diciembre del 2006. Dichos proyectos han posibilitado que desde cualquier centro de la CAPV se pudieran derivar muestras a dicho laboratorio. El protocolo que se ha utilizado enumera una serie de criterios para estudio, —que coinciden básicamente con los establecidos por la literatura y por distintas asociaciones profesionales en este campo—, para la selección de casos de alto riesgo de tener una mutación de predisposición genética al cáncer de mama. Se han estudiado para cada caso índice los genes BRCA1, BRCA2 y el CHEK2.

En los cinco años de trabajo, el laboratorio de Cruces ha estudiado un total de 359 *pacientes*, de los cuales 279 fueron casos índices no emparentados, y 80, familiares de los casos con mutación.

Entre todos estos casos, se han encontrado 16 casos no emparentados (o sea 16 familias) con *mutación claramente patogénica* en los genes BRCA1 y BRCA2 y otras 2 con mutación en el gen CHEK2. Suponen un total del 6,45% de los casos índices (18/279) estudiados. Además, en más de otros 30 casos han encontrado cambios en la secuencia del ADN del tipo *missense* o en el intron de posible cambio de *splicing*, clasificados por los consorcios internacionales como UV (Unknown Variation), debido al desconocimiento sobre la implicación directa en el cáncer de estas variantes. Con ello se eleva al 17,5%, los casos hallados con alteraciones en el ADN en este trabajo, en las que en todos los casos (incluidas las UV) es necesario informar en Consulta de Consejo Genético. Hay que destacar además que la muestra estudiada en el Hospital de Cruces tiene un porcentaje importante de casos del Hospital Txagorritxu, en donde se había trabajado previamente con el cáncer de mama esporádico juvenil no familiar, grupo en el que no se han encontrado mutaciones claramente patológicas. Si no se contaran estos casos, el porcentaje de mutaciones patogénicas en los casos familiares pasa del 6,45 al 16,7%, aumentando la eficacia del estudio Genético (Martinez-Bouzas y cols., 2006; Beristain y cols., 2007).

En el Instituto Oncológico de Guipúzkoa se han detectado otras 21 familias que cumplen criterios de estudio para CMH, de las cuales, tres se derivaron para pruebas de diagnóstico genético, (una al CIC de Salamanca, otra al Hospital de Cruces y una más a la Policlínica Gipuzkoa) sin hallazgo de mutación. En este Instituto se ha implantado recientemente el estudio del gen BRCA1. La Policlínica de Gipuzkoa estudia también molecularmente el CMH en colaboración con el Instituto Oncológico, por lo que ellos estudian el gen BRCA2, habiendo contestado que han detectado 20 familias y estudiado 8 casos. En ninguna de estas dos encuestas de Gipuzkoa hay constancia de que se hayan detectado mutaciones.

2) *Con relación al diagnóstico molecular del CCHNP*, el laboratorio de Genética Molecular del Hospital de Cruces está realizando otro Proyecto de Investigación financiado por el Gobierno Vasco desde el año 2005. Gran parte de las muestras que ha recibido provenían del Servicio de Digestivo del Hospital de Cruces, que tenía localizadas 15 familias que se ajustan a los criterios de Síndrome de Lynch (los más habitualmente utilizados en este tipo de Proyectos). Este Servicio había derivado antes ya una familia a prueba de diagnóstico genético al Hospital San Carlos de Madrid, habiéndose localizado una mutación en el gen MSH2. El resto de las muestras y pacientes han sido derivados del Servicio de Oncología del mismo Hospital de Cruces, del Hospital Txagorritxu y del Oncológico de Gipuzkoa.

En total, el laboratorio de Cruces ha estudiado 100 pacientes, de las cuales 56 son casos índices no emparentados, y 44 son familiares de los casos con mutación.

Entre todos estos casos, se han encontrado 13 casos no emparentados (es decir 13 familias) con mutación patológica en los genes MLH1, MSH2 y MSH6. Suponen el 23,2% de los casos índices (13/56) estudiados, lo que está confirmando plenamente la validez de los criterios de selección empleados en este estudio (Martinez-Bouzas y cols. 2007).

Además, en el *Servicio de Digestivo del Hospital Donostia* tienen localizadas 6 familias de CCHNP, cuyas pruebas de diagnóstico genético se han realizado en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de Madrid.

En el *Instituto Oncológico* de Guipuzkoa se han visto dos casos sospechosos de CCHNP, enviados a diagnóstico genético al Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia; en un caso se ha confirmado la existencia de mutación en MLH1. Otra familia más ha sido enviada al Hospital de Cruces y se ha hallado una mutación en el gen MSH2.

El *Servicio de Digestivo del Hospital San Eloy* ha participado en un estudio multicéntrico español sobre cáncer de colon hereditario, aunque los casos enviados eran de la poliposis familiar (Gen APC).

3) *Por último, con respecto a la Consulta de Consejo Genético*, esta se pasa específicamente desde el año 2005 en el Hospital de Cruces, para dar la información necesaria a los pacientes que han participado en los Proyectos de Investigación, tanto a los nuevos, como a los pacientes en los que se ha hallado mutación y a sus familiares, sean del propio Hospital o de otros de la CAPV. Esta Consulta la lleva una Genetista y la cubre el Hospital de Cruces. En ella se utilizan los Protocolos y Consentimientos Informados regulados de los Proyectos.

Además de esta Consulta, en la encuesta se ha detectado que en el Instituto Oncológico de Gipuzkoa, hay una oncóloga que lleva también una Consulta específica de Consejo Genético para cáncer. Esta oncóloga a su vez ha contestado haber recibido una formación específica en cáncer hereditario, ya que ha asistido a cursos de la SEOM y rotado en la consulta de Consejo Genético del Hospital San Carlos de Madrid. El Hospital Donostia dispone también desde 2006 de una oncóloga formada en Consejo Genético que se dedica al cáncer familiar. Finalmente se ha detectado otra persona del Hospital San Eloy, que está realizando un master en psicología sobre consejo genético.

5.1.2. Previsión de carga de trabajo en diagnóstico y consejo genético de cáncer de mama y CCHNP en la CAPV

A la hora de planificar servicios de Consejo y Diagnóstico Genético debe tenerse en cuenta la demanda actual, y las previsiones de demanda futura de diagnóstico y consejo para otras enfermedades genéticas. Lógicamente, además de responder a las necesidades actuales de atención en el cáncer de mama y colon hereditarios, las decisiones que se adopten deben realizarse en el contexto de una planificación estratégica más amplia de los Servicios o Unidades de gestión de Genética, en la red sanitaria pública de la CAPV. La «Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (guía GEN)» (Márquez S y cols, 2006) y el «Plan de Genética de Andalucía» podrían servir bien de guía para la CAPV. Pero no es objeto de este trabajo hablar de ello y nos debemos limitar en este apartado a estimar la carga potencial de trabajo en lo referente a los cánceres de mama y de colon hereditarios.

Es importante para ello precisar la Indicación, identificar bien a los pacientes e implantar una buena y protocolizada derivación de los mismos. Los cálculos que se presentan a continuación sobre previsión, están realizados teniendo en cuenta las indicaciones que se están utilizando en la CAPV en los diversos proyectos de Investigación. Son por lo tanto aproximados y quizás excesivamente ajustados puesto que corresponden a los casos de más alto riesgo, cuando se sabe que la Consulta de Consejo Genético en otros países en las que está implantada, asume además muchos otros casos con no tanta agregación familiar. Hechas estas consideraciones, estas serían por lo tanto unas previsiones preliminares.

1) *Con respecto a la previsión de la carga de trabajo que supondría la prestación del Diagnóstico y el Consejo Genético del cáncer de mama y ovario en la CAPV* a personas con sospecha de cáncer de mama u ovario hereditarios, para estimar la misma se deben tener en cuenta y evaluar distintas variables:

- la previsible incidencia de casos nuevos de cáncer que se ajustarían a criterios de derivación a consulta de consejo y diagnóstico genético;
- el porcentaje de casos del apartado anterior que irían a consulta de consejo genético;
- el porcentaje de personas a las que se realizaría una prueba de diagnóstico genético tras la consulta de consejo genético;
- el porcentaje de casos índice estudiados en los que se diagnostica la presencia de una mutación en los genes BRCA1 y 2;
- y por último el porcentaje de casos de familiares que se estudiarían a partir de la confirmación de una mutación en un caso índice.

Criterios de derivación a consulta de Consejo y Diagnóstico Genético

Los criterios para derivar a consulta de Consejo Genético podrían ser los siguientes, que son los recomendados actualmente por diversas Asociaciones profesionales:

- Un caso de cáncer de mama (CM) menor o igual a 40 años (que se discute se pueda bajar a 30 años).
- Diagnóstico de cáncer de mama y ovario en la misma mujer.
- Dos o más casos de CM en la familia, emparentados de primer grado, uno de los cuales es menor de 50 años o es bilateral.
- Un caso de CM menor de 50 años o bilateral y un caso de cáncer de ovario en familiar de primer grado.
- Tres o más casos de cáncer de mama y ovario en la familia, en parientes de primer o segundo grado.
- Dos casos de cáncer de ovario en la familia, en parientes de primer grado.
- Un caso de CM en el varón y familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama u ovario.
- Cualquier caso de cáncer de mama en varones.
- Cualquier caso de cáncer de ovario en menores de 50 años.

Casos nuevos anuales previsibles de cáncer de mama u ovario que se ajustarían a criterios de derivación a consulta de Consejo y Diagnóstico Genético

En el periodo 1986-1995 se diagnosticaron 75 nuevos casos de cáncer de mama en varones y 7.227 en mujeres, de ellos 1.143 en mujeres con edad menor de 45 años, es decir unas 114 al año. No disponemos de datos de las que tendrían menos de 40 años, pero podríamos estimar esta última cantidad en *unas 80*. En ese mismo periodo se diagnosticaron 1.159 casos de cáncer de ovario, de ellos 247 en menores de 45 años de edad, es decir, *unas 25 al año*.

Respecto a los antecedentes familiares de cáncer de mama disponemos de los datos del Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama (PDPCM) de la CAPV, donde, al contrastar los antecedentes familiares en mujeres diagnosticadas de cánceres de intervalo en el PDPCM de la CAPV, que eran mujeres entre 50 y 65 años de edad, se estima que *en torno al 8% de ellas tenían antecedentes familiares* que las harían candidatas a consejo genético por cumplir los criterios de inclusión mencionados previamente. Aplicando esa proporción del 8% a los 609 cánceres de mama esperables anualmente en mayores de 45 años, supondría otros 49 casos al año de candidatas a consejo y estudio genético a los que habría que restar las ya estudiadas por haberlo hecho a una de sus familiares jóvenes, con lo que quedarían *unas 30* (Tabla 1).

Porcentaje de casos que acabarían acudiendo a la Consulta de Consejo Genético y realizándose una prueba de Diagnóstico Genético

Es probable que no todos los casos acudan a Consulta de Consejo Genético; algunos porque no sepan de su existencia, otros porque no deseen ir voluntariamente. Se calcula para muchas enfermedades genéticas que, en las sociedades occidentales, la población responde en un 80% más o menos. Luego, entre las personas que acudieran a la consulta de consejo genético, una parte de ellas o no serán candida-

tas para estudio Genético, o decidirán no realizarlo. Para saber ese número hay que tener en cuenta cuántas personas quieren hacerse la prueba tras realizar la estimación previa de probabilidad de mutación en base al pedigrí. En la experiencia de la Consulta del Hospital de Cruces, todos los pacientes que acudieron habiendo tenido cáncer y con criterios de inclusión, se hicieron el test genético. No es el caso de los familiares sanos, que se lo piensan y, a veces, optan por no hacérselo.

Porcentaje de personas estudiadas en que se diagnostica mutación y familiares a estudiar en esos casos

De la experiencia del Hospital de Cruces, con el 17.5% de casos índices con presencia de alteración en el ADN, que hace recomendable el estudio de familiares, y sobre una previsión de 115 nuevos casos, se puede calcular que se hallarían unas 20 mutaciones que, a una media de 4 familiares por caso, nos aportarían *otros 80 familiares* más a estudio.

Tabla 1. Previsión de casos nuevos de cáncer por año susceptibles de Consejo y Estudio Genético de mutaciones BRCA en la CAPV

Cánceres de mama en mujeres menores de 40 años	80
Cánceres de mama en mujeres mayores de 40 años con antecedentes de criterios de inclusión para estudio genético	30
Cánceres de ovario en menores de 45 años	25
Cánceres de mama en varones	8
Total	143
Reducción al 80% por no acudir a Consulta	115
Familiares de casos con mutación	80
TOTAL	195

Resumiendo, estimamos una *previsión de carga de trabajo de Diagnóstico Molecular del Cáncer de mama, de unos 195 casos a estudio al año, 115 en casos índice y 80 en familiares* (Tabla 1).

Para las *consultas de Consejo Genético*, hay que calcular que cada caso candidato a estudio genera por lo menos dos Consultas: en la primera se explican las pruebas, se realiza el árbol familiar, se calculan los riesgos y se recaba el Consentimiento Informado; y en la segunda se explica el resultado y se aconseja sobre el futuro y el pronóstico. No se contabilizan en este apartado las Consultas de seguimiento de los casos con mutación. Con los cálculos de la Tabla anterior, *se generarían por lo menos unas 390 Consultas*. Sin embargo, hay que tener presente por un lado, que las familias en las que hay agregación familiar (15 al 20% de todos los casos de cáncer de mama) sin cumplir los criterios de alto riesgo, también se han de beneficiar del consejo genético. Y por otro lado, ya se ha dicho que disponemos de una información limitada de las características clínicas y moleculares de los síndromes de predisposición al cáncer hereditario, en nuestra población. Parece razonable, en consecuencia, trabajar con criterios de selección no excesivamente restrictivos, a la hora de prever el número de consultas, al objeto de no excluir del estudio a posibles familias con mutaciones en genes de susceptibilidad. Una y otra circunstancias van a repercutir en un incremento del número de familias atendidas en la(s) consulta(s).

2) Con respecto a la estimación de la previsión de la carga de trabajo que supondría la prestación del Diagnóstico y el Consejo Genético del cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC) en la CAPV, se deben tener en cuenta los diversos criterios que se han establecido en los consorcios internacionales como han sido los de Amsterdam y Bethesda, que se muestran en la Tabla 2.

A diferencia del cáncer de mama, *no disponemos de muchos de los datos necesarios locales necesarios* para poder estimar la carga de trabajo relacionada con el CCHNP en la CAPV, salvo la experiencia del Hospital de Cruces y los casos recogidos en el Hospital Donostia, que se corresponden mayoritariamente a pa-

cientes con criterios de Amsterdam o Síndrome de Lynch. Con estos datos, no es fácil averiguar la incidencia anual esperable de nuevos casos de Síndrome de Lynch, pero sí se ve la necesidad de establecer la prestación para este grupo de pacientes, gracias a la evidencia científica del hallazgo de mutaciones en ellos (Martinez-Bouzas C et al., 2007).

Tabla 2. **Criterios clínicos para el diagnóstico del cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP)**

<p>Criterios de Amsterdam</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tres familiares con cáncer colorrectal, uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos. 2. Casos en al menos dos generaciones. 3. Al menos un caso de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
<p>Criterios de Amsterdam II</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tres familiares con un cáncer asociado al síndrome (colorrectal, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos. 2. Casos en al menos dos generaciones. 3. Al menos un caso de cáncer diagnosticado antes de los 50 años.
<p>Criterios de Amsterdam modificados</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En familias muy pequeñas, dos casos de cáncer de colon en familiares de primer grado en al menos dos generaciones, al menos un caso de cáncer diagnosticado antes de los 55 años. 2. En familias con dos familiares de primer grado con cáncer de colon, un tercer familiar con un cáncer de aparición temprana inusual o cáncer de endometrio.
<p>Criterios de Bethesda</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Criterios de Amsterdam. 2. Personas con dos tipos de cánceres relacionados con el CCHNP (incluyendo cánceres de colon sincrónicos o metacrónicos). 3. Personas con cáncer de colon y un familiar de primer grado con cáncer de colon y/o cánceres extracolónicos relacionados con el CCHNP y/o adenoma (cáncer con menos de 45 años de edad y adenoma con menos de 40). 4. Personas con cáncer de colon o de endometrio diagnosticado antes de los 45 años de edad. 5. Personas con cáncer de colon derecho con patrón histológico no diferenciado antes de los 45 años de edad. 6. Personas con cáncer de células en anillo de sello diagnosticados antes de los 45 años de edad. 7. Personas con adenomas de colon diagnosticados antes de los 40 años.

Además, en el caso del diagnóstico genético del HNPCC, el estudio puede comenzar en tejido tumoral y continuar en sangre periférica. Es habitual, por ejemplo, seleccionar las familias de cáncer de colon candidatas al estudio de los genes de reparación, mediante inestabilidad de microsatélites y/o inmunohistoquímica en tejido tumoral. En la medida de lo posible es importante poder realizar estas pruebas en el propio laboratorio, o al menos en el propio hospital para un mejor control del proceso. Hay que tener presente que, además, habrá que solicitar los tumores a Servicios de Anatomía Patológica de múltiples hospitales dentro y fuera del País Vasco. La coordinación y seguimiento de estos estudios consume bastante tiempo, más si se depende de la labor de múltiples laboratorios. Es necesario por lo tanto poder disponer de laboratorios preparados para poder asumir todos los pasos del proceso diagnóstico, o al menos el mayor número de ellos. Conviene tener presente estos aspectos a la hora de proponer futuras dotaciones de personal y de equipamiento.

La evaluación sobre la previsión de los casos a estudio realizada a continuación, no tiene en cuenta el estudio molecular previo en tumor, pues no se han recogido experiencias de este tipo en la CAPV. Se han utilizado por lo tanto de forma teórica sólo los criterios de Bethesda para evaluar el número de diagnósticos previsible, sin diferenciar si se debieran hacer los estudios moleculares primero en tumor o directamente en sangre periférica.

Para este tipo de evaluación, se debe conocer el número de casos anuales de cáncer de colon en personas menores de 45 años de edad. En el periodo 1986-1995 se diagnosticaron una media anual de 446 nuevos casos de cáncer de colon en la CAPV, 23 de ellos en personas menores de 45 años. Si se incluyeran los cánceres de recto habría que añadir 12 casos más al año en menores de 45 años.

Según los criterios de Bethesda serían candidatos para estudio genético las 23 personas con cáncer de colon, las 12 con casos de neo de recto y aquellas con cáncer de endometrio diagnosticado antes de los 45 años (criterio 4). Entre 1986 y 1995, como media se diagnosticaron anualmente en la CAPV 152 cánceres de endometrio, 6 de ellos en mujeres menores de 45 años, que podrían o hacerlo únicamente si hubiera además algún caso de cáncer de colon previo en la misma persona o en la misma familia.

Además, a efectos de esta estimación, también se deberían incluir los cánceres de colon diagnosticados en personas mayores de 45 años y que cumplieran criterios de inclusión por antecedentes personales o familiares, que podemos asumir aproximadamente en un 5% de los casos en mayores de 45 años, lo que implicaría una media de 21 casos al año. Si se incluyeran los casos de cáncer de recto habría que añadir otros 15 casos al año.

Con todo esto, y aplicando las mismas correcciones planteadas para el cáncer de mama (los que no desean estudio Genético, los familiares de los casos con mutación, etc.), se han realizado las previsiones básicas que se muestran en la Tabla 3 y con las que se concluye que *es previsible una carga de trabajo en el Diagnóstico Molecular del Cáncer de colon, de unos 117 casos nuevos al año, 62 en casos índice y 55 en familiares de casos con mutación* (calculado sobre el 23% de mutaciones hallado en el Hospital de Cruces y sobre 4 familiares de media/familia).

Tabla 3. **Previsión de casos nuevos de cáncer por año susceptibles de Consejo y Estudio Genético por posible CCHNP en la CAPV**

Cánceres de colon y recto en menores de 45 años	35
Cánceres de endometrio en menores de 45 años	6
Cánceres de colon y recto y/o de localizaciones ligadas a CCHNP, en mayores de 45 años que cumplan otros criterios de Ámsterdam II o Bethesda (antecedentes familiares o varios cánceres en una persona,...).	
Hipótesis del 5% del total de casos anuales	36
Total	77
Reducción al 80% por no acudir a Consulta	62
Familiares de casos con mutación	55
TOTAL	117

Si los pacientes con criterios de Bethesda se criban inicialmente por medio de técnicas de patología molecular realizadas en el tumor, antes de pasar a realizar el estudio genético en muestras de sangre, aplicando los resultados de Piñol y col. (2005) a los casos de cáncer en la CAPV, se reducirían los estudios genéticos en sangre a la mitad, o sea unos 50-60 al año, pero en cambio, habría que organizar la prestación de la patología molecular, como ya se ha dicho.

Con respecto a la Consulta de Consejo Genético, y con las mismas consideraciones que se han hecho para el cáncer de mama (que no se incluyen aquí las familias en las que hay agregación sin cumplir los criterios de alto riesgo, y que también se han de beneficiar de la consulta), los estudios genéticos de la Tabla 3 *generarán a su vez, por lo menos, unas 234 Consultas (117 primeras y 117 de explicación de resultados)*.

5.2. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA EXISTENTE SOBRE EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

5.2.1. La probabilidad de tener una mutación BRCA

Como se ha visto en el anterior apartado, gracias a los Proyectos de Investigación del Departamento de Sanidad, se dispone actualmente en la CAPV de datos sobre frecuencia de mutaciones en pacientes se-

leccionados según criterios de riesgo. Pero en ningún caso disponemos de estudios poblacionales generales que hayan analizado la prevalencia de las mutaciones BRCA en nuestro entorno. Tampoco disponemos de este tipo de estudios en otras poblaciones, pues la mayoría de trabajos se basan en estimaciones a partir de los grupos de riesgo.

Así, la prevalencia de mutaciones BRCA en familias con casos de cáncer de mama y/o de ovario depende de varios factores: el tipo de cáncer, el número de casos en la familia, la edad de aparición y sus características étnicas.

Disponer de buenos modelos de predicción de la probabilidad pre-test de encontrar una mutación BRCA es clave para conseguir estrategias de cribado clínicamente adecuadas y más coste efectivas. Si se realizan las pruebas en quienes tienen una alta probabilidad de tener una mutación, el coste por caso detectado disminuirá. Además, si esos modelos tuvieran buena especificidad se evitarían pruebas y angustias innecesarias a muchas personas que no tienen mutación. Para no perder detección de casos de portadoras de mutaciones es importante que esos modelos tengan una alta sensibilidad.

Diversos investigadores han desarrollado modelos para estimar la probabilidad de encontrar una mutación BRCA. La mayoría de ellos utilizan técnicas de regresión logística para calcular la probabilidad pre-test de tener una mutación en una familia con una determinada historia de cáncer.

Aquí sólo nos detendremos con un poco de detalle en dos de los modelos disponibles actualmente: el del BRCAPRO, por ser uno de los más utilizados y evaluados, y el del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por ser un modelo desarrollado en España.

Quienes estén interesados en otros modelos publicados profundizar en este tema pueden conseguir más información en las referencias recogidas en la bibliografía de este estudio: modelo de Couch (1997), modelo de Shattuck-Eidens (1997), modelo de Frank (1998; 2002), modelo de Leiden (Peelen 1997), modelo de Helsinki (Vahteristo 2001), el de Evans (2004), o el modelo Myriad (<http://www.myriadtests.com/brac.htm>).

1. El modelo BRCAPRO

El modelo de Parmigiani (1998), que es el usado en el programa informático BRCAPRO, utiliza un modelo estadístico para calcular la probabilidad de una mujer de tener una mutación BRCA1, BRCA2, ambas o ninguna de ellas, usando información relativa a la historia personal de cáncer de la mujer y de la historia de cáncer de mama y ovario entre familiares de primero y segundo grado (Parmigiani 1998, 1999). El programa informático *CancerGene* ⁽¹⁾, que incluye el BRCAPRO, también proporciona un modelo de estimación de la probabilidad de mutación genética MSH2 o MLH1.

Berry (2002) realizó un estudio para validar la fiabilidad del programa BRCAPRO, comparando las estimaciones de probabilidad de tener una mutación y el resultado del test genético en un grupo de 301 personas, tres de ellas varones, 126 de familias judías askenazis, 243 con cáncer de mama, 49 de ovario, 34 sin cáncer, de las cuales 139 dieron positivo en un test genético para BRCA1 y 29 para BRCA2. Encontraba una sensibilidad del 85%, esto es, que se le escaparían en torno al 15% de las mutaciones, por lo que considera que es una herramienta útil para el consejo genético en mujeres que quieran saber su probabilidad de ser portadoras de una mutación BRCA1 o BRCA2.

No hemos encontrado estudios de validación de dicho programa en mujeres de nuestro entorno, por lo que es difícil saber si es igual de fiable en nuestro medio.

⁽¹⁾ (<http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/>)

Euhus (2002) comparaba la fiabilidad del programa BRCAPRO frente a profesionales genetistas experimentados en el análisis de riesgos, y encontraba que la sensibilidad era similar y que la especificidad era mayor en el programa informático.

Por su parte, Evans (2004) considera que el modelo BRCAPRO presenta algunas limitaciones prácticas, dado que se necesita un ordenador y comprar el software necesario y es necesario bastante tiempo y cuidado para rellenar los datos necesarios, dado que cualquier error puede afectar de manera relevante la predicción del riesgo. Por ello, Evans (2004) desarrolló un modelo sencillo por puntuaciones, denominado *Manchester scoring system*, que validaron y compararon con otros modelos, —entre ellos el BRCAPRO— y encontraron que su modelo era válido en su muestra y que su modelo era el que mejor relación sensibilidad especificidad tenía para un punto de corte del 10% de probabilidad de detección de mutaciones, siendo superior al resto de modelos, incluso al BRCAPRO.

2. El modelo del Hospital Clínico San Carlos de Madrid

De la Hoya (2002) desarrolló un modelo de regresión logística basado en datos de pacientes referidos a dos hospitales, el Clínico San Carlos de Madrid y el Clínico de Barcelona, que consideraba como variables predictoras el número de cánceres de ovario en la familia, la edad media al diagnóstico, la presencia o ausencia de cánceres concomitantes de mama u ovario en una mujer concreta, la aparición de cáncer de mama bilateral, y/o cáncer de mama en algún varón.

De la Hoya (2003) analizó la fiabilidad de cuatro modelos de uso fácil, incluyendo el suyo, en 109 familias españolas con casos de cáncer de mama y/o ovario, previamente analizadas por pruebas genéticas de detección de mutaciones BRCA. La prevalencia de mutaciones en su muestra era del 18% para BRCA1 y 12% para BRCA2.

Comparaban la fiabilidad de esos modelos frente a la predicción subjetiva realizada por un consejero genético experimentado, analizando la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, así como las áreas bajo la curva ROC.

En general todos los modelos funcionaban bien, mejorando los resultados del consejero genético, por lo que consideran que su uso puede ser útil para mejorar el trabajo de los consejeros genéticos, sugiriendo que es posible que no siempre será necesario desarrollar modelos específicos para poblaciones concretas, aunque su estudio les hace concluir que esos modelos pueden ofrecer diferentes resultados en poblaciones con alta prevalencia de mutaciones BRCA2.

5.2.2. El riesgo de cáncer de mama y de ovario en mujeres portadoras de mutaciones BRCA

5.2.2.1. Medidas de estimación del riesgo de cáncer de mama

Con el término *riesgo* nos referimos a la probabilidad de padecer un determinado suceso, probabilidad que debe estar siempre referida a un determinado periodo de tiempo. En la literatura médica y epidemiológica se utilizan distintos términos y conceptos de riesgo. A continuación describimos de manera sucinta los más habituales.

El *riesgo medio poblacional* (Armstrong 2000), denominado también *riesgo vitalicio* (Hernández-Bronchud 1996), es el riesgo acumulado de sufrir un cáncer de mama a lo largo de toda la vida de la mujer. Suele expresarse habitualmente en porcentajes, así, por ejemplo, el estudio de Izquierdo (1996) concluye que el 7% de las mujeres catalanas desarrollaría un cáncer de mama a lo largo de su vida si vivieran 85 años, lo que supone una de cada 15 mujeres. Ese riesgo sería del 11% en las mujeres de EE.UU., esto es, una de cada nueve mujeres (American Cancer Society 1991). En cambio sólo una de cada 13 mujeres australianas lo desarrollará a lo largo de su vida, esto es el 8% (Meiser 2000).

El *riesgo absoluto para un determinado periodo* expresa la probabilidad de aparición de un cáncer en el periodo de tiempo que se estudie. Dado que esa probabilidad cambia con la edad, habitualmente suele presentarse de manera separada para los distintos grupos de edad. Es habitual también la presentación del *riesgo acumulado* hasta una determinada edad.

En la *tabla 4* se presentan las estimaciones del riesgo de desarrollar un cáncer de mama para las mujeres de la CAPV, basadas en las tasas de incidencia de ese tipo de cáncer para cada edad, publicadas por el Registro de Cáncer de la CAPV para el periodo 1987-1994.

Tabla 4. Riesgo de cáncer de mama (tumores «in situ» ó malignos) en mujeres de la CAPV

GRUPOS DE EDAD (AÑOS)	% de mujeres de esa edad que desarrollarán un cáncer de mama en los siguientes 5 años	En los siguientes 5 años se producirá un caso por cada X mujeres de esa edad	% de mujeres que habrán tenido un cáncer de mama desde que nacieron hasta el final de ese intervalo de edad	Se producirá un caso por cada X mujeres que hayan llegado hasta el final de ese intervalo de edad
0-4	0,00	—	0,00	—
1-4	0,00	—	0,00	—
10-14	0,00	—	0,00	—
15-19	0,0005	200.000	0,00	200.000
20-24	0,003	33.333	0,00	28.571
25-29	0,0305	3.279	0,03	2.941
30-34	0,1195	837	0,15	651
35-39	0,2435	411	0,40	252
40-44	0,504	198	0,90	111
45-49	0,667	150	1,57	64
50-54	0,723	138	2,29	44
55-59	0,7815	128	3,07	33
60-64	0,823	122	3,90	26
65-69	0,895	112	4,79	21
70-74	0,9445	106	5,74	17
75-79	0,9975	100	6,73	15
80-84	0,9325	107	7,67	13
85+	0,965	104	8,63	12

Las columnas segunda y tercera de esta tabla nos dan información acerca de la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama en los siguientes 5 años, mientras que las dos columnas finales nos hablan del riesgo acumulado de haber tenido un cáncer de mama desde el nacimiento hasta una determinada edad.

Por ejemplo, una mujer que acabara de cumplir 50 años tendría un riesgo del 0,723% de desarrollar un cáncer de mama en los siguientes cinco años; esto es lo desarrollaría una de cada 138 mujeres de 50 años. Para esa mujer el riesgo acumulado de haber tenido un cáncer de mama hasta esa edad sería de 1,57%, esto es se habría producido un cáncer por cada 64 mujeres que hayan vivido hasta cumplir los 50 años.

Dado que no han aparecido casos de cáncer de mama antes de los 15 años el riesgo hasta esa edad es cero.

En el ámbito de la genética se utiliza el término *penetrancia* para expresar la probabilidad de que un determinado gen o una mutación produzca una determinada característica o enfermedad. Por ejemplo, si el 50% de las personas con mutación en el gen de la neurofibromatosis desarrollan la enfermedad, se dice que la penetrancia de ese gen es de 0,5 (o expresado como porcentaje, del 50%). La *penetrancia* puede expresar tanto el riesgo acumulado hasta una determinada edad como el riesgo vitalicio.

Para poder estimar el riesgo de desarrollar un cáncer de mama o de ovario en mujeres portadoras de una mutación BRCA es necesario basarse en estudios de seguimiento que analicen la aparición o no de esos tipos de cáncer en mujeres con mutación BRCA confirmada.

Dado que los conocimientos sobre este campo son relativamente nuevos, no se dispone de estudios de cohortes prospectivas de larga duración donde se haya realizado seguimiento a números altos de mujeres con esas mutaciones.

Además se han identificado centenares de mutaciones diferentes de proteínas truncadas en los genes BRCA1 y BRCA2 en mujeres de familias con historia personal o familiar de cáncer de mama o de ovario, mutaciones que parecen tener penetrancias diferentes. Hay también mutaciones o alteraciones en esos genes cuya trascendencia se desconoce.

5.2.2.2. El metaanálisis de Antoniou

El estudio publicado por Antoniou (2003), que integra datos de distintos estudios y en cuya elaboración han participado genetistas de distintos países, es el más completo de los publicados hasta ahora. En el mismo Antoniou realizan un metaanálisis integrando datos de 22 estudios distintos, la mayoría realizados en distintos países de Europa, EE.UU. o Canadá, que suponen en conjunto un total de 6.965 mujeres con cáncer de mama, 176 varones con cáncer de mama, y 998 casos de cáncer de ovario, entre los que se habían diagnosticado como portadores de mutaciones 289 casos de BRCA1 y 221 de BRCA2.

Dicho estudio plantea de manera extensa interesantes reflexiones sobre la utilidad, potencialidades, problemas y limitaciones del uso de los datos de estudios individuales para calcular riesgos de cáncer de mama y ovario en portadoras de mutaciones BRCA.

En las tablas siguientes, tomadas del estudio de Antoniou (2003), se muestran los datos de penetrancia estimada en distintos estudios. En ellas puede verse como en general el riesgo estimado de cáncer de mama y/o de ovario es mayor en los estudios basados en familias con alto número de casos de cáncer que en estudios basados en series de casos no seleccionados.

Tabla 5. Riesgo de cáncer de mama y de ovario asociado a mutaciones BRCA1 y BRCA2 (Antoniou, 2003)

BRCA1 y BRCA2		% Riesgo de cáncer de mama (IC 95%)		% Riesgo de cáncer de ovario a los (IC 95%)	
		A los 50 años	A los 70 años	A los 50 años	A los 70 años
Hopper 1999	Casos de cáncer de mama en población	10 (0-24)	40 (16-64)		
Struewing 1997	Judías Ashkenazi sin cancer ^c	33 (23-44)	56 (40-73)	7 (2-14)	16 (6-28)

Tabla 6. Estudios sobre riesgo de cáncer de mama y de ovario asociado a mutaciones BRCA1 (Antoniou, 2003)

Estudio	Historia familiar	% Riesgo de cáncer de mama (IC 95%)		% Riesgo de cáncer de ovario (IC 95%)	
		A los 50 años	A los 70 años	A los 50 años	A los 70 años
Ford 1994	Familias con múltiples casos de cáncer de mama/ovario	73 (49-87)	87 (72-95)	29 (16-40)	44 (28-56)
Easton 1995	Familias con múltiples casos de cáncer de mama/ovario	51	85	23	63
Antoniou 2000	Familias con múltiples casos de cáncer de ovario	39	72	17	53
Antoniou 2000	Casos de cáncer de ovario detectados en hospital	34 (17-60)	50 (26-82)	21 (8-47)	68 (36-94)
Warner 1999	Casos de cáncer de mama detectados en hospital en judías Ashkenazi ^b		60		
Satagopan 2001	Casos de cáncer de mama detectados en hospital en judías Ashkenazi ^b		46 (31-80)		
Anglian B.C. S.G. 2000	Casos de cáncer de mama en población	32 (2-62)	47 (5-82)	11 (1-74)	36 (4-99)
Risch 2001	Casos de cáncer de ovario en población	13	30	5.4	15

Tabla 7. Riesgo acumulado de cáncer de mama y de ovario asociado a mutaciones BRCA2 (Antoniou, 2003)

BRCA2		% Riesgo de cáncer de mama (IC 95%)		% Riesgo de cáncer de ovario (IC 95%)	
		A los 50 años	A los 70 años	A los 50 años	A los 70 años
Ford 1998	Familias con múltiples casos de cáncer de mama/ovario	28 (9-44)	84 (43-95)	0.4 (0-1)	27 (47)
Antoniou 2000	Familias con múltiples casos de cáncer de mama/ovario	19	71	1	31
Warner 1999	Casos de cáncer de mama detectados en hospital en judías Ashkenazi ^d		28		
Satagopan 2001	Casos de cáncer de mama detectados en hospital en judías Ashkenazi ^d		26 (14-50)		
Thorlacius 1998	Casos de cáncer de mama en población ^e	17 (9-26)	37 (22-54)		
Anglian Breast Cancer Study Group 2000	Casos de cáncer de mama en población	18 (2-32)	56 (5-80)	3 (0-19)	10 (1-55)
Risch 2001	Casos de cáncer de ovario en población	3.6	8.8	1.6	4.5

^b Portadoras de 185delAG y 5382insC.

^c Portadoras de 185delAG, 5382insC y 6174delT.

^d Portadoras de 6174delT.

^e Portadoras de 999del5.

Penetrancia por mutaciones específicas

En la *Tabla 8*, se presentan las cifras de incidencias específicas de cáncer calculadas en el metaanálisis de Antoniou (2003).

En portadoras de mutaciones BRCA1 se observa que la incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad hasta el grupo de 45-49 años, a partir del cual puede considerarse que se mantiene constante. Por su parte, las tasas de cáncer de ovario son bajas antes de los 30 años y van aumentando de manera acusada con la edad, en torno al 2% por año de edad.

Tabla 8. Incidencia estimada (%) de cáncer de mama y de ovario en portadoras de mutaciones BRCA por grupos de edad. Metaanálisis de Antoniou 2003

EDAD	BRCA1		BRCA2	
	Cáncer de mama	Cáncer de ovario	Cáncer de mama	Cáncer de ovario
20-24 años	0,02	0,001	0,02	0,001
25-29 años	0,11	0,002	0,12	0,002
30-34 años	0,74	0,18	0,36	0,004
35-39 años	1,59	0,28	0,78	0,01
40-44 años	2,92	0,87	0,91	0,08
45-49 años	4,28	1,49	1,34	0,14
50-54 años	2,65	0,96	1,76	0,60
55-59 años	3,01	1,19	2,00	0,75
60-64 años	2,70	2,26	2,17	0,38
65-69 años	2,96	2,49	2,38	0,42

En portadoras de mutaciones BRCA2 la incidencia de cáncer de mama se incrementa progresivamente con la edad, mientras que la de cáncer de ovario aumenta hasta la edad de 55-59 años y luego disminuye ligeramente.

En portadoras de mutaciones BRCA1, la incidencia acumulada para la edad de 70 años de cáncer de mama se estimaba en el 65% (IC. 95%: 51 a 75%) y la de cáncer de ovario en el 39% (IC. 95%: 22 a 51%). En portadoras de mutaciones BRCA2, la incidencia acumulada para la edad de 70 años de cáncer de mama se estimaba en el 45% (IC. 95%: 33 a 54%) y la de cáncer de ovario en el 11% (IC. 95%: 4,1 a 18%).

Un estudio de la Comunidad Autónoma del País Vasco estimaba que la incidencia acumulada de cáncer de mama en mujeres hasta los 70 años era cercana al 5% (Rueda 2006). Si comparamos ese dato con la incidencia acumulada esperada según los datos del metaanálisis de Antoniou, ello implicaría un riesgo relativo de cáncer de mama para portadoras de mutaciones de 13 puntos más para las BRCA1 y de 9 para las BRCA2.

En las figuras siguientes se representan gráficamente la incidencia acumulada de cáncer de mama y de ovario para distintas edades en mujeres portadoras de mutaciones BRCA.

Figura 1. Riesgo acumulado de cáncer de mama (◆) y de ovario (■) en portadoras de mutación BRCA1

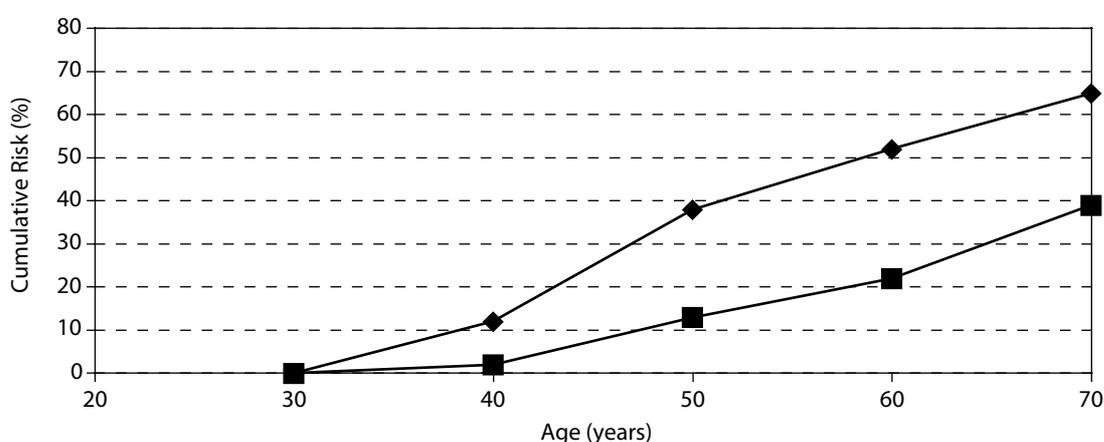
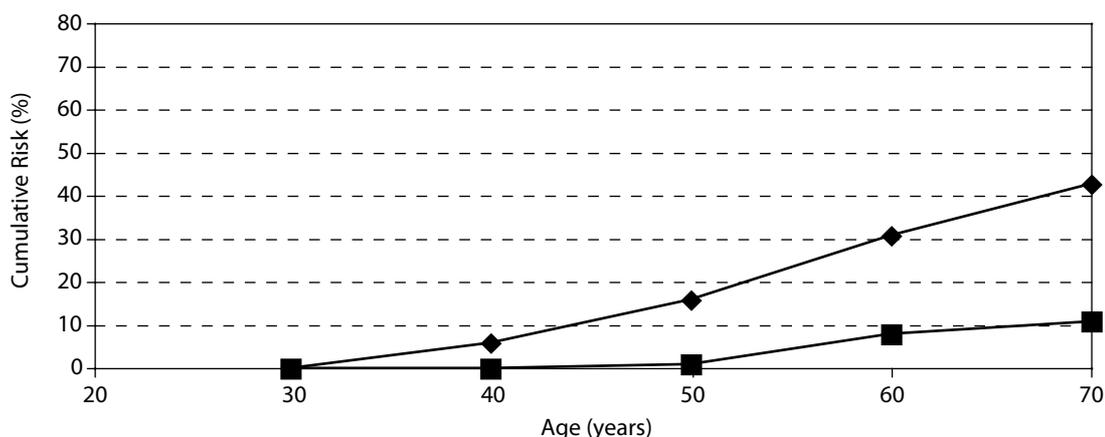


Figura 2. Riesgo acumulado de cáncer de mama (◆) y de ovario (■) en portadoras de mutación BRCA2



Antoniou, 2003 presenta también los riesgos relativos de esos cánceres, para distintos grupos de edad, comparando la incidencia en mujeres con mutación frente a la de la población general de Inglaterra y Gales.

Tabla 9. Riesgos Relativos de cáncer de mama y de ovario en portadoras de mutaciones BRCA (95% CI) (Antoniou 2003)

EDAD	BRCA1		BRCA2	
	Cáncer de mama	Cáncer de ovario	Cáncer de mama	Cáncer de ovario
20-29 años	17 (4,2-71)	1,0	19 (4,5-81)	1,0
30-39 años	33 (23-49)	49 (21-111)	16 (9,3-29)	1,0
40-49 años	32 (24-43)	68 (42-111)	9,9 (6,1-16)	6,3 (1,4-28)
50-59 años	18 (11-30)	31 (14-66)	12 (7,4-19)	19 (9,0-41)
60-69 años	14 (6,3-31)	50 (22-114)	11 (6,3-20)	8,4 (2,2-32)

5.2.2.3. Efectividad y seguridad de intervenciones en mujeres portadoras de mutaciones BRCA

Cuando a una mujer se le ha diagnosticado que es portadora de una mutación BRCA1 ó BRCA2, y por ello se supone que tiene un riesgo más elevado que el resto de la población de sufrir un cáncer mama y/o de ovario, se dispone de las siguientes opciones:

- a) Realizar un seguimiento vigilante por medio de mamografías periódicas y/o Resonancia magnética y/o ecografías, para la detección y tratamiento precoz del cáncer de mama, y controles ginecológicos para la prevención del cáncer de ovario, desde edades anteriores a los 50 años o con una periodicidad mayor (cada año o cada seis meses).
- b) Utilizar tratamientos farmacológicos de profilaxis con tamoxifeno.
- c) Cirugía de reducción de riesgo. Existen dos intervenciones:
 - c1) mastectomía bilateral profiláctica,
 - c2) ooforectomía profiláctica.

Aunque también existe la opción de no hacer nada diferente del resto de personas de su edad, esto es, realizar mamografías cada dos años entre los 50 y los 65 años, que son los grupos de edad de los Pro-

gramas de Detección Precoz de la CAPV. Sin embargo, esta opción no parece aceptable dado el alto riesgo de desarrollo de cáncer de mama en las mujeres más jóvenes portadoras de esas mutaciones.

En este capítulo analizaremos la evidencia disponible acerca de la efectividad y seguridad de las distintas opciones planteadas.

Señalaremos de entrada que no hay evidencia de buena calidad que provenga de estudios aleatorizados y que es difícil que en el futuro cercano se puedan realizar ese tipo de estudios sobre los temas aquí planteados, dado que las opciones son de consecuencias inmediatas muy diferentes y con implicaciones para la autoimagen, o proyectos vitales reproductivos muy distintas. Asimismo, la percepción de los riesgos, en parte mediada por su historia personal y/o familiar, puede ser muy distinta para diferentes mujeres con esas mutaciones. Por todo ello, es difícil asumir que las mujeres acepten ser sorteadas a uno u otro tratamiento.

La información que se presenta en los apartados siguientes no servirá para dar una respuesta directa acerca de cuál es la mejor alternativa para cada caso particular, pero puede ayudar a aclarar las posibles consecuencias de las mismas.

a) *Seguimiento vigilante*

Se ha recomendado a las mujeres portadoras de mutaciones BRCA, que deciden no someterse a ninguna intervención quirúrgica de tipo preventivo ni a tratamiento quimioprofiláctico, que se realicen examen mamario y una mamografía anual comenzando a edad temprana, a los 25 o 30 años, o cinco años menos de la edad de aparición de cáncer en un familiar directo (Burke 1997; NCCN 2005).

Sin embargo algunos estudios que han analizado portadoras de mutaciones BRCA controladas por ese tipo de seguimiento encontraban que cerca del 50% de los cánceres de mama identificados eran detectados en los intervalos entre las mamografías anuales y que cerca de la mitad de los cánceres invasivos habían afectado ya ganglios axilares para el momento del diagnóstico (Brekelmans 2001; Scheuer 2002; Komenaka 2004).

Robson (2004) considera que la baja sensibilidad de la mamografía en mujeres con mutaciones hereditarias puede deberse a varias razones, entre las que menciona la mayor densidad mamaria en las mujeres jóvenes, la apariencia mamográfica benigna de algunos cánceres asociados a mutaciones BRCA y la rápida tasa de crecimiento de tumores, que frecuentemente son de grado histológico alto.

Por ello se está investigando la posibilidad de que el seguimiento de mujeres portadoras de esas mutaciones incluya otras pruebas como la resonancia magnética o las ecografías.

En la tabla 10 se muestran datos de estudios que han analizado la fiabilidad de pruebas de diagnóstico por imagen en la detección de cáncer en mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, bien por ser portadoras de esas mutaciones, bien por tener un alto riesgo estimado por el modelo de Claus.

Dado que dos de esos estudios, el de Kriege (2004) y el de Warner (2004) son los que mayor número de mujeres portadoras de mutaciones BRCA tienen, en una *tabla del anexo II* se describen con detalle los datos más importantes de los mismos.

Otro estudio más pequeño, el de Hartman (2003), no incluido en la tabla anterior por falta de datos detallados, analizaba 49 mujeres con riesgo alto de cáncer de mama (>10% en los siguientes 10 años, según modelo de Claus), de ellas 19 con mutaciones BRCA, 12 con historia de cáncer de mama y tres de ovario, de las que 15 habían sido sometidas a ooforectomía y/o tratadas con tamoxifeno. Apareció un carcinoma ductal in situ de grado alto en una mujer portadora de BRCA1, que fue detectado por la resonancia, pero no por la mamografía.

Tabla 10. Precisión de varias pruebas de diagnóstico por imagen en el cáncer de mama en mujeres con mutaciones hereditarias BRCA

Estudio	Nº pacientes (Nº BRCA)	Sensibilidad %	Especificidad %	Valor predictivo + en %	% de cánceres detectados por RM con metástasis axilares
Tilanus-Linthorst 2000 Resonancia Magnética	109 (12)	100	94,0	33,0	0
Stoutjesdijk 2001 Resonancia Magnética Mamografía	139(25)	100 42,0	93,0 96,0	43,0 33,0	50
Warner 2004 Resonancia Magnética Mamografía Ultrasonidos	236 (236)	77,0 36,0 33,0	95,0 99,8 96,0	46,0 88,9 29,0	9
Kriege 2004 Resonancia Magnética Mamografía	1909 (358)	71,1 40,0	90,0 95,0	32,3 47,8	21
Kuhl 2003462 Resonancia Magnética Mamografía Ultrasonidos		96,1 43,0 47,0	95,1 94,3 88,4	56,9 38,0 17,5	35
Kuhl 2005613 Resonancia Magnética Mamografía Ultrasonidos		83 42 25	No disponible No disponible No disponible	43 29 30	
Podo 2002 Resonancia Magnética Mamografía Ultrasonidos	105 (con BRCA o 50% de tenerla)	100 12,5 12,5	99 100 100		

b) *Quimiopprofilaxis con tamoxifeno*

El tamoxifeno es un «antiestrogénico» sintético que incrementa los factores inhibitorios del crecimiento de las células mamarias y reduce los factores estimuladores del crecimiento mamario.

Hay ensayos clínicos aleatorizados que encuentran un efecto positivo del tratamiento del cáncer de mama con tamoxifeno (Early Breast Cancer Trialists, 2001), por lo que se ha planteado la cuestión de saber si el tamoxifeno puede ser útil en la prevención del cáncer de mama en mujeres con mutaciones genéticas del tipo BRCA 1 ó 2, tanto en aquellas que aún no han desarrollado ningún cáncer de mama como en las que ya han tenido uno.

Hasta ahora no se ha realizado ningún ensayo clínico aleatorizado que analice la efectividad y seguridad del uso preventivo del tamoxifeno en mujeres portadoras de mutaciones, por lo que se constata que *no hay evidencia de buena calidad acerca de la efectividad y seguridad del tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones BRCA*. Por ello no hay evidencia como para recomendar de manera concluyente el uso de tamoxifeno en mujeres con mutaciones BRCA.

Pasaremos a continuación a analizar la información de algunos estudios que pueden ayudar a evaluar el potencial papel del tamoxifeno y a recopilar la información necesaria para ayudar a profesionales y mujeres a la hora de decidir el posible uso del tamoxifeno.

El ensayo clínico aleatorizado americano *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial* (Fisher 1998), que comparaba tamoxifeno (20 mg/día) frente a placebo durante cinco años, encontró una reducción del 49% del riesgo de cáncer invasivo en las que tomaron tamoxifeno, aunque no analizaban su impacto en la mortalidad. Otros dos ensayos aleatorizados no encontraban ventajas significativas en las que tomaron tamoxifeno (Veronesi 1998; Powles 1998).

Los criterios de inclusión en los tres estudios no eran iguales, lo que pudiera haber influido en las diferencias de resultados encontrados. El estudio italiano de Veronesi (1998) era sólo con mujeres histerectomizadas. El estudio de *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial* (Fisher 1998) era en mujeres con útero normales, edad entre 35-59 años con un riesgo de cáncer de mama invasivo previsto en cinco años de al menos 1.66% (calculado según el modelo de Gail).

Las participantes en el estudio británico de Powles (1998) eran mujeres entre 30 y 70 años, que no hubieran padecido un cáncer de mama, pero con riesgo aumentado debido a historia familiar de cáncer de mama, definida por:

- Al menos un familiar de primer grado con cáncer de mama por debajo de los 50 años, o
- un familiar de primer grado con cáncer de mama bilateral, o
- un familiar de primer grado afectado a cualquier edad más otro familiar de primer o segundo grado afectado.
- También eran elegibles las mujeres con historia de biopsia benigna que tenían un familiar de primer grado con cáncer de mama.

Aunque no se sabe cuántas de las mujeres del estudio de Powles eran portadoras de mutaciones BRCA, dados los criterios de inclusión, es muy probable que fueran un porcentaje sustancialmente mayor que las del estudio americano de Fisher.

El riesgo de cáncer de mama era en ese estudio el mismo en el grupo con tamoxifeno que en el grupo con placebo (tamoxifeno 34, placebo 36, Riesgo Relativo = 1.06, IC. 95%: 0,7 – 1,7).

Un subestudio del citado *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial* (King, 2001) analizó la eficacia del tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama en portadoras de mutaciones BRCA 1/2 mayores de 35 años. Basan su análisis en 8 mujeres con BRCA1 (cinco con tamoxifeno y tres con placebo) y 11 con BRCA2 (tres con tamoxifeno y ocho con placebo), que habían desarrollado cáncer de mama. Este número de muestra es muy pequeño, y obliga de entrada a tratar con cautela los resultados. Encontraron que el tamoxifeno no producía disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de BRCA1, mientras que en las mujeres portadoras de BRCA2 la reducción era similar al de las mujeres no portadoras en los tumores estrógeno receptor positivos.

Un estudio de casos y controles (Narod, 2000) en mujeres con mutaciones BRCA y con un cáncer de mama, encontraba que el odds ratio de cáncer contralateral era menor en quienes tomaban tamoxifeno (0,5 IC. 95%: 0,28 a 0,89), y en quienes se habían sometido a quimioterapia (0,4 IC. 95%: 0,26 a 0,60), u ooforectomía (0,42 IC. 95%: 0,22 a 0,83). Desglosando por tipo de mutación, el odds ratio para quienes usaron tamoxifeno era de 0,38 (IC. 95%: 0,19 a 0,74) para portadoras de BRCA1 y de 0,63 (IC. 95%: 0,20 a 1,50) para las de BRCA2.

Algunos estudios han encontrado que entre el 70 y el 80% de los cánceres que se desarrollan en portadoras de mutación BRCA1 son receptor estrógeno negativo (Lipman 1999). Por su parte Pujol (2004) comenta que estudios recientes indican que BRCA1 interactúa y regula la actividad del receptor estrógeno receptor alfa.

Duffy (2002) ha estimado el potencial efecto del tamoxifeno en la prevención de cánceres de mama en mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2, utilizando un modelo que tenía en cuenta las posibles características de los cánceres de mama en lo referente al posible estatus estrógeno receptor positivo o negativo del tumor y los potenciales beneficios del tamoxifeno tomados de los estudios publicados. Encontraba que el posible beneficio del uso del tamoxifeno sería una reducción del riesgo de cáncer de mama del 13% en mujeres portadoras de BRCA1 (Riesgo Relativo de 0,87; IC. 95%: 0,68 a 1,11), intervalo que muestra que la diferencia no es estadísticamente significativa. La reducción sería mayor en portadoras de BRCA2, del 27% (Riesgo Relativo de 0,73; IC. 95%: 0,59 a 0,90). Concluye que el beneficio del uso de tamoxifeno es posible que sea muy modesto en portadoras de BRCA 1 y algo mayor en las de BRCA 2.

Grann (2000) realizaba un análisis de decisiones comparando el potencial efecto del tamoxifeno o raloxifeno frente a la cirugía profiláctica. En su modelo, una mujer con 30 años y una mutación BRCA si en lugar de seguimiento vigilante usara otro tratamiento, como media, prolongaría su vida: 0,9 años (IC 95%: 0,4 a 1,2) tratada con ooforectomía bilateral; 3,4 años (IC 95%: 2,7 a 3,7) con mastectomía bilateral; 4,3 años (IC 95%: 3,6 a 4,6) si tratada con ambas intervenciones quirúrgicas; si usara tamoxifeno 1,6 años (IC 95%: 1,0 a 2,1) y con raloxifeno 2,2 años (IC 95%: 1,3 a 2,8 años). Si se incluía la calidad de vida el uso de tamoxifeno o raloxifeno superaría a la cirugía profiláctica, incluso si el tratamiento se retrasara a los 40 o 50 años de edad. Todas las intervenciones eran más coste efectivas y ahorraban costes comparadas con la opción de seguimiento vigilante.

Tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama

El estudio de casos y controles de Narod (2000), que analizaba el impacto del tamoxifeno en la aparición de un nuevo cáncer en la mama contralateral en mujeres con mutaciones, comparaba 209 casos de mujeres con cáncer bilateral y mutación BRCA1 ó BRCA2, con 384 mujeres con una de esas mutaciones pero con sólo un cáncer de mama. Entrevistaron a las mujeres o les enviaron un cuestionario para saber si habían recibido tratamiento con tamoxifeno o no. Según sus datos, el uso de tamoxifeno protegería de la aparición de cáncer contralateral: odds ratio de 0,38 (IC. 95%: 0,19 a 0,74) en portadoras de BRCA 1 y de 0,63 (IC. 95%: 0,20 a 1,50) en portadoras de BRCA2, este último no significativo estadísticamente. También encontraron reducción de riesgo en mujeres tratadas con ooforectomía (0,42; IC. 95%: 0,22 a 0,83) y con quimioterapia (0,40; IC. 95%: 0,26 a 0,60). El efecto del tamoxifeno parecía independiente del de la ooforectomía.

c) Cirugía de reducción de riesgo

Hay dos intervenciones quirúrgicas cuyo objetivo es la disminución del riesgo de aparición de cáncer en mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 o BRCA2.

Por una parte está la *mastectomía*, que tiene como objetivo la extirpación del tejido mamario y que se hace bilateral en personas sin cáncer previo. También existe la mastectomía contralateral, que se realiza en mujeres con cáncer en una mama y que suelen ser sujetas también a tratamiento sistémico de quimioterapia.

Por otra parte está la *ooforectomía bilateral* o extirpación de los ovarios que persigue evitar la aparición de cáncer de ovario y disminuir el riesgo de cáncer de mama, porque los estrógenos ováricos producen la estimulación del tejido mamario. Dado que al parecer esas mutaciones aumentan también el riesgo de cáncer de las trompas de Falopio, se plantea que la ooforectomía profiláctica se puede o debe acompañar de salpinguectomía.

c1) Mastectomía bilateral: efectividad y seguridad

Hay varias revisiones publicadas sobre la mastectomía profiláctica (Anderson 2001; Eisen 2001; Simmons 1997 Stefaneck 2001; Lostumbo 2005). Aquí nos hemos basado en la revisión sistemática de Lostumbo (2005), por ser la más actualizada y por seguir una sistemática contrastada, la de la Colaboración

Cochrane. Hemos incorporado los estudios publicados recientemente y alguno que no había sido incluido en esa revisión.

Como recoge Lostumbo (2005), a la hora de evaluar la seguridad y efectividad de la mastectomía varios son los aspectos de interés:

- determinar si la mastectomía profiláctica reduce la muerte por cualquier causa,
- determinar si la mastectomía profiláctica reduce la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama,
- determinar si la mastectomía profiláctica incrementa la supervivencia libre de enfermedad,
- analizar la morbilidad física asociada a la mastectomía profiláctica,
- analizar la calidad de vida, la satisfacción, u otras evaluaciones de la función emocional o social de mujeres sometidas a la mastectomía profiláctica.

No hemos encontrado ningún ensayo clínico aleatorizado que compare esos resultados frente a otras opciones como no hacer nada o la vigilancia periódica por mamografías.

Dadas las características de este problema es difícil pensar que en el futuro vayan a poder realizarse estudios aleatorizados, por ser previsible que pocas mujeres acepten ser aleatorizadas a mastectomía o a vigilancia. Además, dado que es necesario un periodo de tiempo largo para estudiar la supervivencia, tanto general como específica por cáncer de mama, en mujeres con esas mutaciones, operadas o no, hará que no se dispongan de estudios de cohortes con número alto de mujeres amplios y de larga duración hasta dentro de bastantes años.

Mientras tanto la mejor evidencia disponible es la proveniente de estudios observacionales, estudios de cohortes de corta duración o de casos y controles.

Hemos encontrado sólo tres estudios observacionales que analizan específicamente alguna de las cuestiones arriba planteadas en relación a mujeres portadoras de mutaciones BRCA1, BRCA2 de predisposición genética al cáncer de mama. Uno de ellos es un estudio de cohorte (Meijers-Heijboer 2001), otro un estudio de casos y controles (Rebbeck 2004) y otro una serie de casos comparada con un modelo teórico de incidencia en portadoras de mutaciones (Hartmann 2001). Las características de esos estudios están recogidas en el anexo II.

1. Mortalidad general o específica por cáncer de mama tras la mastectomía

Ninguno de los estudios publicados ha analizado el impacto en la mortalidad general o la mortalidad específica por cáncer de mama, debido a que en general eran de corta duración y sólo se registró un caso de muerte por cáncer de mama, en una mujer no mastectomizada (Meijers-Heijboer 2001).

Esta situación plantea la necesidad de que se realicen estudios que analicen este tema, dado que la evitación de la mortalidad por cáncer de mama debe ser el resultado principal de las intervenciones.

No hay pruebas pues para afirmar o rechazar que la mastectomía tenga un efecto positivo en la reducción de mortalidad, general o específica por cáncer de mama, en mujeres con mutaciones predisponentes al cáncer de mama.

2. Incidencia de cáncer de mama en mastectomizadas

Respecto al impacto de la mastectomía en la aparición de nuevos cánceres de mama, los tres estudios encuentran una importante diferencia entre las mastectomizadas frente a las no mastectomizadas. Debe tenerse en cuenta que la duración media del seguimiento era de sólo tres años en el estudio de Meijers-Heijboer (2001), de cinco en el de Rebbeck (2004) y de 13 años en el de Hartmann (2001).

En el estudio de Rebbeck (2004) el 2% de las mastectomizadas desarrollaron cáncer de mama por el 48,7% en las no mastectomizadas. En el estudio de Meijers-Heijboer (2001) no se dio ningún caso de

cáncer de mama entre las mastectomizadas, por el 24% (I.C. +/- 9%) en el otro grupo. Tampoco en el estudio de Hartmann (2001) se dio ningún caso de cáncer de mama entre las mastectomizadas. El estudio de Borgen (1998) también analiza este tema y encuentra que en un 4% de las mujeres aparecieron carcinomas tras la mastectomía.

Klaren (2003) señala los sesgos potenciales de los estudios sobre cirugía profiláctica en portadoras de mutaciones BRCA. En la selección de los sujetos a estudio estarían el sesgo de detección, el sesgo de supervivencia por distintas causas de riesgo de cáncer de ovario en mujeres tratadas con salpingo-oooforectomía bilateral y el factor de confusión por indicación preventiva. Entre los posibles sesgos asociados al comienzo del seguimiento señala la fecha de confirmación del diagnóstico, el sesgo inducido por la prueba genética realizada tras el diagnóstico de un cáncer en la mujer o en un familiar. Señala asimismo que el efecto de la mastectomía puede estar confundido si además se ha realizado salpingooforectomía o por otros factores como si la mujer ha tenido hijos o no.

La evidencia disponible, proveniente de estudios observacionales, indica que la mastectomía disminuye de manera importante el riesgo de tener un cáncer de mama en portadoras de mutaciones BRCA, pero que no hace que ese riesgo desaparezca totalmente.

3. Morbilidad física asociada a la mastectomía profiláctica

Nos referimos aquí a la morbilidad física entendida como las complicaciones tras la mastectomía y el implante de mama que llevan a intervenciones quirúrgicas no previstas anteriormente. Para analizarla nos basaremos no sólo en los estudios en portadoras de genes predisponentes, sino también en la información de otros estudios sobre mastectomía bilateral, independientemente de que la mayoría se hayan realizado en mujeres sin mutaciones genéticas. Consideramos razonable asumir que la morbilidad asociada a la operación y sus efectos en calidad de vida serán similares para las mujeres con mutación que para quienes no la tienen o se desconoce si la tienen.

La revisión de Lostumbo (2005) encuentra dos estudios (Gabriel 1997; Zion 2000) que analizaron esa morbilidad física. El estudio de Zion (2000) encuentra que 290 de las 591 participantes o el 49%, fueron sometidas a operaciones posteriores a la cirugía inicial. Entre los motivos para las cirugías posteriores se incluyen los siguientes: complicaciones postoperatorias inmediatas (22%), problemas relacionados con el implante (46%) e inquietudes estéticas (32%). Además, 432 de los 1182 (37%) implantes originales se quitaron y el 90% se reemplazaron.

Gabriel (1997) encuentra en su estudio que a los cinco años el 34% (IC del 95%: 27,2% al 41,3%) de los pacientes con cáncer presentó complicaciones en comparación con el 30,4% (IC del 95%: 23,1% al 38,4%) de las mujeres que fueron sometidas a cirugía profiláctica y el 12,0% (IC del 95%: 9,1% al 15,2%) de las mujeres con implantes por motivos estéticos.

Un estudio no recogido en la revisión de Lostumbo (2005), el de Contant (2002) encuentra complicaciones posquirúrgicas en el 21% de mujeres sometidas a mastectomía profiláctica.

Dos pequeñas series de casos (Mulvihill 1982; Stefanek 1995) también proporcionan información sobre la morbilidad física. Stefanek (1995) observó que 3 de 11 mujeres que eran sometidas a una reconstrucción posterior a la mastectomía profiláctica bilateral informaron que los resultados estéticos fueron «peores de lo esperado». Las tres poseían implantes de siliconas anteriores a la publicidad sobre los efectos secundarios de la silicona. En dos de estas mujeres se quitaron los implantes a causa del rechazo e infección subsiguiente. Mulvihill (1982) informó que las cinco mujeres que eligieron la MPB estaban ansiosas acerca de los resultados de la cirugía a pesar que dos de ellas presentaron complicaciones. Una fue sometida a dos procedimientos adicionales debido a una infección y la otra padeció una contractura grave.

Pennisi (1987) encontró que el 5% de los pacientes que fue sometido a cirugía profiláctica desarrolló necrosis de piel.

En un estudio español, Güemes (2004) encuentra que de 65 pacientes, a las que realizaron 56 mastectomías bilaterales y nueve unilaterales, en dos casos se necesitó nueva reconstrucción posterior a la cirugía y que en siete pacientes se presentaron cicatrices hipertróficas y dolorosas.

4. Mastectomía y calidad de vida

Lostumbo (2005) encuentra ocho estudios (Borgen 1998; Frost 2000; Hatcher 2001; Hopwood 2000; Josephson 2000; Lloyd 2000; Mulvihill 1982; Stefanek 1995) que aportaban datos en relación con los resultados psicosociales, entendidos como satisfacción con la decisión, satisfacción con el resultados estético, satisfacción con el proceso médico y otras evaluaciones de función emocional o social.

Los datos se obtuvieron de fuentes diversas que varían desde respuestas a cuestionarios por escrito generadas por el sujeto a respuestas orales transcritas de entrevistas personales en profundidad.

Ninguno de estos estudios comparó la *satisfacción con la decisión* entre las mujeres que eligen la supervisión vigilante y aquellas que eligen mastectomía.

Los estudios disponibles se limitan a las mujeres que han decidido someterse a mastectomía profiláctica, que no tienen por qué ser representativas de las mujeres candidatas a esa operación. Como muestran algunos estudios (Stefanek 1995; Metcalf 2002), las mujeres a las que se hace mastectomía suelen tener una percepción mayor del riesgo y mayor ansiedad que las que optan por seguimiento vigilante.

Por ello no se pueden generalizar los resultados a las mujeres potencialmente usuarias de la mastectomía.

En su gran mayoría, los estudios observaron que las mujeres sometidas a la mastectomía profiláctica bilateral informaron estar satisfechas con su decisión. La mayoría de las mujeres, cuando se les preguntó, dijeron que recomendarían la cirugía a otras mujeres con el mismo riesgo (Stefanek 1995), elegirían la mastectomía profiláctica bilateral nuevamente (Borgen 1998; Frost 2000), o no se arrepintieron en relación con su decisión (Borgen 1998; Josephson 2000).

Sólo una pequeña minoría de mujeres informó insatisfacción. Borgen (1998) observó que el 5% (21 de 370) de las mujeres en el estudio se arrepintieron sobre su decisión de someterse a la mastectomía profiláctica bilateral. Los arrepentimientos fueron más frecuentes entre las mujeres que informaron que la discusión de la mastectomía profiláctica bilateral la inició el médico. Frost (2000) observó de igual manera una relación entre la insatisfacción y que hubiera sido el médico quien primero planteara la posibilidad de la mastectomía profiláctica bilateral.

El estudio español de Güemes (2004) sobre 65 mujeres encuentra que el resultado global fue valorado como bueno o aceptable por todas las pacientes, excepto 6, aunque se mostraron satisfechas por la decisión que tomaron, ya que mejoraron su ansiedad.

La *satisfacción con el resultado estético* generalmente se relaciona con la reconstrucción de la mama y estos resultados fueron menos favorables que la satisfacción con la decisión, en casi todos los estudios analizados.

Stefanek (1995) informó que, de las 11 de 14 mujeres que optaron por la reconstrucción mamaria con la mastectomía profiláctica bilateral el 64% estaban «bastante» o «muy» satisfechas con los resultados estéticos, el 9% «algo satisfecha», y 27,2% «insatisfechas», por ser sus resultados fueron «peores de lo que esperaban».

Frost (2000) encontró en su estudio que el 70% (393 de 562) estuvo «satisfecha» o «muy satisfecha» con la mastectomía profiláctica bilateral, el 11% (69 de 562) neutral y el 19% (107 de 562) «insatisfecha» o «muy insatisfecha». Aunque la «satisfacción» en este estudio fue una pregunta general que podía interpretarse por la persona que respondía en cualquier sentido de satisfacción, el nivel más alto se relaciona con la satisfacción con los resultados estéticos. Por ejemplo, se asoció significativamente a una ma-

yor satisfacción con la apariencia física y menos problemas con los implantes, a la satisfacción con la mastectomía profiláctica bilateral.

En una pequeña serie de casos, 13 de los 15 (87%) participantes informaron que los resultados estéticos de sus cirugías fueron mejores de lo esperado (Josephson 2000). Sin embargo, el 53% (ocho de 15) respondió que no sintieron que sus nuevas mamas eran parte de su cuerpo. Hopwood (2000) informó que el 16% (siete de 45) requirieron ayuda psiquiátrica adicional después de la mastectomía profiláctica bilateral y el malestar psiquiátrico se asoció con la morbilidad quirúrgica. Borgen (1998) informó que el 16% (52 de 331) no pudo aceptar los resultados estéticos de su mastectomía profiláctica bilateral.

Otro aspecto importante de la satisfacción estética es el nivel de satisfacción entre aquellas mujeres que optaron por la *mastectomía profiláctica bilateral sin reconstrucción*. Si bien la mayoría de las mujeres eligen mastectomía profiláctica bilateral con reconstrucción, la minoría que no eligió la reconstrucción parece estar mayormente satisfecha con su decisión estética. Stefanek (1995) observó una alta satisfacción en las tres de 14 mujeres que no fueron sometidas a la reconstrucción. De igual manera, Frost (2000) demostró que no elegir la reconstrucción se relacionó mayormente con la satisfacción (valor de $p = 0,001$).

Sólo un estudio (Josephson 2000) realizó preguntas sobre la *satisfacción del paciente en relación con el proceso médico* en el suministro de información y apoyo. El objetivo del estudio fue evaluar el punto hasta el cual el procedimiento de asesoramiento preparaba a las mujeres para la mastectomía profiláctica bilateral con reconstrucción de mama inmediata. Si bien la satisfacción fue alta para la mayoría de los ítems, 10 de 15 (66%) informó estar insatisfecha con el apoyo que recibieron durante las sesiones informativas. Las mujeres encontraron difícil la interpretación de la información genética recibida e informaron que se sintieron «bloqueadas» al recibir la información.

En relación al *bienestar psicológico y la ansiedad relacionada con el cáncer*, Hatcher (2001) informó que la morbilidad psicológica para las personas que fueron sometidas a mastectomía profiláctica bilateral disminuyó significativamente (valor de $p = 0,04$) después de la cirugía y menos para aquellas que decidieron no ser sometidas a una mastectomía profiláctica bilateral en el mismo período. Frost (2000) encontró un nivel disminuido de inquietud emocional sobre el desarrollo de cáncer de mama en el 74% (423 de 572) de aquellas que fueron sometidas a la mastectomía profiláctica bilateral y efectos neutrales o favorables sobre la estabilidad emocional en el 91% (520 de 572). En este mismo estudio, el 86% (492 de 572) no indicó cambios o efectos favorables sobre el estrés. Lloyd (2000) utilizó entrevistas cualitativas con 10 participantes para poder identificar las etapas significativas del proceso de mastectomía profiláctica. Estas etapas varían desde la decisión inicial para ser sometido a cirugía a «continuar» con la vida después de la cirugía.

Los problemas en relación con la *sexualidad y la imagen corporal/feminidad* fueron abordados en varios estudios. Las respuestas sobre sexualidad variaron desde sin cambios en la actividad sexual o placer después de la mastectomía profiláctica bilateral (Mulvihill 1982; Hatcher 2001), al 23% (132 de 572) de mujeres que referían efecto sobre las relaciones sexuales (Frost 2000), y el 55,1% (27 de 49) que reflejó un sentimiento de menor atracción sexual. (Hopwood 2000). Además, el 23% (132 de 572) de los participantes en el estudio de Frost (2000) informaron efectos adversos en relación con los sentimientos de feminidad y el 12% (seis de 49) de aquellos en el estudio de Hopwood (2000) informaron cambios moderados o negativos en la imagen corporal.

Sólo un estudio (Josephson 2000) informó acerca del *impacto sobre las relaciones interpersonales*. En dicha serie de casos pequeños, cinco de 13 (38%) pacientes con parejas indicaron que sus relaciones con sus parejas cambiaron después de la cirugía, pero no especificaron cómo.

c2) Ooforectomía profiláctica

Dado que el riesgo de cáncer de ovario está aumentado en mujeres portadoras de mutaciones BRCA, la extirpación de los ovarios puede ser una medida eficaz para prevenir el cáncer de ovario. Se ha investi-

gado también, el posible papel de la ooforectomía profiláctica en la prevención del cáncer de mama, dado que estudios en mujeres con cáncer de mama han encontrado un papel positivo de la ooforectomía (Early Breast Cancer Trialists, 2000).

Hasta ahora no se ha realizado ningún ensayo clínico aleatorizado que evalúe la efectividad y seguridad de la ooforectomía bilateral, sola o acompañada de salpinguectomía, en mujeres portadoras de mutaciones BRCA, en la prevención del cáncer de mama.

Los estudios disponibles son de tipo observacional y se exponen a continuación:

1. La ooforectomía y el riesgo de cáncer de mama

Cuatro estudios han analizado el impacto de la ooforectomía en la aparición de cáncer de mama (Rebeck 1999, 2002; Kauff 2002; Moller 2002) y todos encuentran una reducción relevante del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación sometidas a ooforectomía bilateral; incluso en mujeres con cáncer de mama previo disminuía la aparición de cáncer de mama contralateral (Moller 2002). En el *anexo II* se presentan tablas con datos detallados de esos estudios.

2. La salpingo-ooforectomía

Varios estudios encuentran que hay un riesgo de entre el 2,3 y el 33% de desarrollar cáncer de trompas o de peritoneo en mujeres con mutaciones BRCA sometidas sólo a ooforectomía (Tobacman 1982; Chen 1985; Piver 1993; Struewing 1995; Colgan 2001; Aziz 2001; Beeper 2002; Olivier 2004; Mcewen 2004; Powell 2005, Casey 2005), por lo que recomiendan que se realice también extirpación de trompas en las mujeres que vayan a ser sometidas a ooforectomía bilateral profiláctica.

Honreich (1999) plantea que se debe incluso considerar la histerectomía profiláctica, dado que parte la trompa de Falopio se encuentra en el cuerpo del útero.

Algunos estudios encuentran que la ooforectomía profiláctica bilateral disminuye el riesgo de cáncer peritoneal (Struewing 1995; Kauff 2002; Rutter 2003). Estos hallazgos apoyan la inclusión de los cánceres de la trompa de Falopio entre los asociados a mutaciones BRCA.

3. La ligadura de trompas y el cáncer de ovario

El estudio de Narod (2001) con 232 casos de cáncer de ovario y 232 controles entre mujeres con BRCA 1/2 encuentra un efecto protector para el cáncer de ovario de la ligadura de trompas (odds ratio 0,39).

5.2.2.4. Aspectos económicos de las pruebas diagnósticas y del consejo genético en cáncer de mama hereditario

No disponemos de toda la información necesaria para estimar el coste exacto por caso de mutación detectada, tanto en casos índices como en familiares en la CAPV, por no disponerse de datos reales sobre la prevalencia de esas mutaciones en nuestro medio. Por otra parte como ya se ha señalado anteriormente las pruebas de diagnóstico genético no se han realizado en la CAPV como una actividad regular de los servicios sanitarios, sino como parte de proyectos de investigación. El coste medio de una prueba de diagnóstico genético en los servicios de Osakidetza estará lógicamente condicionado por las decisiones que se tomen en cuanto a la organización de esos servicios. Por todo ello nos limitaremos aquí a recoger como Resultados en este campo, algunos datos averiguados.

Se puede inicialmente valorar el coste de estos estudios para facturación externa, haciendo simplemente una media de las tarifas recopiladas de otros Hospitales y laboratorios privados del Estado Español, de Europa y los EEUU. Estas tarifas teóricas nos aportan un coste de 2.500 € para cada estudio de mutaciones BRCA en casos índices, y de 250 € para familiares de una persona con mutación ya diagnosticada. Entre las estimaciones realizadas por otros grupos está por ejemplo, la del Programa de De-

tección Precoz del Cáncer de Mama de Baleares, que estima que el coste de una prueba genética en un caso índice puede estar entre 2.000 € y el estudio de una mutación puntual estaría en 200 €. El precio que está ofertando el CNIO actualmente a diversas CCAA ha bajado considerablemente y se sitúa en torno a los 1.000 € por cada caso índice completo.

Aún así, estos últimos costes parecen desproporcionados, vista la previsión de trabajo que se ha hecho en el apartado 5.1 y el coste que han supuesto los proyectos de Investigación del Hospital de Cruces, único dato real del que se dispone aunque este dato esté infravalorado dado que el personal es becario y no contratado. Hay que considerar además, que en el caso de que estas pruebas fueran ofertadas y realizadas de manera regular en Osakidetza, se podrían desarrollar en un laboratorio de Genética Molecular general en el que el material y el equipamiento fuera compartido.

Hemos calculado que, en cuanto a los recursos necesarios para realizar estas pruebas, (ver apartado 4), el más costoso es el apartado de personal suficientemente cualificado y formado en las técnicas de Genética Molecular. Siguiendo otros modelos establecidos, el coste por hora de trabajo se puede estimar en unos 25 € por hora. Por otro lado, haciendo una media de lo que se tarda en todo el proceso, se ha evaluado que el estudio de los dos genes puede implicar unas 20 horas de trabajo (cálculo establecido para un servicio de referencia en el que se estudian varios casos a la vez), por lo que el coste de personal estaría en unos 500 € *por cada caso índice*, precio que parece mas razonable para un Servicio público. Es difícil que el resto de los costes, de material fungible, de maquinaria y equipamiento o costes generales pueda llegar a suponer por gen hasta los 1.000 € de gasto, dado que para los Proyectos de Investigación del Hospital de Cruces que —insistimos— es el único que en la CAPV tenemos como modelo, se están gastando unos 200-250 € en fungible por caso, lo que, como mucho eleva la tarifa a unos 750 € por cada estudio completo de una paciente. En el caso del estudio de un familiar, el coste no supera los 50 € evaluado según el coste en los proyectos de investigación.

Multiplicando estos costes unitarios por el número de casos/año calculado en el apartado 5.1.2, obtenemos el cálculo total del coste anual de esta prestación de Diagnóstico Genético molecular del cáncer de mama para la CAPV. En concreto: $750 \text{ €} \times 115 \text{ casos nuevos} + 50 \text{ €} \times 80 \text{ familiares} = 90.250 \text{ € al año}$.

Con respecto a la tarifa para la primera consulta de Consejo Genético, esta es en general en Osakidetza de 60 €, y de 30 € para consultas sucesivas, algo que parece razonable. Al multiplicar este coste por el número mínimo calculado de consultas necesarias, obtendremos: $195 \times 60 \text{ €} + 195 \times 30 \text{ €} = 17.500 \text{ €/año}$, el coste de las Consultas de Consejo Genético para cáncer de mama.

Resumiendo: *el coste anual del Diagnóstico y el Consejo Genético en el cáncer de mama, para toda la CAPV sería aproximadamente de unos 107.750 €/año (90.250+17.500).*

No obstante, debe tenerse en cuenta que, si la realización de pruebas genéticas conlleva unos gastos añadidos, supone también una oportunidad de ahorro para el Sistema de Salud porque como ya se ha explicado anteriormente las mutaciones se transmiten al 50% y por lo tanto, la mitad de los descendientes de personas con cáncer y mutación estudiados no llevarán la mutación. De no hacerse esa prueba genética esas personas serían probablemente sometidas a mamografías periódicas y otras pruebas de seguimiento y vigilancia durante muchos años, pruebas que se evitarían al descartar la presencia de la mutación.

Si bien es cierto que las pacientes con mutación deben llevar un seguimiento vigilante que aumenta también los gastos del Sistema sanitario dedicados en este campo a la población general, hay que tener en cuenta que, de todas formas, si no se hicieran las pruebas genéticas, también las mujeres de familias con una alta agregación familiar de cáncer de mama u ovario llevarían y llevan ya actualmente un seguimiento muy superior al de la población general. Por otra parte, en el caso de que las pacientes con mutación decidieran hacerse las mastectomías u ooforectomías preventivas, a pesar del coste de la cirugía, el ahorro en cuanto al gasto del seguimiento a lo largo de muchos años sería también importante.

Hay un estudio catalán (Balmaña, 2004) donde han estimado el coste-efectividad de un programa de consejo y diagnóstico genético en cáncer de mama, y concluyen que el coste por año de vida ganado estaría en 4.294 euros, coste muy por debajo del de muchas intervenciones incluidas en nuestros servicios sanitarios.

5.3. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA EXISTENTE SOBRE EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP)

5.3.1. La probabilidad de tener una mutación CCHNP

No se dispone de estudios poblacionales generales que hayan analizado la prevalencia de las mutaciones de los genes MLH1, MSH2 y MSH6 en nuestro entorno. Tampoco disponemos de estudios fiables y representativos de la presencia de estas mutaciones en los cánceres colorrectales diagnosticados en la CAPV (sólo como ya se ha visto por la encuesta, en las familias con el Síndrome de Lynch seleccionadas) por lo que habremos de basarnos en estimaciones realizadas por otros autores.

Fiabilidad de las estrategias de cribado para mutaciones de CCHNP

El Grupo de Oncología Gastrointestinal de la Sociedad Española de Gastroenterología ha publicado recientemente un análisis de la fiabilidad de distintas estrategias diagnósticas de mutaciones germinales en genes reparadores del ADN, principalmente MSH2 y MLH1, causantes de la mayoría de los CCHNP (Piñol, 2005). Analizaron los casos de cáncer colorrectal diagnosticados en veinte hospitales de distintos puntos de España en el año comprendido entre el 1 de noviembre de 2000 y el 31 de octubre de 2001, dentro del estudio EPICOLON, diseñado para estimar la incidencia del CCHNP en España.

Analizaron 1.222 casos de pacientes con cáncer colorrectal, de los cuales 18 pacientes (1,5%) cumplían los criterios de Ámsterdam y 22 (1,8%) los criterios de Ámsterdam II ampliados para ser clasificados clínicamente como CCHNP. Por otra parte, 224 (18,3%) cumplían al menos un criterio de las guías primeras de Bethesda, y 287 (23,5%) de las guías revisadas de Bethesda.

A todos ellos les realizaron pruebas de inestabilidad de microsatélites y de inmuno-histoquímica para buscar pérdida de expresión de proteína MSH2 o MLH1; a quienes daban positivo en una o ambas pruebas le realizaron análisis genético.

Encontraron resultado positivo de deficiencia en 91 pacientes (7,4% del total). De esos 91 casos, en 83 (91,2%) mostraban inestabilidad de microsatélites y 81 (89%) pérdida de expresión de proteína, bien en MSH2 (21 casos) o MLH1 (60 casos); de los 83 tumores con inestabilidad de microsatélites en 73 (88%) encontraron pérdida de expresión de proteína MSH2 o MLH1, mientras que los diez restantes conservaron la expresión para ambas proteínas. Además encontraron pérdida de expresión de proteína MSH2 o MLH1 en los 8 pacientes en los que no presentaron inestabilidad de microsatélites.

En los análisis genéticos realizados en esos 91 pacientes, encontraron 11 mutaciones, siete casos MSH2 y cuatro MLH1, que implicaría un porcentaje de 0,9% de mutaciones en el total de cánceres. De las 11 mutaciones, ocho eran no ambiguas o claramente patológicas.

Ello implica que sólo tendrían mutación no ambigua un 0,65% de los casos. Si a esos casos hubiera que añadir los de otras mutaciones como la MSH6, que algunos estiman que pueden constituir un 7% del total (Vasen, 2005), podemos estimar que *el porcentaje de casos de cáncer colorrectal en los que se confirma mutaciones genéticas patognomónicas ligadas al CCHNP en España está en torno al 0,7%*.

En la tabla 11, tomada de Piñol (2005), se presentan indicadores de precisión diagnóstica de distintas pruebas, solas o combinadas, para el cribado de mutaciones MSH2 o MLH1.

Se observa que tanto la prueba de detección de inestabilidad de microsatélites como la inmuno-histoquímica para detectar pérdida de expresión de proteínas tienen una precisión similar para detectar mutaciones germinales no ambiguas.

Tabla 11. **Fiabilidad diagnóstica de distintas estrategias para identificación de portadores de mutaciones germinales no ambiguas MSH2/MLH1 para una prevalencia 0,64%**

Estrategia	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo	Precisión global
Cumplir criterio guías Bethesda revisadas	100	77,0	2,8	100	77,2
Presencia inestabilidad microsatélites	100	93,8	9,6	100	93,9
Pérdida de expresión de proteína	100	94,2	10,1	100	94,2
Presencia inestabilidad microsatélites o pérdida de expresión de proteína	100	93,2	8,9	100	93,3
Presencia inestabilidad microsatélites o pérdida de expresión de proteína	100	94,8	11,3	100	94,8
Bethesda revisadas + inestabilidad microsatélites	100	97,9	24,2	100	97,9
Bethesda revisadas + pérdida de expresión de proteína	100	98,1	25,8	100	98,1
Bethesda revisadas + inestabilidad microsatélites o pérdida de expresión de proteína	100	97,8	22,9	100	97,8
Bethesda revisadas + presencia inestabilidad microsatélites o pérdida de expresión de proteína	100	98,4	28,6	100	98,4

Puede verse como las estrategias de búsqueda de inestabilidad de microsatélites o la inmuno-histoquímica cuando se combinan con la utilización de los criterios de Bethesda revisados mejoran la especificidad, la precisión global y el valor predictivo positivo.

Por otra parte, realizar conjuntamente tanto búsqueda de inestabilidad de microsatélites como inmuno-histoquímica no parece proporcionar ventajas adicionales frente a cada prueba por separado.

5.3.2. El riesgo de cáncer en portadores de mutaciones CCHNP

En la *Tabla 12* se presentan las estimaciones del riesgo de cáncer acumulado a lo largo de toda la vida en portadores de mutaciones CCHNP para cánceres asociados de distintas localizaciones asociados a esas mutaciones, calculadas por Aarnio (1999).

Esas estimaciones son las que recoge el Documento de Consenso en cáncer de colon hereditario no polipósico de la Sociedad Española de Oncología Médica, 2004.

Tabla 12. **Riesgo acumulado en toda la vida de padecer distintos cánceres en personas con mutaciones CCHNP**

Tipo de cáncer	Riesgo acumulado
Colon/recto	78%
Endometrio	43%
Estómago	19%
Vías biliares	18%
Vías urinarias	10%
Ovario	9%
Cerebro	1%

En la *Tabla 13*, tomada de Kohlmann, 2004, se muestran los riesgos acumulados hasta la edad de 70 años, tanto para personas con mutaciones CCHNP como para la población general, así como la edad media de presentación de esos cánceres en personas portadoras de esas mutaciones.

Tabla 13. **Riesgos de cáncer acumulados hasta los 70 años de edad en personas con mutación CCHNP y en población general**

Cáncer	Riesgo en población general (%)	Portadores mutación CCHNP	
		Riesgo (%)	Edad media de aparición
Colon	5,5	80	44 años
Endometrio	2,7	20-60	46 años
Estómago	<1	11-19	56 años
Ovario	1,6	9-12	42,5 años
Vías Hepatobiliares	<1	2-7	No disponible
Vías Urinarias	<1	4-5	~55 años
Intestino Delgado	<1	1-4	49 años
Cerebro/sistema nervioso central	<1	1-3	~50 años

5.3.3. Efectividad y seguridad de intervenciones en portadores de mutaciones CCHNP

Hay varias intervenciones que se han propuesto para prevenir o detectar precozmente el cáncer de colon en personas portadoras de una mutación genética que conlleva un alto riesgo de padecer cáncer de colon hereditario no polipósico y otros cánceres.

Básicamente las opciones disponibles son tres:

1. El cribado en personas asintomáticas.
2. La cirugía profiláctica.
3. La quimioprofilaxis.

A continuación analizaremos la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de cada una de esas opciones.

1. *El cribado en personas asintomáticas*

a) *El cribado por colonoscopia*

El cribado tiene como objetivo evaluar si se está desarrollando una lesión en personas que no presentan ninguna sintomatología. En caso de diagnosticarse una lesión cancerosa o precursora de cáncer, como un pólipo adenomatoso, se procedería a su extirpación, para evitar así posteriores complicaciones mayores.

Dado que hoy se sabe que esas mutaciones suponen un alto riesgo de desarrollar cáncer de colon, no es ético que se realicen ensayos aleatorizados donde una de las opciones comparadas sea «no hacer nada», esto es no realizar ni colonoscopias ni otras pruebas de cribado, ni cirugía profiláctica.

Por ello no se dispone ni va a ser posible disponer de estudios aleatorizados para saber cual es la aportación neta del cribado, esto es, frente a la opción «no hacer nada». A falta de ese tipo de estudios, la mejor evidencia disponible es la proveniente de estudios prospectivos que comparen personas vigiladas por medio de colonoscopia frente a personas que optaron por no realizarse colonoscopias.

Sólo se ha publicado un estudio de cohortes, el de Jarvinen (2000), donde analizaron la incidencia de cáncer de colorrectal y la supervivencia en una cohorte de 252 personas asintomáticas, de edades entre 20 y 66 años, edad media 38 años, miembros de 22 familias con historia de CCHNP, que fueron seguidas durante 15 años.

Esas personas tenían un riesgo estimado *a priori* del 50% de ser portadores de mutación. Una mutación del gen MLH1 se había encontrado en 19 de las familias; otra familia tenía una mutación MSH2; en dos familias no se había detectado aún ninguna mutación, una de ellas cumplía los criterios de Ámsterdam para el diagnóstico clínico de CCHNP y la otra no.

En ese estudio 133 personas eligieron ser sometidas a cribado y 119 personas optaron por que no se les hicieran pruebas de cribado y sirvieron de grupo de comparación.

Diez años después de iniciarse el seguimiento de la cohorte, se dispuso de la posibilidad de realizar pruebas genéticas, que ofrecieron a 205 personas y se realizaron en 193, 116 en el grupo de estudio y 77 entre los controles. En total en el grupo de cribado 44 personas eran mutación positivas y 74 negativos; en el grupo de no cribado 46 eran positivos y 38 negativos. No pudieron saber si una mutación estaba presente en 15 personas del grupo de cribado y en 35 del otro grupo, por haber fallecido o por no querer realizarse la prueba genética.

Cuando se confirmaba la presencia de una mutación se recomendaba el cribado, mientras que en los casos en que se descartaba la mutación se dejaba de hacer cribado en todos los casos en los que no habían encontrado adenomas.

Entre quienes decidieron participar en el cribado, a 43 personas les realizaron una colonoscopia inicial y a 90 una radiografía de doble contraste con enema de bario y sigmoidoscopia. Las pruebas se repitieron inicialmente a los tres años y el uso de colonoscopia fue de casi el 100%; posteriormente se realizaron colonoscopias cada cinco años. Cuando se detectaba un pólipo o una lesión se procedía a su extirpación quirúrgica y en muchos de los casos de cáncer se realizó colectomía, total o parcial.

El programa continuado de cribado se completó en 123 personas, el 93%; de las diez restantes, cinco murieron por otras causas diferentes al CCHNP y cuatro dieron negativo en la prueba genética. Del grupo inicial de no cribado, 24 personas solicitaron luego cribado y se les realizó, así como a quienes lo aceptaron tras dar positivo en la prueba genética.

Al terminar el seguimiento, encontraron que se había desarrollado cáncer colorrectal en el 6% de las personas del grupo de cribado por el 16% del otro grupo, diferencia estadísticamente significativa ($p=0,014$), que implicaba una reducción de la tasa de cáncer de colon del 62%.

Analizando por separado las personas con mutación encontraron una tasa de cáncer colorrectal del 18% en el grupo de cribado y del 41% en el otro grupo, diferencia también estadísticamente significativa ($p=0,02$), que implicaba una reducción de la tasa de cáncer de colon del 56%. Entre las personas cribadas se extirparon adenomas en 13 personas con mutación y en seis de las que se desconocía si tenían o no la mutación.

Todos los cánceres colorrectales en personas del grupo de cribado fueron locales y no ocasionaron ninguna muerte, comparado con las nueve muertes en el grupo de no cribado. La supervivencia a los cinco años fue del 100% en los cánceres ocurridos en el grupo de cribado por el 54% en el otro grupo. La supervivencia global por todas las causas fue también mejor en el grupo de cribado ($p=0,003$), tanto como conjunto como en el subgrupo de personas con mutación diagnosticada ($p=0,05$).

El National Cancer Institute (2005) considera que *el cribado de cáncer de colon es una opción aceptable en personas con mutación genética*, por cumplir las condiciones deseables para realizar un cribado para detección precoz de una enfermedad: la patología que se pretende detectar o evitar puede

ocasionar serios problemas de salud en términos de morbi-mortalidad; hay evidencia de que un tratamiento precoz por su detección por cribado conlleva un mejor pronóstico que el tratamiento una vez detectados síntomas; existe una prueba de cribado suficientemente sensible y específica, segura y de coste aceptable; los riesgos de la prueba de cribado son aceptables, las potenciales complicaciones serias de la colonoscopia, como la perforación o el sangrado, son poco frecuentes. Por ello consideran que el cribado globalmente resulta beneficioso en personas con mutaciones de riesgo de CCHNP.

Con respecto a cuál es la *edad aconsejable para comenzar el cribado* y respecto a cuál debe ser la *frecuencia del cribado*, no hay estudios disponibles que comparen los resultados de distintas alternativas.

Según el National Cancer Institute (2005), hay varios datos que sugieren que los cánceres de colon en personas con mutaciones son diferentes a los que aparecen en personas sin esas mutaciones, datos que pueden ayudar a la hora de tomar decisiones como la edad de comienzo, la frecuencia recomendable del cribado o las técnicas adecuadas para ello.

Los casos de CCHNP ocurren en edades anteriores que los cánceres de colon esporádicos. Se estima que para portadores de mutaciones hMLH1 y hMSH2, los riesgos acumulados de cáncer colorrectal a la edad de 40 años son 31% y 32% para mujeres y hombres respectivamente; para la edad de 50 años se estima que serían de 52% y 57%. Mientras que en población general las recomendaciones generales suelen ser de empezar el cribado de cáncer de colon a partir de los 50 años, en las personas portadoras la edad de inicio de cribado debiera comenzar de manera más temprana.

Dado que más de cerca de dos tercios de los CCHNP se presentan en el colon derecho, la sigmoidoscopia no los detectaría, por lo que se recomienda la colonoscopia como técnica de cribado que posibilita una exploración más completa del conjunto del colon.

Al parecer, la progresión desde la mucosa normal al adenoma y de este al cáncer es más rápida en portadores de mutaciones que en población no portadora, lo que sugeriría la necesidad de que el cribado se haga a intervalos cortos y con tests más sensibles. Dado que los pacientes con CCHNP tienen una frecuencia ligeramente aumentada de pólipos pero una frecuencia mucho mayor de cáncer, ello parece indicar que una alta proporción de los pólipos en personas portadoras de mutación progresarían a cánceres. Los portadores de mutaciones desarrollan pólipos a una edad más temprana que los no portadores, siendo el rango de edad de presentación de adenomas en portadores entre 23 y 63 años, con una edad media de 43 años y la edad media de diagnóstico de cáncer de 46 años, rango entre 25 y 58 años. Así pues la progresión del adenoma al cáncer parece ser rápida, por lo que se inclinan por un intervalo entre cribados de uno a dos años.

Por su parte, el Documento de Consenso en cáncer de colon hereditario no polipósico de la Sociedad Española de Oncología Médica (2004) recomienda una colonoscopia total bienal iniciándose a los 20-25 años. A partir de los 40 años recomienda incrementar la frecuencia de las colonoscopias, pasando a ser éstas anuales.

b) *Cribado de cáncer de endometrio, ovario y otras localizaciones*

El grupo de expertos de los Institutos Nacionales de la Salud de los USA (Burke 1997) consideraba que, aunque el cribado rutinario de cáncer de endometrio no había demostrado su beneficio en la población general, era una opción a considerar en mujeres de familias con alto riesgo de CCHNP. Sugieren el cribado anual transvaginal por ecografía o por medio de citología endometrial, comenzando a la edad de 25 a 35 años.

El Documento de Consenso en cáncer de colon hereditario no polipósico de la Sociedad Española de Oncología Médica (2004) recomienda el cribado específico del cáncer de endometrio y de ovario me-

diante la realización de una ecografía transvaginal anual a partir de los 30 años de edad asociada a un aspirado endometrial. Considera opcional la determinación de los niveles de CA-125 en suero de forma anual a partir de los 30 años de edad.

Consideran muy importante discutir con las pacientes la baja sensibilidad y especificidad de los métodos de cribado del cáncer de ovario en las sesiones de consejo genético.

Respecto al cribado de tumores en otras localizaciones, como el tracto urinario o el estómago, propugnan que debe individualizarse dependiendo del espectro de tumores que aparecen en cada familia en particular.

2. *La cirugía profiláctica*

En la actualidad no se dispone de pruebas provenientes de ensayos clínicos controlados, aleatorizados o no, que comparen la efectividad de distintas opciones de cirugía profiláctica en la reducción del riesgo de cáncer, en la mejora de supervivencia o de la calidad de vida en personas portadoras de esas mutaciones de riesgo para los cánceres asociados a CCHNP. Las recomendaciones sobre este tema se basan por ello en series clínicas y en las opiniones de grupos de expertos.

a) *Colectomía profiláctica*

El grupo de expertos de los Institutos Nacionales de la Salud de los USA (Burke 1997), recomendaba considerar la colectomía subtotal profiláctica como una posible opción en personas portadoras de mutaciones para CCHNP:

- en las que se diagnostican adenomas en el seguimiento, por el riesgo de aparición de adenomas adicionales y de cáncer;
- que no están dispuestas a un seguimiento y cribado periódicos por colonoscopia.

Por su parte, el Documento de Consenso en cáncer de colon hereditario no polipósico de la Sociedad Española de Oncología Médica considera que el seguimiento mediante colonoscopia en pacientes afectados de CCHNP ha demostrado una disminución significativa de la incidencia del cáncer colorrectal, por ello, añaden que la cirugía colorrectal profiláctica es difícil de justificar en este contexto, dado que además la penetrancia en este síndrome es incompleta. No obstante, plantea que la cirugía colorrectal profiláctica puede tener todavía un papel en pacientes con cancerofobia, pacientes que no cumplen con los programas de cribado o en aquellos en los que no es posible realizar las colonoscopias por motivos técnicos (SEOM 2004).

Otro aspecto diferente es la realización de una cirugía ampliada, con intenciones profilácticas, cuando un paciente afecto de CCHNP es diagnosticado de cáncer colorrectal, dado que la posibilidad de aparición posterior de otro nuevo tumor es alta. En estos casos está indicada la colectomía total con anastomosis ileorectal y/o la coloproctectomía con reconstrucción funcional.

b) *Histerectomía y ooforectomía profilácticas*

El grupo de expertos de los Institutos Nacionales de la Salud de los USA (Burke 1997) recomendaba considerar la histerectomía y ooforectomía bilateral como una posible opción en personas portadoras de mutaciones para CCHNP y planteaba que en el consejo genético debía haber una discusión acerca de los planes de maternidad, los efectos psicosociales de la cirugía profiláctica, y de los efectos a largo plazo de la terapia hormonal sustitutiva, así como de las incertidumbres sobre la eficacia de la cirugía para reducir el riesgo de cánceres de útero y de ovario.

El Documento de Consenso en cáncer de colon hereditario no polipósico de la Sociedad Española de Oncología Médica (2004) plantea que puede ofrecerse una histerectomía y ooforectomía profiláctica en

el mismo acto quirúrgico en mujeres postmenopáusicas portadoras de mutación en alguno de los genes reparadores diagnosticadas de cáncer colorrectal, dada la elevada incidencia de cáncer de endometrio con un marcado incremento a partir de los 50 años.

3. *La Quimioprofilaxis*

La revisión sobre la prevención del cáncer colorectal realizada por el *National Cancer Institute* de los EEUU (NCI 2005) constata que varios estudios de tipo observacional han encontrado que varios fármacos y suplementos (antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, ácido fólico y calcio) pueden prevenir el cáncer colorrectal, pero la evidencia no llega a ser tan convincente como para que recomienden su uso con fin preventivo.

Aunque hay varios ensayos clínicos aleatorizados que encuentran que los antiinflamatorios no esteroideos inducen la regresión de pólipos en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (Labayle 1991; Giardiello, 1993, Steinbach, 2000), otro estudio encontraba que no prevenían la aparición de nuevos pólipos (Giardiello 2002).

El *National Cancer Institute* de los EEUU (NCI, 2005) considera que aunque hay varios estudios observacionales que encuentran que la aspirina tiene un efecto preventivo del cáncer de colon, hay varias cuestiones aún sin resolver por lo que no se puede recomendar su uso generalizado, ni en personas con mutaciones CCHNP. Entre ellas están que no se sabe qué dosis y durante cuanto tiempo debiera usarse, así como que no se ha evaluado si los beneficios que se obtendrían de reducir la intensidad y/o frecuencia del cribado por colonoscopia compensarían los riesgos que los antiinflamatorios no esteroideos conllevan de ulceración gastrointestinal y accidentes cerebrovasculares hemorrágicos.

Por ello el uso con intención preventiva de esos productos debiera estar restringido a personas que participen en ensayos clínicos.

En la actualidad hay un ensayo clínico aleatorizado, el *Concerted Action Polyp Prevention 2* (CAPP-2), coordinado por el Dr. Burn de la Universidad de Newcastle, que está reclutando personas con mutaciones predisponentes al CCHNP para evaluar tres opciones en la prevención de cáncer colorrectal: la aspirina frente al almidón resistente, ambos conjuntamente y placebo.

Respecto al potencial efecto de distintos antioxidantes (carotenos, vitaminas A, C y E) en la prevención del cáncer gastrointestinal, el metaanálisis de Bjelakovic, 2004 concluye que no hay pruebas de un efecto preventivo y que además pueden aumentar la mortalidad general.

5.3.4. Aspectos económicos de las pruebas diagnósticas y del consejo genético en CCHNP

Las mismas consideraciones que hemos hecho en el apartado 5.2.4 son aplicables aquí. Con las medias sobre tarifas hayadas de otros Centros se obtiene una tarifa teórica de 3.000 euros para estudio de mutaciones de los tres genes MLH1-MSH2-MSH6 (es decir 1.000 € por gen y por caso), y de 250 para familiares de una persona con mutación diagnosticada. Como ya hemos dicho, con la experiencia transcurrida en la CAPV gracias a los Proyectos de Investigación, el coste se puede calcular de una forma mas real obteniéndose unos 400 € por gen y paciente, es decir unos 1.200 € para los tres genes. La tarifa para una primera consulta de consejo genético sería de 60 euros para y de 30 euros para consultas sucesivas.

Así como para el caso de cáncer de mama hemos recogido las tarifas de Baleares y del CNIO, en la tabla 14 se presentan los datos recogidos en el estudio del Grupo de Oncología Gastrointestinal de la Sociedad Española de Gastroenterología (Piñol 2005). Estos costes recogen además los de las pruebas

de cribado que se aconsejan hacer previamente, para seleccionar las personas con cáncer colorrectal a las que se hará luego diagnóstico Genético. El trabajo basa sus costes en los datos de facturación hospitalaria.

Tabla 14. Costes pruebas cribado y diagnóstico genético en CCHNP

Prueba	Coste en euros
Inestabilidad de microsatélites (BAT-26 <i>maker</i>)	100
Inmuno-histoquímica (pérdida de expresión de proteína) (para MSH2 y MLH1)	200
Pruebas genéticas (secuenciación, análisis de ligamiento y [<i>multiple ligation probe amplification análisis</i>]) (para MSH2 y MLH1)	2.400 ambos genes 1.200 por un gen

Piñol (2005) calcula además en su estudio los costes por *caso de mutación detectada* para cada una de las distintas estrategias analizadas en el estudio, costes que se presentan en la *Tabla 15*. A la vista de los datos de su estudio, Piñol, 2005 considera que se deben cribar primero los pacientes por medio de los criterios de Bethesda revisados, y en quienes cumplan al menos uno de ellos realizar bien detección de inestabilidad de microsatélites bien inmuno-histoquímica.

Tabla 15. Costes por caso de mutación detectada para distintas estrategias de cribado

Estrategia	Coste por caso de mutación detectada en euros
Cribar primero con criterios de las guías de Bethesda revisadas y hacer análisis de inestabilidad de microsatélites	11.989
Cribar primero con criterios de las guías de Bethesda revisadas y hacer inmuno-histoquímica (pérdida de expresión de proteína)	10.644
Análisis de inestabilidad de microsatélites a todos los tumores	32.140
Inmuno-histoquímica a todos los tumores	37.956
Análisis de inestabilidad de microsatélites e inmuno-histoquímica a todos los tumores en pacientes criterios de las guías de Bethesda revisadas	14.900
Análisis de inestabilidad de microsatélites e inmuno-histoquímica a todos los tumores, sin cribar por criterios de Bethesda	49.020

Aunque distintos autores han recomendado la realización de técnicas de detección de microsatélites como la opción en quienes cumplieran algún criterio de riesgo de CCHNP como los de Bethesda, Piñol (2005) considera que la inmuno-histoquímica es una buena opción, tiene parecida sensibilidad y especificidad y una mejor relación de coste por caso de mutación detectada, y es asimismo una opción que es más fácil de realizar en distintos centros.

Debe tenerse en cuenta que en los casos en los que por medio de una prueba genética se descarta la presencia de la mutación, como se transmite a sólo la mitad de los descendientes, cada una de las personas libres de mutación de esa familia no debiera someterse a controles periódicos o intervenciones preventivas, lo que conllevará un ahorro económico relevante.

Un reciente estudio holandés (Kievit 2005) analiza el coste efectividad de una estrategia de cribado que seleccionaría los casos para estudio genético por medio de la prueba de inestabilidad de microsatélites, y encuentra que el *coste por año de vida ganado* sería de 3.801 euros, coste muy por debajo del de muchas intervenciones incluidas en nuestros servicios sanitarios.

5.4. ASPECTOS ÉTICOS Y JURÍDICOS DE LA IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO Y CONSEJO GENÉTICO

En este capítulo se plantean con detalle las especiales características e implicaciones éticas y legales de las pruebas de diagnóstico genético y del Consejo Genético en general, aplicándolas al tema que nos ocupa del Cáncer hereditario.

En un primer apartado se abordan las *recomendaciones* de distintos organismos internacionales. En el segundo apartado se plantea la base normativa para la *oferta del Diagnóstico Genético en cáncer de mama y colon como prestación sanitaria en la Comunidad Autónoma del País Vasco*, que se completa con un tercer apartado sobre *ejemplos de normativa en otras Comunidades Autónomas del Estado Español*. Un cuarto apartado aborda con más detalle aspectos éticos relacionados con las especiales características de la información genética y los requisitos de una prestación adecuada. En el apartado final se plantearán unas conclusiones sobre los aspectos mencionados.

En el Anexo III se recogen referencias sobre legislación de interés sobre esta área y una bibliografía seleccionada sobre estos temas.

5.4.1. Las recomendaciones de organismos internacionales sobre la implantación del diagnóstico genético

Varios organismos internacionales se han pronunciado desde los años noventa sobre la oportunidad de la implantación de programas de diagnóstico genético. En resumen, los documentos resaltan las potenciales ventajas de estos programas, siempre y cuando se lleven a cabo en determinadas condiciones que garanticen la calidad científica y también el respeto a los derechos de los pacientes. A continuación reproducimos y comentamos algunos fragmentos de los documentos más significativos:

a) Consejo de Europa

El Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina (BOE de 20 de octubre de 1999) reconoce la *licitud* de llevar a cabo análisis genéticos predictivos con fines médicos: «los análisis predictivos de enfermedades genéticas o capaces de identificar a un sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad, o una predisposición o susceptibilidad genética a una enfermedad, únicamente podrán llevarse a cabo con fines médicos o de investigación médica, y acompañados de un consejo genético apropiado» (artículo 12).

La Recomendación 3 (1992) sobre pruebas genéticas y de cribado con fines sanitarios reconoce los *beneficios y la potencial utilidad* de estos estudios con fines sanitarios «no sólo para los individuos, sino también para las familias y para la población en su conjunto». Recomienda para su correcta implantación respetar unos *principios* relativos a la información a la sociedad, la calidad de los servicios, el asesoramiento necesario, la igualdad de acceso, el respeto a la autodeterminación, la protección de datos y el secreto profesional.

La Recomendación 11 (1994) sobre el cribado como instrumento de medicina preventiva, reitera las consideraciones anteriores y, además, establece unos criterios para seleccionar las *enfermedades idóneas* para la realización de estos estudios, tales como que el diagnóstico en fase precoz pueda representar «un mejor pronóstico que la intervención tras la búsqueda espontánea de tratamiento».

b) Unión Europea

La Recomendación del Consejo de 2 de diciembre de 2003 sobre el cribado del cáncer (*Diario Oficial de la Unión Europea* L 327/34) señala que «un programa de cribado sólo puede ser beneficioso para la salud pública y resultar rentable si se aplica sistemáticamente, si abarca a toda la población destinataria y

si sigue las directrices de mejores prácticas» y que «para la aplicación sistemática es imprescindible una organización con un sistema de convocatoria/recordatorio y con un aseguramiento de la calidad a todos los niveles, así como un servicio eficaz y apropiado de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, con arreglo a orientaciones basadas en las pruebas».

La Recomendación establece una serie de requisitos para que el programa de cribado se lleve a cabo adecuadamente. En el anexo se enumeran los métodos de cribado que a criterio del Consejo en el momento de aprobar la Recomendación cumplían los requisitos que la misma establece. Se señala así mismo que «Las metodologías de cribado están en continua evolución. La aplicación de las metodologías de cribado recomendadas debe por tanto acompañarse simultáneamente de una *evaluación de la calidad, la aplicabilidad y la relación coste-eficacia* de nuevos métodos si se dispone de datos epidemiológicos que así lo justifiquen. En efecto, de los trabajos que se siguen realizando pueden *resultar nuevos métodos* que podrían acabar por sustituir o complementar las pruebas enumeradas en el anexo o aplicarse a otros tipos de cáncer».

Si bien en estas páginas nos referimos a estudios diagnósticos a partir de la evidencia clínica de un primer caso, lo cual no es estrictamente cribado en el sentido de esta Recomendación, se recogen algunas recomendaciones aplicables a la cuestión que ahora tratamos. En concreto, y entre otras cuestiones, se recomienda:

- Que la instauración de los programas de estudios genéticos estén basados en hechos.
- Garantizar que las personas participantes sean plenamente informadas de los beneficios y los riesgos.
- Garantizar la disponibilidad de adecuados procedimientos complementarios de diagnóstico, tratamiento, apoyo psicológico y seguimiento con arreglo a orientaciones basadas en pruebas a las personas que hayan dado positivo en las pruebas.
- Poner a disposición recursos humanos y financieros suficientes para garantizar una organización y un control de la calidad adecuados.
- Observar debidamente la legislación sobre protección de datos, especialmente la referente a datos personales en materia de salud.
- Formar adecuadamente al personal de todos los niveles para asegurarse de que efectúa un estudio de alta calidad.
- Buscar un nivel de cumplimiento terapéutico elevado que esté basado en un consentimiento con pleno conocimiento de causa.
- Hacer lo necesario para asegurar un acceso igualitario
- Llevar a la práctica las nuevas pruebas diagnósticas en el marco de la asistencia sanitaria ordinaria sólo tras haberlas evaluado mediante ensayos clínicos comparativos aleatorios.
- Evaluar el nivel de los datos sobre los efectos de los nuevos métodos reuniendo los resultados de ensayos clínicos realizados con arreglo a parámetros representativos.

c) **UNESCO**

La declaración internacional sobre los datos genéticos humanos, de 16 de octubre de 2003, es un texto muy interesante, por estar dedicado específicamente a la protección de información genética. Sus principios son aplicables a los análisis genéticos de diagnóstico de cáncer. No es en sentido estricto legislación nacional pero constituye una norma de alto valor ético.

Admite la *licitud* de un diagnóstico genético en los términos siguientes: «Los datos genéticos humanos y los datos proteómicos humanos podrán ser recolectados, tratados, utilizados y conservados solamente con los fines siguientes: (...) i) diagnóstico y asistencia sanitaria, lo cual incluye la realización de pruebas de cribado y predictivas (artículo 5). Establece una serie de principios en relación con los derechos

del sujeto de las muestras y los datos y también en relación con la exactitud, fiabilidad, calidad y seguridad de las pruebas de manera que “Las personas y entidades encargadas del tratamiento de los datos genéticos humanos, datos proteómicos humanos y muestras biológicas” garanticen “la exactitud, fiabilidad, calidad y seguridad de esos datos y del tratamiento de las muestras biológicas. Deberían obrar con rigor, prudencia, honestidad e integridad al tratar e interpretar los datos genéticos humanos, datos proteómicos humanos o muestras biológicas, habida cuenta de las consecuencias éticas, jurídicas y sociales que de ahí pueden seguirse” (artículo 15)».

5.4.2. La base normativa para la oferta del diagnóstico genético en cáncer de mama y colon como prestación sanitaria en la Comunidad Autónoma del País Vasco

El artículo 43 de la Constitución Española reconoce el derecho a la protección de la salud y establece que «Compete a los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública a través de *medidas preventivas* y de las prestaciones y servicios necesarios. La ley establecerá los derechos y deberes de todos al respecto».

La Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (BOE de 29 de mayo de 2003) establece en su artículo 20 los criterios para *el desarrollo de la cartera de servicios* del Sistema Nacional de Salud de la siguiente manera:

«1. La cartera de servicios es el conjunto de técnicas, tecnologías o procedimientos, entendiendo por tales cada uno de los métodos, actividades y recursos basados en el conocimiento y experimentación científica, mediante los que se hacen efectivas las prestaciones sanitarias. 2. En el seno del Consejo Interterritorial se acordará la cartera de servicios correspondiente al catálogo de prestaciones al que se refiere el artículo 7 de esta ley, que se aprobará mediante real decreto. *Las comunidades autónomas, en el ámbito de sus competencias, podrán aprobar sus respectivas carteras de servicios, que incluirán cuando menos la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud. En la elaboración de las carteras de servicios se tendrá en cuenta la eficacia, eficiencia, efectividad, seguridad y utilidad terapéuticas, así como las ventajas y alternativas asistenciales, el cuidado de grupos menos protegidos o de riesgo y las necesidades sociales, y su impacto económico y organizativo.* 3. En cualquier caso, no se incluirán aquellas técnicas, tecnologías y procedimientos cuya contribución eficaz a la prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y curación de las enfermedades, conservación o mejora de la esperanza de vida, autonomía y eliminación o disminución del dolor y el sufrimiento no esté suficientemente probada».

Por otra parte, El artículo 18 de la Ley Orgánica 3/1979, de 18 de diciembre, Estatuto de Autonomía del País Vasco establece que «*Corresponde al País Vasco el desarrollo legislativo y la ejecución de la legislación básica del Estado en materia de sanidad interior (...)* 4. La Comunidad Autónoma podrá organizar y administrar a tales fines, y dentro de su territorio, todos los servicios relacionados con las materias antes expresadas».

La Ley 8/1997, de 26 de junio, de Ordenación sanitaria de Euskadi señala que «El sistema sanitario de Euskadi, en los términos previstos en esta ley, garantizará las prestaciones sanitarias individuales conforme a la ordenación básica del sistema nacional de salud» (artículo 4.2).

El reciente Real Decreto 1030/2006, de 15 de Septiembre establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, con el fin de «garantizar la equidad y la accesibilidad a una adecuada atención sanitaria en el Sistema Nacional de Salud» (artículo 1). «Los usuarios del Sistema Nacional de Salud tendrán acceso a la cartera de servicios comunes reconocida en este real decreto, siempre que exista una indicación clínica y sanitaria para ello, en condiciones de igualdad efectiva, al margen de que se disponga o no de una técnica, tecnología o procedimiento en el ámbito geográfico en el que residan. Los servicios de salud que no puedan ofrecer alguna de las técnicas, tecnologías o procedimientos contemplados en esta cartera en su ámbito geográfico establecerán los

mecanismos necesarios de canalización y remisión de los usuarios que lo precisen al centro o servicio donde les pueda ser facilitado, en coordinación con el servicio de salud que lo proporcione» (artículo 2.4).

En el Anexo II se establece la Cartera de servicios comunes de atención primaria, en la cual se prevé:

- «Detección de los problemas de salud, con presentación de inicio en las distintas edades, que puedan beneficiarse de una detección temprana en coordinación con atención especializada» (6.1.6).
- «Detección de grupos de riesgo y diagnóstico precoz de cáncer ginecológico y de mama de manera coordinada y protocolizada con atención especializada, según la organización del correspondiente servicio de salud» (6.3.1).

En el Anexo III del mismo Real Decreto se establece la Cartera de Servicios Comunes en Atención Especializada, en la cual se prevé:

- «Indicación o prescripción, y la realización, en su caso, de procedimientos diagnósticos y terapéuticos: Entre las pruebas de laboratorio se incluyen las genéticas» (5.2.9.3).
- Otros servicios: Se hace referencia explícita «Consejo genético en grupos de riesgo» (5.3.7.1).

De lo indicado se desprende que los usuarios del sistema de salud de Euskadi deben gozar de una adecuada prestación de consejo genético cuando pertenezcan a los llamados «grupos de riesgo» y que corresponde a la administración autonómica la implantación y desarrollo de dicha prestación.

5.4.3. Ejemplos en otras comunidades autónomas

El ofrecimiento de consejo genético en el ámbito de las comunidades autónomas se puede llevar a cabo según distintos modelos. Se presentan a continuación algunas de las fórmulas utilizadas en otras zonas del Estado español:

a) *Convenio entre la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid y el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)* para un programa de asesoramiento genético en cáncer familiar. Todos los médicos de la Comunidad pueden remitir a los pacientes o las familias sospechosas de pertenecer al grupo de cáncer familiar a dicha consulta. Una vez realizado este trámite, en la Consulta de Asesoramiento Genético en Cáncer Familiar se procede a hacer una valoración de cada caso y, si está indicado, se realiza el estudio genético o citogenético pertinente en los laboratorios del CNIO. Finalmente, se da un asesoramiento genético en coordinación con el médico clínico correspondiente, quien a partir de ese instante se hace cargo del seguimiento mantenido del paciente.

b) *Programa de Diagnóstico Precoz y Consejo Genético. Comunidad Autónoma de Castilla y León.* Desde hace varios años, se ofrece diagnóstico precoz en aquellas personas posibles portadoras de una mutación en genes que actualmente se sabe que están implicados en el desarrollo de tumores hereditarios. Son personas que tienen una historia familiar sugerente de transmisión hereditaria y en las que, probablemente, no existen indicios clínicos de sufrir cáncer, pero presentan una alta probabilidad de desarrollarlo en un momento dado de su vida. Si el resultado del test familiar es positivo, se ofrece también consejo genético a dichas familias en el medio hospitalario. Las labores de servicio concretas que se ofrecen incluyen la detección de mutaciones hereditarias en los genes BRCA1, BRCA2 relacionadas con cáncer de mama y en el gen APC, relacionado con cáncer de colon hereditario del tipo polipósico. Este programa se lleva a cabo a partir de un Convenio anual formalizado conjuntamente por el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca y el Instituto de Genética y Biología Molecular de Valladolid con la Consejería de Sanidad de Castilla y León.

c) *Previsiones de la Orden de 3 de marzo de 2005, de la Conselleria de Sanidad, por la que se regulan los dispositivos organizativos que realizan consejo genético en cáncer de la Comunidad Valenciana, que prevé detalladamente el funcionamiento de este servicio.* Resumimos la misma a continuación.

Según esta disposición *el consejo genético se ofrecerá cuando:*

- El individuo presente rasgos de su historia personal o familiar sugestivos de una susceptibilidad genética al cáncer.
- La prueba genética disponible pueda ser interpretada adecuadamente.
- Los resultados puedan ayudar al diagnóstico o influir en el manejo médico o quirúrgico del paciente o de los miembros de su familia con riesgo hereditario de cáncer.
- Las pruebas genéticas se hagan en el marco del asesoramiento pre y post-estudio.

Se establece el *procedimiento* para llevar a cabo este programa, que se resume en que los clínicos remitirán a los pacientes con sospecha de cáncer hereditario y sus familiares a unidades de consejo genético, para su valoración, estudio genético o citogenético, diagnóstico genético predictivo, asesoramiento, apoyo psicológico y recomendaciones individualizadas en colaboración con los servicios clínicos que los remitieron y que se harán cargo del seguimiento y las acciones preventivas pertinentes.

Se crean las *Unidades de Consejo Genético en Cáncer* como unidades de gestión clínica dentro de los servicios de oncología médica de hospitales de referencia, que atenderán a toda la población de la Comunidad autónoma, con las siguientes funciones:

- Valoración del riesgo, estudio del árbol genealógico.
- Estudio genético y/o diagnóstico genético predictivo.
- Apoyo psicológico.
- Recomendaciones individualizadas a portadores de mutaciones.
- Información a los servicios clínicos remitentes para que se puedan hacer cargo del seguimiento y las acciones preventivas pertinentes.
- Registro y seguimiento de los casos detectados, a través de un sistema de información específico para esta cuestión.

Estarán compuestas por:

- Un/a facultativo/a especialista con formación específica en cáncer hereditario.
- Un/a enfermero/a.
- Un/a administrativo/a.
- Un/a psicólogo/a con formación específica en cáncer hereditario.

Se establecen también requisitos de calidad y funcionamiento para los *laboratorios* que efectúen los estudios genéticos y se prevé la creación de bancos de tumores hospitalarios necesarios para desarrollar las técnicas de patología molecular correspondientes.

d) *Organización del Consejo y Diagnóstico del cáncer hereditario en el marco de un Instituto general para el cáncer, como es el Institut Catalan de Oncologia (ICO).* Este es el caso de Catalunya, que posee en este marco una organización de gestión centralizada para toda su Comunidad, pero con más de un laboratorio y tres consultas de Consejo Genético importantes en Barcelona, Gerona y Reus. En el año 2006, la AATRM ha editado la «OncoGuía del Consejo y asesoramiento genéticos en el cancer hereditario», que es un auténtico referente en este campo.

e) *Por último comentar otro modelo diferente como es el andaluz, en el cual se contempla el Consejo y el Diagnóstico del cáncer hereditario en el marco de un Plan general de Genética para toda Andalucía.* Dicho plan ha sido aprobado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía en el año 2006. En el se contempla la «Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sis-

tema Nacional de Salud (guía GEN)», editada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) también en 2006.

Esta Guía es un buen modelo a seguir ya que, de una forma estructurada, en forma de cuestionario, aborda los diferentes aspectos necesarios que hay que contemplar a la hora de incorporar nuevas prestaciones en genética, como sería el caso en el País Vasco. En concreto, se cuestiona sobre si hay experiencia clínica o de investigación sobre la patología a incorporar y si hay publicaciones que avalen esa experiencia; se pregunta sobre criterios de inclusión y de exclusión (si procede); sobre cuál es la prevalencia estimada de la enfermedad o la situación clínica en la población a la que se realizará la prueba genética (definida por los criterios de inclusión y exclusión) y la frecuencia estimada de las alteraciones genéticas a estudio. Y en fin, se analiza la finalidad con la que se realizaría la prueba (si es diagnóstico presintomático o postsintomático, etc.) y si la prueba genética propuesta se utilizará en personas en las que hasta ahora no se estaba haciendo ninguna prueba diagnóstica o sustituye a otras.

5.4.4. Las especiales características de la información genética y los requisitos de una prestación adecuada

Ya se ha llamado la atención sobre ciertas características de la información genética, lo que ha llevado incluso a elaborar en la UNESCO una Declaración sobre los datos genéticos humanos (16 de octubre de 2003). Este documento parte de la singularidad de estos datos que se plasma en:

- Ofrecen información sobre predisposiciones y sobre asintomáticos.
- Se pueden extraer de cualquier célula del cuerpo. Una muestra separada del cuerpo tiene un gran valor.
- Permanecen a lo largo de toda la vida. Se pueden obtener en estado embrionario, en niños, o de cadáver. La Human Fertilisation and Embryology Authority, del Reino Unido, otorgó una licencia para la práctica de un diagnóstico genético preimplantacional en la Poliposis Adenomatosa del Colon (FAP).
- Se heredan. Lo cual significa que se comparten, al menos potencialmente con la familia biológica y que se pueden transmitir a la descendencia. Tanto la familia biológica como la pareja con la que se piensa en tener descendencia ostentan intereses en conocer la información, que pueden entrar en conflicto con los intereses o las decisiones del paciente.
- Interés científico. La necesidad de manejar datos genéticos o muestras biológicas en investigación puede a veces también plantear conflictos con los intereses o derechos del sujeto. Por ejemplo ¿Es necesario su consentimiento para que se pueda acceder a su historia con fines científicos, cuando no se da a conocer al investigador la identidad del paciente pero se le adjudica un código a la información, de manera que sería posible su reversibilidad?

Estas características justifican que el proceso de atención al paciente se lleve a cabo de una manera determinada y como una prestación específica, lo cual se debe plasmar en las siguientes fases:

1. *En indicación de sometimiento a las pruebas.* La indicación debe estar basada en conocimientos científicos acreditados. ¿Está indicada en menores o en embriones? ¿Puede realizarse en muestras de fallecidos para un estudio familiar? ¿Cómo se contacta con los asintomáticos? ¿De quien debe partir el ofrecimiento?
2. *En la práctica de las pruebas:* ¿Dónde? ¿Quién? Condiciones de calidad. Voluntariedad e información previa al consentimiento.
3. *En la comunicación de la información.* ¿Quién es el paciente? ¿Quién comunica? ¿Cómo se hace efectivo el derecho a no saber? La regla es la confidencialidad, pero ¿es legítima en ocasiones la comunicación a terceros? Necesidad de consejo no directivo.
4. *Conservación de la información/muestras.* Periodo de conservación. Condiciones para la cesión. Derechos de los pacientes a lo largo de este periodo.

5. *En la toma de decisiones posteriores.* Voluntariedad. No discriminación en atención sanitaria, sea cual sea la decisión.

Estas cuestiones pueden ser respondidas, de forma general, si se tienen en cuenta algunos criterios éticos ya analizados por diferentes organismos y grupos dedicados a la asistencia e investigación genéticas.

Aspectos éticos relacionados con la prestación de diagnóstico genético

Existen algunos criterios generales y procedimientos que se instauran para hacerlos efectivos en una prestación que ha de procurarse con la máxima corrección y bondad. Su respeto evitará, en la mayoría de los casos, la generación de problemas en la práctica asistencial concreta.

Como se afirma en el Informe de la UNESCO ya citado: «la información genética forma parte del acervo general de datos médicos y el contenido de cualquier dato médico, comprendidos los datos genéticos y los proteómicos, está íntimamente ligado al contexto y depende de las circunstancias de cada caso. Los datos genéticos humanos son singulares por su condición de datos sensibles, toda vez que pueden indicar predisposiciones genéticas de los individuos y que esa capacidad predictiva puede ser mayor de lo que se supone en el momento de obtenerlos; pueden tener para la familia, comprendida la descendencia, y a veces para todo el grupo, consecuencias importantes que persistan durante generaciones; pueden contener información cuya relevancia no se conozca necesariamente en el momento de extraer las muestras biológicas; y pueden ser importantes desde el punto de vista cultural para personas o grupos. Habría que aplicar las mismas rigurosas exigencias de confidencialidad a todos los datos médicos, comprendidos los datos genéticos y los proteómicos, con independencia de la información que aparentemente contengan. (...)»

La recolección, el tratamiento, la utilización y la conservación de los datos genéticos humanos pueden entrañar riesgos para el ejercicio y la observancia de los derechos humanos y las libertades fundamentales y para el respeto de la dignidad humana. Los intereses y el bienestar de las personas deberían primar sobre los derechos e intereses de la sociedad y la investigación. (...)»

Reafirmando los principios consagrados en la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos y los principios de igualdad, justicia, solidaridad y responsabilidad, así como de respeto de la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales, en especial la libertad de pensamiento y de expresión, comprendida la libertad de investigación, y la privacidad y seguridad de la persona, en que deben basarse la recolección, el tratamiento, la utilización y la conservación de los datos genéticos humanos».

Derivando de éste y otros documentos de carácter ético y jurídico los diferentes expertos han venido a señalar cuatro criterios. Sobre ellos puede asentarse esta práctica asistencial novedosa y, como todas, potencialmente conflictiva, intentando evitar sus aspectos más problemáticos:

- a) Corrección técnica.
- b) Asesoramiento genético.
- c) Consentimiento.
- d) Respeto a la intimidad y confidencialidad.

a) Corrección técnica

Exactitud, fiabilidad, calidad y seguridad (Art. 15 UNESCO): «Las personas y entidades encargadas del tratamiento de los datos genéticos humanos, datos proteómicos humanos y muestras biológicas deben adoptar las medidas necesarias para garantizar la exactitud, fiabilidad, calidad y seguridad de esos datos y del tratamiento de las muestras biológicas.

Deben obrar con rigor, prudencia, honestidad e integridad al tratar e interpretar los datos genéticos humanos, datos proteómicos humanos o muestras biológicas, habida cuenta de las consecuencias éticas, jurídicas y sociales que de ahí pueden seguirse».

La finalidad de las pruebas ha de ser confirmada y asegurada previamente a la realización de las mismas.

Estos requisitos suponen que *la puesta en marcha de una prestación ha de reunir todos los elementos de dotación humana y material preciso y el conocimiento teórico y la experiencia suficiente y demostrable sobre el tipo de práctica y su finalidad. Todo ello es condición necesaria aunque no suficiente para una Buena Práctica Asistencial.*

b) Asesoramiento genético

También denominado Consejo Genético ^(?). La prestación asistencial debe precisar cómo se contempla llevar adelante este asesoramiento y con qué medios. Dentro de las Buenas Prácticas Clínicas, este aspecto ha adquirido relevancia como mínimo imprescindible para actuar ante el diagnóstico genético (Art. 11 UNESCO). «Por imperativo ético, cuando se contemple la realización de pruebas genéticas que puedan tener consecuencias importantes para la salud de una persona, debe ponerse a disposición de ésta, de forma adecuada, asesoramiento genético. El asesoramiento genético debe ser no directivo, estar adaptado a la cultura de que se trate y atender al interés superior de la persona interesada.»

Los resultados de las pruebas genéticas tienen profundas consecuencias en los planes de vida. Estudios empíricos sugieren que hacer o no pruebas diagnósticas se convierte para un adulto en una decisión vital tan cargada de consecuencias que ha provocado la defensa unánime de un «derecho a no conocer» la propia dotación genética, y que muchas personas decidan ejercerlo. Tras las primeras experiencias, se advirtió que tanto los individuos de bajo como de alto riesgo sufren problemas sociales y emocionales. Por ejemplo, tras hacer la prueba y recibir un diagnóstico de bajo riesgo, muchas personas no sienten el alivio que esperaban, sino que sufren «angustia del superviviente». Según algunos estudios, las principales consideraciones favorables y contrarias a las pruebas son las siguientes:

- *A favor:* alivio de la incertidumbre, posibilidad de tomar decisiones reproductivas, posibilidad de informar a sus hijos acerca del riesgo, posibilidad de tomar decisiones prácticas (económicas o laborales).
- *En contra:* prevista incapacidad de asumir un mal resultado, sensación de que las decisiones importantes no deberían depender del resultado de una prueba, mayor felicidad cuando no se conoce el resultado que cuando se tiene la certeza de uno malo, preocupación ante la reacción de la pareja o los hijos, ausencia de tratamiento y aprensión ante las sesiones de consejo genético.

Siempre es responsabilidad del clínico comunicar todo lo necesario sobre las pruebas y sus resultados y es evidente que se requiere un entrenamiento específico para los profesionales que vayan a proporcionar este asesoramiento o consejo genético.

c) Consentimiento

El Convenio de Oviedo dedica su capítulo II al Consentimiento Informado, y comienza con la siguiente regla general: una intervención en el ámbito de la sanidad sólo podrá efectuarse después de que la persona afectada haya dado su libre e informado consentimiento; dicha persona deberá recibir previamente una información adecuada acerca de la finalidad y la naturaleza de la intervención, así como de sus riesgos y consecuencias.

(?) A quien quiera profundizar en este punto se recomienda leer el apartado 5.5 del Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia de septiembre de 2002 sobre «Susceptibilidad al cáncer de mama y ovario asociado a los genes BRCA1 y BRCA2»: pgs 18-25. Accesible en: <http://www.sergas.es/avalia-t/>.

La información genética de una persona sólo puede obtenerse con su consentimiento genuino (según la legislación española vigente, el consentimiento es genuino cuando es libre, previo, expreso, preciso, inequívoco, específico e informado).

La ética del uso de pruebas genéticas predictivas o de predisposición viene consensuando que: son los pacientes mismos los que deben decidir voluntariamente si desean realizarse un análisis genético de cualquier tipo.

Para que la autonomía de decisión sea efectiva el paciente debe ser informado y asesorado de forma objetiva de todas las implicaciones, beneficios y perjuicios potenciales que pueden darse como consecuencia del análisis genético.

Cuando se desconoce el poder real predictivo y no existen métodos de prevención y tratamiento eficaces no debieran promoverse pruebas genéticas.

Por otra parte sí se considera que las pruebas genéticas sí debieran estar disponibles para aquellos: adultos que las soliciten voluntariamente, si es una persona mentalmente estable, cuando se le provea de información sobre las limitaciones de la prueba y reciba asesoramiento genético y apoyo psicológico, existan garantías de confidencialidad y el paciente esté en condiciones de absorber la información y usarla en su beneficio.

d) *Respeto de la intimidad y de la confidencialidad*

Art. 14 UNESCO: «Los Estados deben proteger la privacidad de las personas y la confidencialidad de los datos genéticos humanos asociados con una persona, una familia o, en su caso, un grupo identificables, de conformidad con el derecho interno compatible con el derecho internacional relativo a los derechos humanos».

Toda persona tiene derecho a la intimidad, a no ser obligada a revelar información sobre su genotipo y/o historia clínica. Además esta información genética es de carácter privado y está sujeta a un deber de confidencialidad por parte del personal científico-médico que la manipula; no puede ser comunicada a otros o reutilizada para otros propósitos sin un nuevo acto de consentimiento.

Estos dos elementos requieren que la implantación de una prestación de diagnóstico genético tenga previsto e instaure un sistema de recogida y guarda de datos. La generación de documentos e informes asistenciales se hará según procedimientos, previamente descritos, que generen la protección de la intimidad y la confidencialidad de los usuarios en todo momento. El acceso de los mismos a sus datos e historias ha de estar asimismo analizado y protocolizado.

6. CONCLUSIONES

Se exponen aquí someramente las principales conclusiones que se pueden extraer de los cuatro puntos del apartado anterior de Resultados.

6.1. SOBRE LA SITUACIÓN ACTUAL Y LAS PREVISIONES EN LA CAPV (del apartado 5.1)

- La red sanitaria pública vasca, Osakidetza, no incluye entre sus prestaciones regladas el Diagnóstico y el Consejo Genético en los Cánceres de mama y colon.
- Existe una evidencia científica de su necesidad, comprobada gracias a los Proyectos de Investigación desarrollados en cooperación entre los Hospitales de Cruces y Txagorritxu, que han demostrado la presencia de familias con mutaciones claramente predisponentes al cáncer en la CAPV (un 16,7% en CM y un 23% en colon).
- Existe ya una demanda actual no cubierta por Osakidetza y en el futuro es previsible todavía una mayor demanda de estos servicios por parte de afectados y profesionales, debido a un mayor conocimiento de la existencia de esas pruebas y a la generalización de su uso en otras Comunidades españolas, muchas de las cuales ya han regulado y están ofertando ese tipo de servicios.
- En la actualidad esta demanda sólo está cubierta gracias a proyectos de Investigación, algunos de ellos acabados (mama) y otro en fase de finalización (colon).
- Existen pocos profesionales formados en el campo del cáncer hereditario en la CAPV y no existe formación organizada en este campo. Prácticamente sólo se está dando formación específica en técnicas moleculares aplicadas al Diagnóstico en el laboratorio de Genética molecular, gracias a los proyectos mencionados.
- Siguiendo las Indicaciones que se han utilizado en los Proyectos de Investigación, y que corresponden mayoritariamente a las utilizadas por la mayoría de grupos en el Estado Español, se ha considerado una previsión de carga de trabajo de Diagnóstico Molecular del Cáncer de mama, de unos 195 casos a estudio al año, 115 en casos índice y 80 en familiares, lo que generaría por lo menos unas 390 Consultas.

- Aplicando el mismo planteamiento para el cáncer de colon se ha podido estimar que es previsible una carga de trabajo en el Diagnóstico Molecular del Cáncer de colon, de unos 117 casos nuevos al año, 62 en casos índice y 55 en familiares de casos con mutación, lo que generará a su vez, por lo menos, unas 234 Consultas.

6.2. SOBRE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LA PREVENCIÓN SEGÚN LA LITERATURA PARA EL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO (del apartado 5.2)

- Aproximadamente, entre 1/800 y 1/2.500 de las mujeres puede tener una mutación en los genes que predisponen al cáncer de mama.
- En portadoras de mutaciones BRCA1, la incidencia acumulada de presentar cáncer de mama para la edad de 70 años se estima en el 65% y la de cáncer de ovario en el 39%. En portadoras de mutaciones BRCA2, la incidencia acumulada para la edad de 70 años de cáncer de mama se estima en el 45% y la de cáncer de ovario en el 11%. Comparando estos datos con un estudio previo realizado en la CAPV, que decía que la incidencia acumulada de cáncer de mama en mujeres hasta los 70 años era cercana al 5%, resultaría que el riesgo relativo de cáncer de mama para portadoras de mutaciones en BRCA1 es de 13 puntos más y de nueve para las BRCA2.
- Para estas mujeres con mutaciones, existen diversas opciones para evitar la aparición del cáncer de mama o para su detección precoz. Una de ellas es el seguimiento vigilante, por medio de pruebas como la mamografía, que detecta una parte de esos cánceres, y que distintas asociaciones científicas recomiendan sea combinada con otras pruebas, como las ecografías y la resonancia magnética.
- En cuanto a la quimiopprofilaxis preventiva, no hay evidencia de buena calidad acerca de la efectividad y seguridad del tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en BRCA y por ello no hay evidencia como para recomendar de manera concluyente su uso.

- La mastectomía disminuye de manera importante el riesgo de tener un cáncer de mama en portadoras de mutaciones BRCA, pero no hace que ese riesgo desaparezca totalmente. No hay pruebas para afirmar o rechazar que la mastectomía tenga un efecto positivo en la reducción de mortalidad, general o específica por cáncer de mama, en estas mujeres.
- En cuanto a la ooforectomía, se encuentra una reducción relevante del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación sometidas a ooforectomía bilateral; incluso en mujeres con cáncer de mama previo, disminuía la aparición de cáncer de mama contralateral.
- En cuanto al coste necesario para detectar estas mujeres con mutación, se ha calculado el coste de cada test molecular realizado, teniendo en cuenta que se ha de realizar en todas las mujeres que presentan las Indicaciones citadas. El coste calculado ha sido de unos 750 € por cada estudio completo de una paciente. En el caso del estudio de un familiar, el coste no parece superar los 50 €.
- Con respecto a la tarifa para la primera consulta de Consejo Genético, esta es en general en Osakidetza de 60 €, y de 30 € para consultas sucesivas, algo que parece razonable.
- Con las previsiones del Apartado 5.1 y el coste calculado previamente, se ha estimado que el coste anual del Diagnóstico y el Consejo Genético en el cáncer de mama, para toda la CAPV sería aproximadamente de unos 107.750 €/año.
- Un estudio catalán ha estimado el coste-efectividad de un programa de consejo y diagnóstico genético en cáncer de mama, concluyendo que el coste por año de vida ganado estaría en 4.294 €, coste muy por debajo del de muchas intervenciones incluidas en nuestros servicios sanitarios.

6.3. SOBRE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LA PREVENCIÓN SEGÚN LA LITERATURA PARA EL CÁNCER DE COLÓN HEREDITARIO (del apartado 5.3)

- Se puede estimar que el porcentaje de casos de cáncer colorrectal en los que se confirma

mutaciones genéticas patognomónicas en España está en torno al 0,7%.

- Para la detección de mutaciones en casos no claramente familiares, parece aconsejable utilizar primero técnicas de cribado en tumor como la inestabilidad de microsátélites o la inmunohistoquímica antes de pasar al estudio Genético completo.
- En los casos claramente familiares o Síndromes de Lynch, el 23,2% de ellos puede llevar una mutación patológica según los estudios recogidos en el propio País Vasco con proyectos de investigación.
- Para prevenir la aparición del cáncer de colon en personas con mutación, se considera que el cribado por medio de colonoscopia es una opción aceptable, que globalmente resulta beneficioso para los pacientes. En cambio, la cirugía colorrectal profiláctica es difícil de justificar, dado que la penetrancia de estas mutaciones es incompleta.
- Para el cribado específico del cáncer de endometrio y de ovario, que aparecen en mujeres con mutaciones en los genes MMR, parece adecuada la realización de una ecografía transvaginal anual a partir de los 30 años de edad asociada a un aspirado endometrial. Puede ofrecerse una histerectomía y ooforectomía profiláctica en el mismo acto quirúrgico en mujeres postmenopáusicas portadoras de mutación, dada la elevada incidencia de cáncer de endometrio con un marcado incremento a partir de los 50 años.
- En cuanto al coste necesario para detectar pacientes con mutación, no se ha realizado un cálculo tan preciso como en el cáncer de mama por no tener experiencia propia en las técnicas de cribado, necesarias en tumor y previas al estudio genético completo. Se ha calculado eso sí, el coste por gen en cada caso, obteniéndose unos 400 € por gen y paciente, es decir, 1.200 € totales para el estudio de los tres genes. En el caso del estudio de un familiar, el coste no parece superar los 50 €.
- La tarifa para una primera consulta de consejo genético sería, al igual que para el cáncer de mama, de 60 € para la primera y de 30 € para consultas sucesivas.

6.4. SOBRE LOS ASPECTOS LEGALES, JURÍDICOS Y ÉTICOS (del apartado 5.4)

- El Consejo Genético en grupos de riesgo está incluido por el Real Decreto 1.030/2006, de 16 de septiembre, entre las de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud». (Anexo I, 3, 5º letra g).

- La Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (BOE de 29 de mayo de 2003) establece en su artículo 20 los criterios para el desarrollo de la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud de la siguiente manera:

«1. La cartera de servicios es el conjunto de técnicas, tecnologías o procedimientos, entendiéndose por tales cada uno de los métodos, actividades y recursos basados en el conocimiento y experimentación científica, mediante los que se hacen efectivas las prestaciones sanitarias. 2. En el seno del Consejo Interterritorial se acordará la cartera de servicios correspondiente al catálogo de prestaciones al que se refiere el artículo 7 de esta ley, que se aprobará mediante real decreto. Las comunidades autónomas, en el ámbito de sus competencias, podrán aprobar sus respectivas carteras de servicios, que incluirán cuando menos la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud. En la elaboración de las carteras de servicios se tendrá en cuenta la eficacia, eficiencia, efectividad, seguridad y utilidad terapéuticas, así como las ventajas y alternativas asistenciales, el cuidado de grupos menos protegidos o de riesgo y las necesidades sociales, y su impacto económico y organizativo.»

- El artículo 18 de la Ley Orgánica 3/1979, de 18 de diciembre, Estatuto de Autonomía del País Vasco establece que:

«Corresponde al País Vasco el desarrollo legislativo y la ejecución de la legislación básica del Estado en materia de sanidad interior (...) 4. La Comunidad Autónoma podrá organizar y administrar a tales fines, y dentro de su territorio, todos los servicios relacionados con las materias antes expresadas.»

- La Ley 8/1997, de 26 de junio, de Ordenación sanitaria de Euskadi señala que «El sistema sanitario de Euskadi, en los términos previstos en esta ley, garantizará las prestaciones sanitarias individuales conforme a la ordenación básica del sistema nacional de salud» (artículo 4.2).
- Numerosas instituciones se han pronunciado desde los años noventa sobre la oportunidad de la implantación de programas de diagnóstico genético. Se resalta las potenciales ventajas de estos programas, siempre y cuando se lleven a cabo en determinadas condiciones que garanticen la calidad científica y también el respeto a los derechos de los pacientes.
- En concreto, la Recomendación del Consejo de Europa de 2 de diciembre de 2003 sobre el cribado del cáncer hereditario estipula entre otras cosas:
 - Que la instauración de los programas de estudios genéticos estén basados en hechos.
 - Garantizar la disponibilidad de adecuados procedimientos complementarios de diagnóstico, tratamiento, apoyo psicológico y seguimiento con arreglo a orientaciones basadas en pruebas a las personas que hayan dado positivo en las pruebas.
 - Poner a disposición recursos humanos y financieros suficientes para garantizar una organización y un control de la calidad adecuados.
 - Formar adecuadamente al personal de todos los niveles para asegurarse de que efectúa un estudio de alta calidad.
 - Hacer lo necesario para asegurar un acceso igualitario.
 - Llevar a la práctica las nuevas pruebas diagnósticas en el marco de la asistencia sanitaria ordinaria tras haberlas evaluado mediante ensayos clínicos comparativos aleatorios.
 - De las especiales características de la información genética se deriva que la prestación del diagnóstico genético debe llevarse a cabo con una atención particular al respeto a los derechos de los pacientes. La adecuada redacción de los documentos de consentimiento es el instru-

mento más idóneo a estos efectos. Asimismo, la formación del personal que se ocupe de esta prestación ha de quedar garantizada para asegurar la calidad de la prestación.

- Diversas Comunidades Autónomas del Estado Español ya han organizado debidamente estas prestaciones siguiendo diversos modelos (Castilla-León; Andalucía; Madrid; Catalunya; Valencia; Galicia, etc.).
- Por todo ello, los usuarios del sistema de salud de la Comunidad Autónoma del País Vasco deben gozar de una adecuada prestación de Consejo y Diagnóstico Genético cuando pertenezcan a los llamados «grupos de riesgo». Corresponde a la administración autonómica la implantación y desarrollo de la prestación para ellos, en las condiciones que garanticen la efectiva accesibilidad de todos los ciudadanos a estos servicios.

7. RECOMENDACIONES Y PROPUESTAS SOBRE ASPECTOS ORGANIZATIVOS EN LA CAPV

De todo lo revisado en este documento se desprende que la red sanitaria pública vasca, Osakidetza, no tiene organizado ni el Diagnóstico molecular ni el Consejo Genético en los Cánceres de mama y colon y que los usuarios del sistema de salud de Euskadi tienen el derecho de gozar de una adecuada prestación para estas patologías. El equipo de este trabajo cree que es necesario abordar este tema en Osakidetza y que corresponde a la administración autonómica la implantación y desarrollo de dicha prestación, en las condiciones que garanticen la efectiva accesibilidad de todos los ciudadanos a estos servicios. Para ello, este equipo apunta las siguientes recomendaciones y propuestas para la creación de una posible Unidad de Cáncer familiar en la CAPV.

7.1. ASPECTOS IMPORTANTES EN EL PROCESO ASISTENCIAL EN EL CÁNCER DE MAMA Y COLON HEREDITARIOS

Podemos resumir de una forma esquemática el proceso asistencial en tres partes, de las cuales resaltamos los siguientes aspectos a tener en cuenta.

1) *Identificación de los pacientes y Consulta de Consejo Genético.* Es muy importante para una buena organización, y para evitar desde el inicio el colapso del servicio por sobregarga, que se defina claramente la población a riesgo a la que se atenderá. Se podrían utilizar las indicaciones existentes en este documento. El primer paso es la derivación de los pacientes que cumplan criterios a la Consulta de asesoramiento genético de la Unidad de Cáncer familiar. Los profesionales que remiten los pacientes deben tener muy clara su posición dentro del proceso, tanto desde el principio como también una vez concluido el estudio genético. La identificación de los posibles casos se hará en los Servicios de Oncología, Ginecología y Digestivo principalmente y el proceso de derivación de los pacientes para su evaluación, debe quedar siempre muy claro al objeto de evitar molestias o pérdidas de tiempo a pacientes y profesionales.

El espacio físico de la Consulta también es muy importante y el personal que la lleve debe saber manejar muy bien tanto la atención al paciente

como la interrelación con los diversos clínicos y profesionales. Y ello no sólo de forma presencial, sino también estableciendo los necesarios filtros de flujo de pacientes por teléfono. La consulta debe ser responsabilidad de profesionales con una amplia y sólida formación en Genética Humana y, además, disponer de personal administrativo y de enfermería para resolver las dudas y preguntas de pacientes y de los propios profesionales. La consulta debería ser parte de esa Unidad de Cáncer Familiar planteada, manteniendo un diálogo fluido con todos los demás elementos como el laboratorio, la enfermería, la psicología, las consultas de seguimiento, etc.

2) *El estudio genético.* El estudio genético de los síndromes de predisposición al cáncer es muy complejo. Para el caso del cáncer de mama, en el País Vasco no existen mutaciones recurrentes y se han de chequear los genes BRCA1 y BRCA2 de forma completa hallándose en numerosas ocasiones mutaciones de difícil interpretación y es habitual, por ejemplo, que se tenga que requerir muchas veces el tejido tumoral. Se ha dicho también en este informe que, para el cáncer de colon no polipósico, el estudio debería comenzar en tejido tumoral y continuar en sangre periférica. Es necesario por lo tanto disponer de laboratorios preparados con un personal muy bien formado para poder asumir todos los pasos del proceso diagnóstico, o al menos el mayor número de ellos.

En la medida de lo posible es importante poder realizar las analíticas necesarias en el propio laboratorio, o al menos en laboratorios coordinados con la Unidad de cáncer familiar para un mejor control del proceso. Pero hay que tener presente que habrá que solicitar los tumores a servicios de Anatomía Patológica de múltiples hospitales dentro y fuera del País Vasco. La coordinación y seguimiento de los estudios consume bastante tiempo, más si se depende de la labor de múltiples laboratorios. Conviene tener presente estos aspectos a la hora de proponer futuras dotaciones de personal y de equipamiento.

Un tercer aspecto importante para el laboratorio será el tener en cuenta las relaciones con el Banco de ADN del País Vasco, con la Administración de Osakidetza, con el manejo de la Historias, etc., pues los aspectos relacionados con el alma-

cenamiento de las muestras y el control, protección y propiedad de los datos que se generen requieren un trato especial tal y como se ha visto en este trabajo.

3) *Seguimiento de pacientes y familias.* Es necesario asegurar el seguimiento médico adecuado a los individuos que se diagnostican como portadores de mutaciones en los genes de susceptibilidad. Es un paso esencial y delicado en el proceso de atención del cáncer hereditario que debe estar definido desde el momento de plantear la organización asistencial del cáncer familiar.

Una vez valorado en consulta, terminado el estudio genético y asesorado, ¿qué orientación debe recibir el paciente? ¿Dónde debe dirigirse? El mayor problema suele encontrarse en el manejo clínico de los portadores asintomáticos de mutaciones en genes de susceptibilidad, ya que no van a ser considerados como pacientes oncológicos. ¿Quién realizará el seguimiento de estos portadores?

El seguimiento debería realizarse en unidades especializadas, generalmente en servicios de Oncología y Patología oncológica mamaria, por profesionales conocedores de este tema y de las recomendaciones para individuos portadores. El flujo de información entre la Unidad de Cáncer Familiar y las unidades de seguimiento debe ser constante y una buena organización de la atención al cáncer familiar en el País Vasco ha de recoger también los procedimientos una vez finalizado el estudio genético. Por ejemplo, un informe de positividad para mutación deberá ser remitido al médico que refirió al paciente, y a su vez, éste deberá estar informado de que el paciente va a ser citado a la Consulta de Consejo Genético para la explicación de su mutación y la implicación familiar de la misma a la vez que es derivada a una unidad de seguimiento, que deberán crearse o definirse en este proceso de organización.

7.2. RECURSOS DE PERSONAL NECESARIOS EN UNA PRIMERA FASE PARA LA IMPLANTACIÓN EN LA CAPV DE ESTA PRESTACIÓN

La organización de esta prestación ha de reunir todos los elementos precisos de dotación mate-

rial y humana, ésta última con el conocimiento teórico y la experiencia suficiente y demostrable sobre el tipo de práctica y su finalidad.

Teniendo en cuenta todo lo hasta aquí expuesto; el equipo de este trabajo considera justificada y necesaria la *creación de una Unidad de Cáncer familiar en la CAPV*, que debiera estar dotada como mínimo de los siguientes recursos:

- 1 laboratorio de Genética molecular de referencia para los estudios moleculares de cáncer hereditario en la CAPV, dotado como mínimo de *1 Técnico Especialista en Laboratorio (TEL)* y *1 Técnico licenciado superior (ambos a tiempo completo)*, dirigidos por el *Genetista jefe o responsable de dicho laboratorio a tiempo parcial*. Dicho laboratorio no tendría por que ser independiente, sino que podría estar en el contexto de un Servicio o de una *Unidad de Gestión Clínica-Diagnóstica de Genética general*, con el fin de unificar recursos de equipamiento e infraestructura.
- *1 Consejero/a genético a tiempo completo, formado en Cáncer hereditario*, para los tres territorios históricos. Podría ser una sola persona que se desplaza a cada territorio. Pero también podrían ser varias personas diferentes a tiempo parcial en cada territorio. Como titulación, se podría estar vinculado a Genética o a Servicios de Oncología y Ginecología.
- *1 profesional de enfermería a tiempo completo, formada en Cáncer hereditario*, para los tres territorios históricos, para reforzar la Consulta de Consejo Genético, contactando y llevando el manejo de los pacientes de la misma y estableciendo el necesario ligamen entre pacientes y el laboratorio. Igual que antes, podría ser una sola persona que se desplaza a cada territorio conjuntamente con el Consejero Genético, o podrían ser varias personas diferentes a tiempo parcial en cada territorio. La organización de una Consulta en cada territorio histórico (Gipuzkoa, Araba, Bizkaia), permitiría quizás mejor poder disponer de un espacio físico fijo y más adecuado para los pacientes.
- *1 psicólogo/a a tiempo parcial* para los tres territorios históricos. Podría ser una sola persona formada en Cáncer Hereditario que se podría desplazar a cada territorio, pero también como

antes, podrían ser varias personas diferentes a tiempo parcial en cada territorio. Estas propuestas se deberán adecuar a la disponibilidad de personas con la suficiente formación en el País Vasco.

- 1 *administrativo/a* a tiempo completo para la Unidad.

Además, esta Unidad de Cáncer debería tener, o estar coordinada, o tener una estrecha relación con:

- 1 Consulta reglada específica o unidad de seguimiento de prevención del cáncer para los

familiares con mutación. Debería ser realizada a tiempo parcial por especialistas de los Servicios de Oncología y/o Ginecología y/o Digestivo (entre otros), que se formen en el manejo de personas sanas a riesgo de padecer cáncer.

- 1 Laboratorio (o varios, los de cada Hospital) de patología molecular para los estudios de Inmunohistoquímica, sobre todo en cáncer de colon. Se podría contemplar a su vez que también hicieran ciertos tipos de estudios de ADN, como la inestabilidad de microsatélites entre otros.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomaki P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 12, 81(2):214-8.
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures 1991. Atlanta: American Cancer Society 1991.
3. Anderson BO. Prophylactic surgery to reduce breast cancer risk: a brief literature review. *Breast Journal* 2001; 7(5):321-30.
4. Andreu M, Balil A, Balmaña J, Bellosillo B, Blanco I, Brunet J, Castells A, Castellví S, Cusidó M, Díez O, Gil FL, González S, Llort G, Milá M, Oriola J, Peris M, Pons JMV, Ramón y Cajal T, Sanz J, Serés A, Torres A. OncoGuía del Consejo y asesoramiento genéticos en el cancer hereditario. AATRM: OG01/2006.
5. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL; et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1117-1130.
6. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004; 91(8):1580-90.
7. Antoniou AC, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population based studies. *J Med Genet*. 2005; 42(7):602-3.
8. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Eng J Med* 2000; 342: 564-571.
9. Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, et al.: A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 2001; 180 (3): 341-5.
10. Beristain E, Martinez-Bouzas C, Guerra I, Vi-guera N, Moreno J, Ibáñez E, Díez J, Rodríguez F, Mallabiabarrena G, Luján S, Gorostiaga J, De Pablo JL, Mendizábal JL, Tejada MI. Differences in the frequency and distribution of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast/ovarian cancer cases from the Basque country with respect to the Spanish population: implications for genetic counselling. *Breast Cancer Res Treat* 2006; Dec 14; (Epub ahead of print).
11. Berry DA, Iversen ES Jr, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, Lerman C, Watson P, Lynch HT, Hilsenbeck SG, Rubinstein WS, Hughes KS, Parmigiani G. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol*. 2002; 20(11):2701-12.
12. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 364(9441):1219-28.
13. Borgen PI, Hill AD, Tran KN, Van Zee KJ, Mas-sie MJ, Payne D, Biggs CG. Patient regrets after bilateral prophylactic mastectomy. *An Surg Oncol* 1998; 5(7):603-6.
14. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Cre-pin CM, van Geel AA, Menke M, Verhoog LC, van den Ouweland A, Obdeijn IM, Klijn JG; Rotterdam Committee for Medical and Genetic Counseling. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol*. 2001; 19(4):924-30.
15. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with HNPCC. *Nature* 1994; 368: 258-261.
16. Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J, Kahn MJ, McTiernan A, Offit K,

- Thomson E, Varricchio C. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997; 277(11):915-9.
17. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varricchio C. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997; 277(12):997-1003.
 18. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2):457-67.
 19. Chang J, Yang WT, Choo HF. Mammography in Asian patients with BRCA1 mutations. *Lancet* 1999; 353(9169):2070-1.
 20. Chen KT, Schooley JL, Flam MS: Peritoneal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in familial ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 1985; 66 (3 Suppl): 935-945.
 21. Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, et al.: Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (10): 1283-9.
 22. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Plan de Genética para Andalucía. 2006.
 23. Contant CM, Menke-Pluijmers MB, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Verhoog LC, Tjong Joe Wai R, Eggermont AM, van Geel AN. Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(6):627-32.
 24. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, Ganguly A, Rebbeck T, Weber BL. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336(20):1409-15.
 25. de la Hoya M, Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Perez-Segura P, Fernandez C, Rodriguez R, Diaz-Rubio E, Benitez J, Devilee P, Caldes T. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in Spanish breast/ovarian cancer families: implications for genetic testing. *Int J Cancer* 2002; 97(4):466-71.
 26. de la Hoya M, Diez O, Perez-Segura P, Godino J, Fernandez JM, Sanz J, Alonso C, Baiget M, Diaz-Rubio E, Caldes T. Pre-test prediction models of BRCA1 or BRCA2 mutation in breast/ovarian families attending familial cancer clinics. *J Med Genet.* 2003; 40(7):503-10.
 27. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibeuker JH, Vasen HF. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum.* 2002; 45(12):1588-94.
 28. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, Cats A, Menko FH, Griffioen G, Slors JF, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Vasen HF. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003; 52(12):1752-5.
 29. Duffy SW, Nixon RM. Estimates of the likely prophylactic effect of tamoxifen in women with high risk BRCA1 and BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2002; 86(2):218-21.
 30. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD000485. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000 ;(3):CD000485.
 31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (1):CD000486.
 32. Eisen A, Weber BL. Prophylactic mastectomy—the price of fear [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1999; 340(2):137-8.

33. Eisen A, Rebbeck T, Wood W, Weber B. Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(9):1980-1995.
34. Ellis, Neal C, *Inherited Cancer Syndromes: Current Clinical Management*. C. Neal Ellis Editor, Springer-Verlag. New York, Berlin, Heidelberg, 2004.
35. Epplein M, Koon KP, Ramsey SD, Potter JD. Genetic services for familial cancer patients: a follow-up survey of National Cancer Institute Cancer Centers. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4713-8.
36. 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. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(11):844-51.
37. Evans DG, Eccles DM, Rahman N, Young K, Bulman M, Amir E, Shenton A, Howell A, Laloo F. A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet* 2004; 41(6):474-80.
38. Fearon ER, Human cancer síndromes: Clues to the origin and nature of cancer. *Science* 1998; 278:1043-1050.
39. Fishel R, Lascoe MK, Rao MRS et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75: 1027-1038.
40. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Nat Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
41. Frost MH, Schaid DJ, Slezak JM, Arnold PG, Woods JE, Petty PM et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000; 284: 319-24.
42. Gabriel S, Woods J, O'Fallon M, Beard M, Kurland L, Melton L. Complications leading to surgery after breast implantation. *N Engl J Med* 1997; 336(10):677-82.
43. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hylind LM, Celano P, Booker SV, Robinson CR, Offerhaus GJ. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328(18):1313-6.
44. Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM, Krush AJ, Petersen GM, Trimbath JD, Piantadosi S, Garrett E, Geiman DE, Hubbard W, Offerhaus GJ, Hamilton SR. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 2002; 346(14):1054-9.
45. Grann VR, Jacobson JS, Thomason D, Hersheyman D, Heitjan DF, Neugut AI. Effect of prevention strategies on survival and quality-adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an updated decision analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(10):2520-9.
46. Groden J, Thilveris A, Samowitz, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous poliposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600.
47. Güemes A, Sousa R, Navarro A, Val-Carreres P, Moros M, Sainz JM et al. Resultados de la mastectomía profiláctica en pacientes con riesgo elevado desarrollar cáncer de mama. *Cir Esp* 2004; 75: 123-128.
48. Hamilton LJ, Evans AJ, Wilson AR, Scott N, Cornford EJ, Pinder SE, Khan HN, Macmillan RD. Breast imaging findings in women with BRCA1- and BRCA2-associated breast carcinoma. *Clin Radiol* 2004; 59(10): 895-902.
49. Hartman AR, Daniel BL, Kurian AW, Mills MA, Nowels KW, Dirbas FM, Kingham KE, Chun NM, Herfkens RJ, Ford JM, Plevritis SK. Breast magnetic resonance image screening and ductal lavage in women at high genetic risk for breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100(3):479-89.
50. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta D et al. Efficacy of bilate-

- ral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Nat Cancer Inst* 2001;93(21):1633-7.
51. Hatcher M, Fallowfield L, A'Hern R. The psychological impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *BMJ* 2001; 13(322): 76-9.
 52. Hernández-Bronchud M. Predisposición hereditaria al cáncer de mama: evaluación del riesgo genético y recomendaciones para el seguimiento clínico de los casos de alto riesgo. *Med Clin* 1996; 107: 383-387.
 53. Hopwood P, Lee A, Shemon A, et al. Clinical followup after bilateral risk reducing (prophylactic) mastectomy: mental health and body image outcomes. *Psychooncology* 2000; 9(6): 462-72.
 54. Hornreich G, Beller U, Lavie O, et al.: Is uterine serous papillary carcinoma a BRCA1-related disease? Case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999; 75 (2): 300-4.
 55. Iopade OI, Artioli G. Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA-1 and BRCA-2 mutations. *Breast J* 2004; 10 Suppl 1: S5-9.
 56. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al.: Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118 (5): 829-34.
 57. Josephson U, Wickman M, Sandelin K. Initial experiences of women from hereditary breast cancer families after bilateral prophylactic mastectomy: a retrospective study. *Eur J Cancer* 2000; 26:351-6.
 58. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346 (21): 1609-15.
 59. Kievit W, de Bruin JH, Adang EM, Severens JL, Kleibeuker JH, Sijmons RH, Ruers TJ, Naggengast FM, Vasen HF, van Krieken JH, Ligttenberg MJ, Hoogerbrugge N. Cost effectiveness of a new strategy to identify HNPCC patients. *Gut* 2005; 54(1):97-102.
 60. Kievit W, de Bruin JH, Adang EM, Severens JL, Kleibeuker JH, Sijmons RH, Ruers TJ, Naggengast FM, Vasen HF, van Krieken JH, Ligttenberg MJ, Hoogerbrugge N. Cost effectiveness of a new strategy to identify HNPCC patients. *Gut* 2005; 54(1):97-102.
 61. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn BK, Costantino J, Wickerham L, Wolmark N, Fisher B; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286(18):2251-6.
 62. Klaren HM, van't Veer LJ, van Leeuwen FE, Rookus MA. Potential for bias in studies on efficacy of prophylactic surgery for BRCA1 and BRCA2 mutation. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (13): 941-7.
 63. Komenaka IK, Ditkoff BA, Joseph KA, Russo D, Gorroochurn P, Ward M, Horowitz E, El-Tamer MB, Schnabel FR. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer* 2004; 100(10):2079-83.
 64. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Peterse H, Tilanus-Linthorst MM, Muller SH, Meijer S, Oosterwijk JC, Beex LV, Tollenaar RA, de Koning HJ, Rutgers EJ, Klijn JG; Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351(5):427-37.
 65. Kuhl CK. High-risk screening: multi-modality surveillance of women at high risk for breast cancer (proven or suspected carriers of a breast cancer susceptibility gene). *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21(3 Suppl):103-6.

66. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC. Surveillance of «high risk» women with proven or suspected familial (hereditary) breast cancer.: first mid-term results of a multimodality clinical screening trial (abstract) Proc Am soc Clin Oncol 2003; 22:2.
67. Kuhl CK, Schrading S, Weigel S, Nussle-Kugele K, Sittek H, Arand B, Morakkabati N, Leutner C, Tombach B, Nordhoff D, Perlet C, Rieber A, Heindel W, Brambs HJ, Schild H. [The «EVA» Trial: Evaluation of the Efficacy of Diagnostic Methods (Mammography, Ultrasound, MRI) in the secondary and tertiary prevention of familial breast cancer. Preliminary results after the first half of the study period]. *Rofo* 2005; 177(6): 818-27.
68. Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C, Duhamel O, Troussset M, Attali P. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991; 101(3): 635-9.
69. Leeper K, Garcia R, Swisher E, et al.: Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. *Gynecol Oncol* 2002; 87 (1): 52-6.
70. Liberman L. Breast cancer screening with MRI—what are the data for patients at high risk? *N Engl J Med* 2004; 351(5):497-500.
71. Lippman SM, Brown PH. Tamoxifen prevention of breast cancer: an instance of the fingerpost *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1809-1819.
72. Lloyd SM, Watson M, Oaker G, Sacks N, et al. Understanding the experience of prophylactic bilateral mastectomy: a qualitative study of ten women. *Psychooncology* 2000; 9(6):473-85.
73. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Mastectomía profiláctica para la prevención del cáncer de mama (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
74. Lynch HT, Smyrk, Lynch J. An update of HNPCC (Lynch syndrome). *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 93: 84-89.
75. Márquez S, Castilla JA, Briones E, Carriazo A. Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (guía GEN). Editado por AETSA 2006 (www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA).
76. Martínez-Bouzas C, Beristain E, Guerra I, Gorostiaga J, Mendizábal JL, de Pablo JL, García Alegría E, Sanz-Parra A, and Tejada MI. CHEK2 1100delC is present in familial breast cancer cases of the Basque Country. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Oct 25.
77. Martínez-Bouzas C, Ojembarrena E, Beristain E, Errasti J, Viguera N, and Tejada MI. High proportion of large genomic rearrangements in *hMSH2* in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) families of the Basque Country. *Cancer Letters* 2007, In press.
78. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (23): 1751-61.
79. McEwen AR, McConnell DT, Kenwright DN, Gaskell DJ, Cherry A, Kidd AM. Occult cancer of the fallopian tube in a BRCA2 germline mutation carrier at prophylactic salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2004; 92(3): 992-4.
80. Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, Meijers-Heijboer HJ, Klijn JG, Burger CW. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2):476-82.
81. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Men-

- ke-Pluymers MB. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345(3): 159-64.
82. Meiser B, Butow P, Friedlander M, Schneiden V, Gattas M, Kirk J, Suthers G, Haan E, Tucker K. Intention to undergo prophylactic bilateral mastectomy in women at increased risk of developing hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2250 - 2257.
 83. Miki Y, Swensew J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
 84. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, et al.: Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345 (4): 235-40.
 85. Moller P, Borg A, Evans DG, Haites N, Reis MM, Vasen H, Anderson E, Steel CM, Apold J, Goudie D, Howell A, Lalloo F, Maehle L, Gregory H, Heimdal K. Survival in prospectively ascertained familial breast cancer: analysis of a series stratified by tumour characteristics, BRCA mutations and oophorectomy. *Int J Cancer* 2002; 101(6): 555-9.
 86. Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, Robson M, Abramson AF, Heerdt A, Dershaw DD. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(3): 619-26.
 87. Mulvihill JJ, Safyer AW, Bening JK. Prevention in familial breast cancer: counseling and prophylactic mastectomy. *Preventative Med* 1982; 11(5): 500-11.
 88. Nacional Cancer Institute. Colorectal Cancer (PDQ®): Prevention. 2005. Acceso el 25/8/2005 en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/colorectal/HealthProfessional/page3>.
 89. Nacional Cancer Institute. Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®). 2005. Acceso 23/8/2005 en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/colorectal/healthprofessional>.
 90. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, Stoppa-Lyonnet D, Lerman C, Pasini B, de los Rios P, Weber B, Lynch H; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet* 2000; 356 (9245): 1876-81.
 91. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, Weber B, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Tung N, Neuhausen SL. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 2001; 357(9267): 1467-70.
 92. Nixon RM, Duffy SW. Cross-issue synthesis: potential application to breast cancer, tamoxifen and genetic susceptibility. *J Cancer Epidemiol Prev* 2002; 7(4): 205-12.
 93. NCCC. Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1.2005 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Acceso el 20 de junio de 2005 en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf
 94. Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA, Roojus MA, Mooij TM, van de Vijver MJ, van't Veer LJ. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. *Br J Cancer* 2004; 90(8):1492-7.
 95. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998; 62(1): 145-58.
 96. Peelen T, van Vliet M, Petrij-Bosch A, Mieremet R, Szabo C, van den Ouweland AM, Hogervorst F, Brohet R, Ligtenberg MJ, Teugels E, van der Luijt R, van der Hout AH, Gille JJ, Pals G, Jedema I, Olmer R, van Leeuwen I, Newman B, Plandsoen M, van der Est M, Brink G, Hageman S, Arts PJ, Bakker MM, Devilee P, et al. A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1997; 60(5): 1041-9.

97. Peltomaki P, Vasen H. Mutations associated with HNPCC predisposition – Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database. *Dis Markers* 2004; 20(4-5): 269-76.
98. Pennisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients. *Aesthetic Plastic Surgery* 1987; 13(1):15-21.
99. Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X, Xicola RM, Rodriguez-Moranta F, Paya A, Jover R, Bessa X; Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293 (16): 1986-94.
100. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, et al.: Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer* 1993; 71 (9): 2751-5.
101. Podo F, Sardanelli F, Canese R, D'Agnolo G, Natali PG, Crecco M, Grandinetti ML, et al. The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21(3 Suppl): 115-24.
102. Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C, Komaromy M, Beattie M, Ziegler J. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 127-32.
103. Powles T, Eeles S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy A, Viggers J, Davey J. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98-101.
104. Pujol P, This P, Noruzinia M, Stoppa-Lyonnet D, Maudelonde T. [Are the hereditary forms of BRCA1 and BRCA2 breast cancer sensitive to estrogens?] *Bull Cancer* 2004; 91(7-8): 583-91.
105. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, Isaacs C, Olopade O, Garber JE, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Neuhausen SL, Lynch HT, Weber BL. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(17): 1475-9.
106. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346 (21): 1616-22.
107. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22(6): 1055-62.
108. Robson ME, Offit K. Breast MRI for women with hereditary cancer risk. *JAMA*; 292(11): 1368-70.
109. Rueda JR, Sarriugarte G, Michelena MJ, Ascunze N, Izarzugaza I, Rodriguez C. *Información necesaria para el análisis del impacto del programa de detección precoz del cáncer de mama*. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2006. Informe nº Oseteba D-06-02.
110. Rutter JL, Wacholder S, Chetrit A, Lubin F, Menczer J, Ebbers S, Tucker MA, Struewing JP, Hartge P. Gynecologic surgeries and risk of ovarian cancer in women with BRCA1 and BRCA2 Ashkenazi founder mutations: an Israeli population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(14): 1072-8.
111. Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, Ellis N, Hensley M, Boyd

- J, Borgen P, Norton L, Offit K. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1260-8.
112. Schwartz MD, Kaufman E, Peshkin BN, Isaacs C, Hughes C, DeMarco T, Finch C, Lerman C. Bilateral prophylactic oophorectomy and ovarian cancer screening following BRCA1/BRCA2 mutation testing. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 4034-41.
 113. SEOM. Documentos de Consenso en Cáncer Hereditario. Varios autores. Editado por la SEOM. 2004.
 114. SEOM. Cáncer Hereditario. Varios autores. Editado por la SEOM. 2006.
 115. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, McBride C, Gupte J, Rubano T, Pruss D, Tavtigian SV, Teng DH, Adey N, Staebell M, Gumpfer K, Lundstrom R, Hulick M, Kelly M, Holmen J, Lingenfelter B, Manley S, Fujimura F, Luce M, Ward B, Cannon-Albright L, Steele L, Offit K, Thomas A, et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997; 278(15): 1242-50.
 116. Simmons RM, Assay MP. Prophylactic mastectomy. *Breast Journal* 1997; 3(6):372-9.
 117. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Documento de Consenso en cáncer de colon hereditario no polipósico de la Sociedad Española de Oncología Médica. Acceso el 24/8/2005 en: <http://www.seom.org/seom/html/publicaciones/otras/canHer/cancerHereditario34-50.pdf>.
 118. Stefanek ME, Helzlsouer KJ, Wilcox PM, Houn F. Predictors of satisfaction with bilateral prophylactic mastectomy. *Preventative Med* 1995; 24(4): 412-9.
 119. Stefanek M, Hartmann L, Nelson W. Risk-reduction mastectomy: clinical issues and research needs. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(17): 1297-306.
 120. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342(26): 1946-52.
 121. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, Beex L, Bult P, Hendriks JH, Laheij RJ, Massuger L, van Die LE, Wobbes T, Barentsz JO. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(14): 1095-102.
 122. Struewing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BA, Lynch HT, Tucker MA. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; (17): 33-5.
 123. Syngal S, Weeks JC, Schrag D, Garber JE, Kuntz KM. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998; 129(10): 787-96.
 124. Szabo CI, King MC. Population genetics of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1997; 60:1013-1020.
 125. Tejada MI, Martínez-Bouzas C. Técnicas de Diagnóstico Molecular. En: *Cáncer Hereditario*. Ed. Por SEOM. 2006.
 126. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, Bartels K, Menke-Pluymers M, Eggermont A, Klijn J, Meijers-Heijboer H, van der Kwast T, Brekelmans C. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer* 2002; 102(1): 91-5.
 127. Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, et al.: Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 1982; 2(8302): 795-7.
 128. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, et al.: Does oral contraceptive use increase the risk of

- breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 1997; 57 (17): 3678-81.
129. Vahteristo P, Eerola H, Tamminen A, Blomqvist C, Nevanlinna H. A probability model for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and breast-ovarian cancer families. *Br J Cancer* 2001; 84 (5): 704-8.
 130. Van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, Duivenvoorden HJ, van Gool AR, Seynaeve C, van der Meer CA, Klijn JG, van Geel BN, Burger CW, Wladimiroff JW, Tibben A. Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2003; 21 (20): 3867-74.
 131. Van Roosmalen MS, Stalmeier PF, Verhoef LC, Hoekstra-Weebers JE, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N, Moog U, van Daal WA. Randomized trial of a shared decision-making intervention consisting of trade-offs and individualized treatment information for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22 (16): 3293-301.
 132. Vasen HF, Boland CR. Progress in genetic testing, classification, and identification of Lynch syndrome. *JAMA* 2005; 293 (16): 2028-30.
 133. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. The Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352: 93-97.
 134. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, Goel V, Ramsay E, Chart PL, Cole DE, Taylor GA, Cutrara M, Samuels TH, Murphy JP, Murphy JM, Narod SA. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (15): 3524-31.
 135. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, Cutrara MR, DeBoer G, Yaffe MJ, Messner SJ, Meschino WS, Piron CA, Narod SA. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292(11): 1317-25.
 136. Wooster R, Neuhausen S, Magion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1995; 265: 2088-2090.
 137. Yelland JM. Genetic Counselling for Inherited Cancer Syndromes. In: *Inherited Cancer Syndromes: Current Clinical Management*. Ed by C. Neal Ellis. 2004, Springer-Verlag, New York, Inc., pgs 30-60.
 138. Zion S, Slezak J, Schaid D, Frost M, McDonnell S, Woods J et al. Surgical Morbidities Following Bilateral Prophylactic Mastectomy. ASCO Abstract No: 1730 Category: Health Services. 2000.

ANEXOS

I. ENCUESTA A PROFESIONALES DE LA CAPV

Encuesta sobre cánceres hereditarios de mama y de colon en la CAPV — 2.005

Persona que contesta la encuesta:

Centro:

Unidad o Servicio:

Dirección:

Teléfono:

Correo electrónico:

Si conoce la existencia en su centro de otros clínicos o servicios que lleven pacientes con cánceres hereditarios de mama o colon con los que debiéramos ponernos en contacto, señálelo a continuación.

Unidad/Servicio, Persona de contacto, Teléfono, Correo electrónico

Hemos dividido la encuesta en dos apartados, uno para el cáncer de mama y otro para el cáncer de colon. Rellene por favor la parte o partes que considere pertinentes en su caso.

MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN.

Cáncer de mama hereditario

Se considera que hay una alta probabilidad de que un cáncer de mama tenga un componente genético si se dan alguna de las siguientes circunstancias:

- Aparece en una persona menor de 40 años.
- Aparecen un cáncer de mama y uno de ovario en la misma mujer.
- Si aparecen en la misma familia:
 - Dos o más casos de cáncer de mama al menos uno de los cuales en persona menor de 50 años o bilateral.
 - Tres casos de cáncer de mama y/o ovario.
 - Dos casos de cáncer de ovario.
 - Un caso de cáncer de mama en varón y familiares de primer grado con cáncer de mama y ovario.

1. ¿Ha visto, tratado u operado casos que cumplan alguna de las circunstancias de la lista anterior, con sospecha o certeza de encontrarse ante un cáncer de mama hereditario?

Sí No

2. Si ha contestado que sí en la pregunta anterior, aproximadamente ¿cuántos casos ha visto?

3. En esos casos, ¿ha enviado muestras para diagnóstico genético?

Sí No

En caso afirmativo, ¿a dónde?

¿Recuerda qué mutaciones son las más frecuentes entre sus pacientes?

4. ¿Ha enviado a esas pacientes a consulta de consejo genético?

Sí No

En caso afirmativo, ¿a dónde?

5. ¿Existe en tu centro o servicio algún protocolo de consejo genético para esos casos?

Sí No

6. En caso de que realice consejo genético, ¿ha recibido formación específica para ello?

Sí No

En caso afirmativo, ¿dónde? y ¿de qué tipo?

7. Ha recibido solicitudes de realización de pruebas por parte de pacientes o familiares?

Sí No

8. ¿Habéis participado o conocéis de la existencia de estudios que hayan abordado estos temas en la CAPV o en el estado español?

Sí

No

En caso afirmativo, ¿cuál?

Si quiere añadir otra información o cualquier comentario que le parezca oportuno, hágalo a continuación.

Cáncer de colon hereditario

Se considera que hay una alta probabilidad de que un cáncer de colon tenga un componente genético si se dan alguna de las siguientes circunstancias:

- Aparece en una persona menor de 45 años.
- Personas que además del cáncer de colon han sufrido otro de estómago, ovario, uréter/pelvis renal o pulmón.
- Si aparecen en la misma familia:
 - Tres o más casos en familiares de primer grado.
 - Casos de cáncer de colon en al menos dos generaciones sucesivas.
 - Al menos uno de esos familiares debe haber sido diagnosticado antes de los 50 años.

1. ¿Ha visto, tratado u operado casos que cumplan alguna de las circunstancias de la lista anterior, con sospecha o certeza de encontrarse ante un cáncer de colon hereditario?

Sí No

2. Si ha contestado que sí en la pregunta anterior, aproximadamente ¿cuántos casos ha visto?

3. En esos casos, ¿ha enviado muestras para diagnóstico genético?

Sí No

En caso afirmativo, ¿a dónde?

¿Recuerda qué mutaciones son las más frecuentes entre sus pacientes?

4. ¿Ha enviado a esas pacientes a consulta de consejo genético?

Sí No

En caso afirmativo, ¿a dónde?

5. ¿Existe en tu centro o servicio algún protocolo de consejo genético para esos casos?

Sí No

6. En caso de que realice consejo genético, ¿ha recibido formación específica para ello?

Sí No

En caso afirmativo, ¿dónde? y ¿de qué tipo?

7. Ha recibido solicitudes de realización de pruebas por parte de pacientes o familiares?

Sí No

8. ¿Habéis participado o conocéis de la existencia de estudios que hayan abordado estos temas en la CAPV o en el estado español?

Sí

No

En caso afirmativo, ¿cuál?

Si quiere añadir otra información o cualquier comentario que le parezca oportuno, hágalo a continuación.

II. TABLAS DE EVIDENCIA SOBRE ESTUDIOS RELACIONADOS CON EL CÁNCER DE MAMA

Tabla 1. Características de los estudios de Warner, 2004 y Kriege, 2004 sobre el cribado mamográfico en portadoras de mutaciones BRCA

Estudio	Warner, 2004
Métodos	Estudio Prospectivo.
Participantes	137 mujeres BRCA1; 99 BRCA2. Edad media al primer cribado 46,6 (rango de 26,4 a 64,8). 144 sin historia de cáncer; 70 cáncer de mama previo y 22 de ovario.
Intervenciones	Cribado anual con mamografía, resonancia magnética, ecografía. Exploración mamaria por enfermera cada seis meses.
Seguimiento	1 a 3 años, media de 1,9 cribados por mujer.
Resultados medidos	<p>22 cánceres (16 invasivos y 6 carcinomas ductales in situ) en 21 mujeres (1 mujer tuvo cáncer bilateral). Edad media: 47,4 años. Sólo un caso de cáncer de intervalo entre cribados. Siete de los casos habían tenido cáncer de mama previo.</p> <p>La resonancia magnética detectó 17 casos (77%), la mamografía 8 (36%), la ecografía 7 (33%), y la exploración sólo 2 casos (9%). Las diferencias de la resonancia respecto a la mamografía y la ecografía eran estadísticamente significativas. La combinación de las cuatro pruebas conseguía una sensibilidad del 95%, frente al 45% de la combinación de mamografía y el examen mamario. La mamografía más ecografía y examen mamario combinados conseguía una sensibilidad del 64%. Siete de los cánceres (32%) fueron sólo detectados en la resonancia y no por ninguna otra de las tres pruebas. La resonancia detectaba 9 (75%) de los 12 cánceres no detectados por el seguimiento convencional de mamografía y examen mamario.</p> <p>34 mujeres (14%) del total de las 236, fue sometida a una biopsia por lo que resultó ser una lesión benigna. La tasa de rellamada descendió del 26% en la primera ronda, al 13% en la segunda y al 10% en la tercera.</p> <p>En el momento de la publicación del estudio todas las 22 mujeres afectadas por esos cánceres estaban vivas y libres de enfermedad.</p>

Estudio	Kriege, 2004
Métodos	Estudio Prospectivo.
Participantes	358 mujeres portadoras de mutaciones: 276 BRCA1, 77 BRCA2, 2 PTEN, y 2 PT53. Mujeres no portadoras de mutación, con riesgo superior acumulado a lo largo de la vida superior al 15%: 1052 mujeres en riesgo «alto» y 499 en riesgo «moderado».
Intervenciones	Cribado por resonancia magnética, mamografía y examen mamario.
Seguimiento	Mediana de 2,9 años.
Resultados medidos	<p>Aparecieron 51 tumores de mama, de ellos 23 en mujeres con mutaciones (16 en BRCA1, 6 BRCA2 y 1 PTEN). Tasas de cáncer de 26,5 por 1000 años-mujer (IC.95%: 15,3 a 39,4) en portadoras de mutaciones, por 5,4 (3,1 a 8,8) y 7,8 (3,9 a 13,9) en mujeres con riesgo alto y moderado, respectivamente. Hubo 5 casos de cáncer de intervalo entre exploraciones, 4 de ellos en mujeres con mutaciones.</p> <p>La sensibilidad de las distintas pruebas era, para el conjunto de mujeres: resonancia 79,5%, mamografía 33,3% y exploración mamaria 17,9%. La especificidad de cada prueba era de 89,8; 95,0 y 98,1%, respectivamente.</p> <p>La menor especificidad de la resonancia frente a la mamografía genera más investigaciones adicionales innecesarias, que en este estudio eran en torno al doble (420 frente a 207) y el triple de biopsias innecesarias (24 frente a 7).</p>

Tabla 2. Estudios sobre tamoxifeno en portadoras de mutaciones BRCA

Estudio	King, 2001
Métodos	Estudio de casos dentro del ensayo clínico aleatorizado <i>Breast Cancer Prevention Trial of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i> .

.../...

.../...

Participantes	De las 288 mujeres que desarrollaron cáncer de mama tras comenzar el estudio. 19 mujeres tenían mutaciones: 8 eran BRCA1 y 11 BRCA 2.
Intervenciones	Tamoxifeno. Placebo.
Resultados medidos	Incidencia de cáncer de mama. De las 8 BRCA1 con cáncer de mama 5 habían recibido tamoxifeno; de las 11 BRCA2 3 recibieron tamoxifeno y 8 placebo. No se puede calcular incidencia porque no hay de datos de cuantas mujeres eran portadoras y no desarrollaron cáncer.

Estudio	Narod, 2000
Métodos	Casos y controles.
Participantes	209 mujeres portadoras de BRCA1 o 2 con cáncer de mama bilateral (casos) y 384 mujeres portadoras de BRCA1 o 2 con cáncer de mama unilateral (controles).
Intervenciones	Tamoxifeno. Ooforectomía. Quimioterapia.
Resultados medidos	Aparición de cáncer contralateral.

Tabla 3. Estudios sobre mastectomía bilateral en portadoras de BRCA 1 ó 2

Estudio	Meijers-Heijboer, 2001
Métodos	Cohorte prospectiva.
Participantes	139 mujeres con mutación BRCA 1 o 2, provenientes de 70 familias distintas.
Intervenciones	76 mujeres: mastectomía bilateral. 63 mujeres en vigilancia activa (auto-examen mamario mensual, examen clínico mamario cada 6 meses, y mamografía anual). Entre las mujeres mastectomizadas a 44 se les realizó también ooforectomía (58,9%) por sólo 27 de las no mastectomizadas (38%).
Seguimiento	2,9 años.
Resultados medidos	Incidencia de cáncer de mama: No apareció ningún cáncer de mama en las 76 mujeres mastectomizadas, por 8 entre las 63 no operadas. Con los datos del grupo no mastectomizado los autores estiman un riesgo del 24% (I.C.+/- 9%) de desarrollar un cáncer de mama a los cinco años. No hubo más de un caso de cáncer en una familia. 6 de los cánceres fueron detectados en cribado por resonancia Magnética y 2 por mamografía. Mortalidad por cáncer de mama: Una de las mujeres no mastectomizadas murió por cáncer de mama.

Estudio	Hartmann, 2001
Métodos	Serie de casos.
Participantes	Pacientes con test positivo de mutaciones BRCA1 o BRCA2.
Intervenciones	26 mujeres: mastectomía bilateral. Grupo de comparación: grupo modelizado estadísticamente con los modelos de penetrancia de Easton (9,37/26) y de Struewing (6,52/26).
Seguimiento	Desde 5,8 a 28,5 años, con un seguimiento promedio de 13,4 años.
Resultados medidos	Incidencia de cáncer de mama. Ningún caso en las 26 mujeres operadas, frente a la incidencia esperada de 6 a 9 cánceres en 26 mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2. Utilizaron varios modelos estadísticos para estimar el número de cánceres de mama esperado y la reducción del riesgo relativo, que varió del 85% (IC del 95%: 15,6% al 99,6%) al 100% (IC del 95%: 54,1% al 100,0%).

Estudio	Rebbeck, 2004 (PROSE)
Métodos	Casos y controles.
Participantes	418 mujeres con mutación BRCA 1 ó 2.
Intervenciones	105 mujeres: mastectomía bilateral, edad media a la cirugía: 38 años. 378 controles no operadas.
Seguimiento	5,7 años de media las operadas.
Resultados medidos	Incidencia de cáncer de mama. De las 105 operadas con mastectomía bilateral sólo 2 fueron diagnosticadas de cáncer de mama subcutáneos (1,9%). De las 378 controles, no operadas, se diagnóstico cáncer de mama en 184 (48,7%).

Tabla 4. Estudios sobre necesidad de cirugía correctora en mujeres a las que se les realizó mastectomía previa

Estudio	Gabriel, 1997
Métodos	Estudio de casos.
Participantes	Mujeres con mastectomía por razones estéticas (532), profilácticas (92) o pacientes con cáncer (125).
Intervenciones	Cirugía implante mamario.
Seguimiento	7,8 años de media (5.847 años-persona).
Resultados medidos	Necesidad de cirugía correctora a los 5 años. Hubo complicaciones en 274 (18,8%) de los 1.454 pechos con implantes y en 321 (18,8%) de los 1.703 implantes. Grupo de cáncer - 34,0% of 125 (95% C.I. 27,2%-41,3%). Grupo profiláctico - 30,4% of 92 (95% C.I. 23,1%-38,4%). Grupo estético - 12,0% of 532 (95% C.I. 9,1%-15,2%). 91 de 450 (20,2%) eran previstos (cirugía programada, petición de la paciente para cambios de tamaño o mejoras estéticas) y en 359 fue por indicación clínica y fueron realizadas en 178 mujeres (23,8%). Los tres problemas más frecuentes fueron: • Contractura capsular - 17,5% de las pacientes. • Ruptura del implante - 5,7% de las pacientes. • Hematoma - 5,7% de las pacientes.

Estudio	Zion, 2000
Métodos	Serie de casos.
Participantes	591 mujeres con historia familiar de cáncer de mama. Algunas pueden estar incluidas en el estudio de Gabriel 1997.
Intervenciones	Mastectomía profiláctica bilateral y reconstrucción mamaria.
Seguimiento	Media de 14,2 años.
Resultados medidos	Necesidad de cirugía correctora. 290 de las 591 mujeres (49%) tuvieron re-operaciones no previstas. En las 591 mujeres, la media de re-operación por mujer fue de 0.96 (Desv. Est. 1.32). De los 1.182 implantes colocados, 432 (37%) fueron quitados y colocaron 389 nuevos. La mediana de tiempo hasta la re-operación fue de 1,3 años, ocurriendo el 42% en el primer año tras la reconstrucción mamaria. Las razones para re-operar fueron: • 22% - complicaciones inmediatas post-quirúrgicas. • 46% - cuestiones relacionadas con los implantes. • 32% - cuestiones estéticas.

Estudio	Contant, 2002
Métodos	Serie de casos.
Participantes	112 mujeres, 76 portadoras de mutaciones germinales, mediana de edad 38,8 años. 103 de ellas optaron por cirugía reconstructiva.
Intervenciones	Mastectomía profiláctica y cirugía reconstructiva.
Seguimiento	Mediana de 3,5 años.
Resultados medidos	Complicaciones postquirúrgicas: en el 21%.; 11% en las primeras 6 semanas y 10% posteriores.

Estudio	Güemes, 2004
Métodos	Serie de casos.
Participantes	65 pacientes, en mujeres de media de edad de 34 años.
Intervenciones	Mastectomías bilaterales (56) y unilaterales (9) con reconstrucción.
Seguimiento	4 años de media, rango de 0,3 a 6,4.
Resultados medidos	Cirugía correctora y calidad de vida. 2 casos precisaron reconstrucción y en 7 se presentaron cicatrices hipertróficas y dolorosas. El resultado global fue valorado como bueno o aceptable por todas las pacientes, excepto 6, aunque se mostraron satisfechas por la decisión que tomaron, ya que mejoraron su ansiedad.

Tabla 5. Estudios sobre calidad de vida en mujeres a las que se les realizó mastectomía previa

Estudio	Stefanek, 1995
Métodos	Serie de casos; satisfacción con la mastectomía evaluada por medio de un cuestionario postal.
Participantes	14 mujeres reclutadas en un grupo de 164 mujeres con al menos un familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer atendidas en un servicio de vigilancia de cáncer de mama. Las mujeres que se sometieron a mastectomía refirieron más preocupación por desarrollar un cáncer de mama que las que no optaron por la mastectomía ($P=<0.01$), y tendían a sobrestimar su riesgo (basándose en el modelo de Gail), que las no operadas ($P=<0.05$).
Intervenciones	Mastectomía Profiláctica Bilateral.
Seguimiento	6 a 30 meses.
Resultados medidos	Las 14 mujeres (100%) manifestaron satisfacción con su decisión de la mastectomía y 12 de ellas (86%) la recomendarían a otras mujeres con el mismo riesgo. Respecto a la satisfacción con los resultados estéticos de las 11 que optaron por reconstrucción mamaria tras la mastectomía 7/ (64%) expresaron estar satisfechas o muy satisfechas, una algo satisfecha (9%) y 3 (27%) estaban insatisfechas, por considerar que los resultados eran peores de los esperados. 11 de las 14 (79%) expresaron estar satisfechas o muy satisfechas con el tiempo en recuperarse de la operación; 3 de ellas estaban algo o poco satisfechas. 13/14 (93%) expresaron estar satisfechas o muy satisfechas con el tiempo en recuperarse emocionalmente; 1 mujer (7%) estaba algo satisfecha. 13/13 (100%) expresaron estar satisfechas con el apoyo del marido o pareja.

Estudio	Mulvihill, 1982
Métodos	Estudio de cohorte retrospectiva.
Participantes	9 mujeres con antecedente familiares de cáncer de mama.

.../...

.../...

Intervenciones	5 con Mastectomía Profiláctica Bilateral. Grupo de comparación: 4 mujeres en seguimiento con mamografías, pero que ninguna cumplió un mínimo de autopalpación ni visita trimestral al médico.
Seguimiento	1 a 12 años
Resultados medidos	Calidad de vida. Incidencia de cáncer de mama. Desde el punto de vista estético las 5 operadas muy satisfechas, pese a que dos sufrieron complicaciones. En cuanto preocupación por el cáncer las que optaron por mastectomía se consideraban con más ansiedad y mayor riesgo que las otras. Ninguna manifestó cambios en la actividad sexual tras la mastectomía.

Estudio	Borgen, 1998
Métodos	Muestra de conveniencia.
Participantes	370 mujeres mastectomizadas; 220 (69%) con historia familiar con al menos un familiar de primer grado con cáncer de mama. 336 pacientes seleccionados de un grupo de 817 voluntarias del National Prophylactic Mastectomy Registry. 34 pacientes del servicio del autor en el NY Metropolitan Breast Cancer Group. 255 de 370 (69%) señalaron que la discusión sobre la mastectomía había sido iniciada por el médico, por 108 (29%) que la plantearon las propias mujeres. 5 no recordaban el dato. Edad media en mastectomizadas 38 años y 40 en las otras.
Intervenciones	Mastectomía Profiláctica Bilateral.
Seguimiento	De 0,2 a 51,5 años, media de 14,8 años.
Resultados medidos	Calidad de vida. Incidencia de cáncer de mama. La mayoría de las mujeres estaban contentas con la opción de la mastectomía. 21/370 (5%) no estaban contentas, siendo 19 de ellas del grupo en que la discusión fue iniciada por el médico. De esas 21: <ul style="list-style-type: none">• 10/21 (48%) no volverían a someterse a esa operación.• 7/21 (33%) tenían pesares menores y 4/21 (19%) no expresaron su opinión.• 19 de las 21 (90%) descontentas no habían recibido consejo previo a la mastectomía.• 331 mujeres respondieron sobre los resultados estéticos: considerándolos: excelentes 116/331 (35%), aceptables 163/331 (49%) e inaceptables 52/331 (16%).• En 14 de las 370 (4%) aparecieron carcinomas tras la mastectomía.

Estudio	Hatcher, 2001
Métodos	Estudio de cohorte prospectiva.
Participantes	79 mujeres mastectomizadas, de una cohorte de 168 con antecedentes familiares o factores de riesgo. 64 mujeres de grupo de comparación, mujeres que decidieron no hacerse mastectomía sino seguimiento vigilante.
Intervenciones	Mastectomía Profiláctica Bilateral.
Seguimiento	18 meses; 11 de las 168 perdidas en el seguimiento.
Resultados medidos	Calidad de vida evaluada por medio de 6 cuestionarios sobre salud general, ansiedad, actividad sexual, «coping», percepción del riesgo e imagen corporal. Una puntuación de 4 o mayor en el the General Health Questionnaire (GHQ) se definió como posible morbilidad psicológica. En el grupo de 79 mujeres mastectomizadas la morbilidad psicológica y ansiedad descendieron significativamente de 41/71 (58%) antes de la operación a 29/71 (41%) 6 meses después (p=0.04) y permaneció baja hasta los 18 meses.

.../...

.../...

Resultados medidos En el grupo de no operadas la morbilidad psicológica mostró una tendencia a disminuir en las 64 mujeres que decidieron no operarse del 57% (31/54) frente a 43% (23/54) a los 6 meses. % 14% (95% CI 0, 29) (p=0.08). A los 18 meses los cambios fueron respecto a la fecha base 57% (29/52) a 41% (21/52). % reducción=16% (95% CI-2-33) p=0.11. La preocupación por sufrir un cáncer era significativamente mayor en las mujeres del grupo de operadas 24/74 (32%) comparadas con las no operadas 6/58 (10%), que creían que era inevitable desarrollar el cáncer (P=0.03). El grado de placer sexual no cambió de manera significativa en ninguno de los dos grupos. No encontraron diferencias respecto a la imagen corporal en operadas entre antes y después de la mastectomía.

Estudio	Frost, 2000
Métodos	Serie de casos.
Participantes	609 mujeres con antecedentes familiares. 35% de alto riesgo, con un pedigrí compatible con una predisposición autonómica dominante al cáncer de mama. 65% de riesgo moderado. 609 mujeres eran un subgrupo de las 639 del estudio de Hartmann.
Intervenciones	Mastectomía Profiláctica Bilateral. 19 mujeres optaron por no hacerse reconstrucción mamaria.
Seguimiento	Media de 14,5 años tras la cirugía. 94% completaron el cuestionario.
Resultados medidos	Calidad de vida: <ul style="list-style-type: none"> • Las 19 mujeres que no se hicieron reconstrucción mamaria manifestaron estar satisfechas o muy satisfechas. • 393 de 562 (70%) satisfechas o muy satisfechas de su mastectomía PM. • 69/562 (11%) eran neutras, y 107/562 (19%) estaban insatisfechas o muy insatisfechas. No había datos de 10 mujeres. • 383/572 (67%) manifestaron que probablemente o con seguridad elegirían de nuevo la mastectomía. • 423/572 (74%) refirieron una disminución en la preocupación de desarrollar cáncer • 520/572 (91%) de ellas no refirieron cambio en la estabilidad emocional. • 52/572 (9%) refirieron efectos adversos en su nivel de estabilidad emocional. • 492/572 (86%) no refirieron cambio ni mejora en los niveles de estrés, y 80/572 (14%) que empeoraban. • 275/572 (48%) no refirieron cambio ni mejora en su nivel de satisfacción con su apariencia física. • 92/572 (16%) refirió efectos favorables y • 206/572 (36%) que empeoró. • 429/572 (75%) no refirieron cambios o efecto favorable en su sentimiento de feminidad. • 132/572 (23%) referían empeoramiento. • 469/572 (82%) no refirieron cambios o efecto favorable en la autoestima. • 103/572 (18%) empeoró. • 440/572 (77%) no refirieron cambios o efecto favorable en sus relaciones sexuales por 132/572 (23%) que empeoraron.

Estudio	Josephson, 2000
Métodos	Serie de casos.
Participantes	15 mujeres con antecedentes familiares con un riesgo >20% de desarrollar cáncer de mama u ovario.
Intervenciones	Mastectomía Profiláctica Bilateral e inmediata reconstrucción tras consejo genético.
Seguimiento	13 entrevistas al menos a un año de la operación, 2 a menos del año (7 y 8 meses).
Resultados medidos	Calidad de vida, medida por entrevistas post-operación a 17 mujeres. Proceso de toma de decisiones.

.../...

.../...

Resultados medidos	<p>Ninguna mujer se arrepintió de su decisión de operarse y todas recomendarían la operación a mujeres en su situación:</p> <ul style="list-style-type: none">• 3/15 (87%) manifestaron que los resultados estéticos eran mejores que lo que esperaban.• 8/15 (53%) no consideraban sus pechos nuevos como parte de su cuerpo.• 14/15 (93%) mujeres estaban satisfechas con la información facilitada en la consulta de consejo genético.• 8/15 (53%) mujeres estaban satisfechas con la información facilitada referente a la operación y la reconstrucción.• 9/15 (60%) mujeres estaban satisfechas con el apoyo recibido de los cirujanos.• 5/13 (38%) mujeres con pareja manifestaron que la operación había cambiado su relación con ella.
--------------------	--

Estudio	Lloyd, 2000
Métodos	Serie de casos.
Participantes	10 mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, reclutadas de un grupo de 76 operadas de mastectomía bilateral.
Intervenciones	Mastectomía profiláctica bilateral.
Seguimiento	Entre 6 semanas y 3 años tras la operación.
Resultados medidos	Exploración de la experiencia personal en mastectomizadas y elaborar categorías y estadios por los que pasan esas mujeres. Encontraron 6 estadios: decidir, decirlo, experimentar la operación y la recuperación, mantener la feminidad, procesar la pérdida y seguir adelante.

Estudio	Hopwood, 2000
Métodos	Serie de casos.
Participantes	49 mujeres con antecedentes familiares y un riesgo de cáncer de mama mayor de 1 de cada 4 a lo largo de la vida.
Intervenciones	Mastectomía Profiláctica Bilateral subcutánea con conservación del pezón.
Seguimiento	19 de 49 evaluadas entre 1 y 2 años, 9 evaluadas al año, a los 2 y a los 3 años.
Resultados medidos	Calidad de vida medida por entrevistas con el General Health Questionnaire (GHQ) y la Body Image Scale (BIS) para evaluar la salud mental y la imagen corporal, al año de la operación. Respecto a la preocupación por el cáncer 47 de 49 contestaron General Health Questionnaires (GHQ) al año de la operación; 8 (17%) puntuaron >9 en un rango de 0 a 28 lo que sugiere clasificación de nivel de «caso» de estrés. Las 49 mujeres contestaron al cuestionario de Body Image Scale (BIS) al año de la operación: <ul style="list-style-type: none">• 6 (12%) refirieron cambios moderados o grandes en la imagen global en 10 ítems.• Más de la mitad refirieron cambios de pequeños a muy grandes para for 3 ítems.• 27/49 (55.1%) se sentían menos atractivas sexualmente.• 26/49 (53.1%) se sentían auto-conscientes acerca de las apariencias• 26/49 (53.1%) se sentían menos atractivas físicamente.

Estudio	Montgomery, 1999
Métodos	Muestra de conveniencia.
Participantes	296 mujeres con antecedentes familiares, 30% con al menos un familiar de primer grado con cáncer de mama. 346 pacientes seleccionadas de un grupo de 817 voluntarias del National Prophylactic Mastectomy Registry, 50 no respondieron al cuestionario.
Intervenciones	Mastectomía Profiláctica Contralateral.

.../...

.../...

Seguimiento	Entre 0,25 y 43,8 años desde la cirugía, media de 4,9 años.
Resultados medidos	<p>Calidad de vida y satisfacción evaluados por un cuestionario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La insatisfacción era menos frecuente, aunque no estadísticamente significativa, entre quienes la propuesta fue planteada por el médico (11/212 o 5%) que entre quienes lo hicieron las propias mujeres (7/84 o 8%). • La mayoría de las mujeres estaban satisfechas con la operación; 18 de 296 (6%) lamentaban su decisión, 11/296 (5%) entre las 212 que citaban que la propuesta había salido del médico. • Respecto a la satisfacción sobre aspectos estéticos, 12/111 en las que se había realizado reconstrucción se quejaban, así como 6 de las 185 que no se habían sometido a reconstrucción. RR=0.30 (95% CI 0.12, 0.78) (p=0.01) • De las 111 con reconstrucción 88 (79%) consideraban los resultados como excelentes o aceptables, 18 (16%) inaceptables, pero sólo 12 de ellos se arrepentían de haberlo hecho. En 5 (5%) casos no contestaron. • 6 de las 111 (5,4%) manifestaron que no hubieran elegido reconstrucción de saber los resultados. <p>Las razones de las 18 mujeres con arrepentimiento fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 (39%) resultados estéticos. • 4 (22%) disminución del sentido de sexualidad. • 4 (22%) falta de información acerca de las alternativas. • 3 (17%) otras razones.

Estudio	Güemes, 2004
Métodos	Serie de casos.
Participantes	65 pacientes, en mujeres de media de edad de 34 años.
Intervenciones	Mastectomías bilaterales (56) y unilaterales (9) con reconstrucción.
Seguimiento	4 años de media, rango de 0,3 a 6,4.
Resultados medidos	<p>Cirugía correctora y calidad de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 casos precisaron reconstrucción y en 7 se presentaron cicatrices hipertróficas y dolorosas. • El resultado global fue valorado como bueno o aceptable por todas las pacientes, excepto 6, aunque se mostraron satisfechas por la decisión que tomaron, ya que mejoraron su ansiedad.

Estudio	Van Oostrom, 2003
Métodos	Serie de casos, cuestionario antes del test genético y después de la mastectomía.
Participantes	65 mujeres, 23 portadoras de mutación BRCA y 42 no portadoras. 21 de las 23 portadoras con mastectomía profiláctica bilateral.
Intervenciones	Mastectomía profiláctica bilateral.
Seguimiento	5 años.
Resultados medidos	Calidad de vida.

Tabla 6. Estudios sobre ooforectomía y cáncer de mama en portadoras BRCA1/2

Estudio	Rebbeck, 1999
Métodos	Estudio de cohorte en mujeres portadoras de mutación BRCA1.
Participantes	43 mujeres con ooforectomía bilateral y 79 sin ooforectomía, sin mastectomía profiláctica ni antecedentes de cáncer de mama o de ovario.
Intervenciones	Ooforectomía bilateral versus no cirugía.
Seguimiento	2068 años-mujer en ooforectomizadas y 3388 en no operadas.
Resultados medidos	Aparición de cáncer de mama: Hazard Ratio de 0,53 (IC.95%: 0,33-0,84) en ooforectomizadas. Esa reducción era aún mayor cuanto mayor era el periodo de seguimiento: Hazard Ratio de 0,28 (IC.95%: 0,08-0,94) las seguidas de 5 a 10 años y 0,33 (IC.95%: 0,12-0,91) si más de 10 años.

Estudio	Rebbeck, 2002
Métodos	Estudio de cohorte en mujeres.
Participantes	551 mujeres portadoras de mutación BRCA1 o BRCA2, 259 ooforectomizadas y 292 no operadas.
Intervenciones	Ooforectomía bilateral versus no cirugía.
Seguimiento	8,8 años de media.
Resultados medidos	Aparición de cáncer de mama (en subgrupo de 99 ooforectomizadas frente a 142 no operadas) hazard ratio en operadas 0,47 (IC 95%: 0,29- 0,77). Aparición de cáncer de ovario o celómico epitelial: hazard ratio 0,04 (IC 95%: 0,01-0,16). En las no operadas el 19,9% desarrollaron cáncer de ovario. En operadas dos mujeres desarrollaron carcinomas seroso papilares peritoneales.

Estudio	Kauff, 2002
Métodos	Estudio de seguimiento.
Participantes	Mujeres portadoras de mutación BRCA1/2.
Intervenciones	Salpingo-ooforectomía bilateral o seguimiento.
Seguimiento	24,2 meses de media.
Resultados medidos	3 casos de cáncer de mama y uno peritoneal entre las 98 operadas con salpingo-ooforectomía bilateral. Entre las 72 que eligieron seguimiento aparecieron 8 casos de cáncer de mama, 4 de ovario y 1 peritoneal. El hazard ratio de cáncer de mama fue de 0,25 (IC 95%: 0,08-0,74).

Estudio	Moller, 2002
Métodos	Estudio de seguimiento.
Participantes	Mujeres con cáncer de mama y mutación BRCA 1 (36) o BRCA2 (8).
Intervenciones	Ooforectomía bilateral (31 mujeres) frente a no ooforectomía.
Seguimiento	5 años.
Resultados medidos	Todas las recurrencias de cáncer de mama menos una ocurrieron entre las 15 entre las mujeres no ooforectomizadas.

Estudio	Olivier, 2004
Métodos	Estudio retrospectivo.
Participantes	Mujeres con mutaciones BRCA1, BRCA 2 o con cáncer de mama/ovario familiar.
Intervenciones	Ooforectomía bilateral frente a salpingo-ooforectomía bilateral.
Seguimiento	45 meses de media.
Resultados medidos	De las 38 mujeres operadas sólo con ooforectomía bilateral, 3 de las 26 portadoras de BRCA1 (3,4 por 100 años-mujer) desarrollaron carcinoma peritoneal. De las 90 operadas con salpingo-ooforectomía bilateral (58 BRCA1, 6 BRCA2, ninguna desarrolló cáncer peritoneal.

Estudio	Meeuwissen, 2005
Métodos	Estudio de cribado.
Participantes	383 mujeres de alto riesgo de cáncer de ovario, 152 de ellas con mutaciones BRCA1/2.

.../...

.../...

Intervenciones	Seguimiento (exploración ginecológica anual, ecografía tras-vaginal y medida de CA 125 en sangre) frente a salpingooforectomía (133 mujeres).
Resultados medidos	Entre las 133 operadas encontraron dos tumores (un cáncer en las trompas de Falopio y un tumor de mama metastático) y en un caso posteriormente a la operación apareció un cáncer de ovario como carcinoma seroso papilar en peritoneo. En el 11,5% de las operadas se presentaron complicaciones de la cirugía. En el cribado no detectaron ningún cáncer, pero en el 19,3% presentaron resultados anormales que les lleva a concluir que lleva a alto número de falsos positivos que lleva a cirugía innecesaria.

Estudio	Rutter, 2003
Métodos	Revisión de casos.
Participantes	Mujeres israelíes con cáncer de ovario o peritoneal primario; 598 sin mutación genética, 187 BRCA1 y 64 BRCA2. 2396 controles en población.
Intervenciones	Varios tipos de cirugía ginecológica (ooforectomía bilateral, histerectomía o ligadura de trompas) o no cirugía.
Resultados medidos	Cáncer de ovario y/o peritoneal. El odds ratio de cáncer de ovario o de peritoneo en ooforectomizadas era 0,12 (IC 95%: 0,06-0,24).

Estudio	Casey, 2005
Métodos	Estudio de seguimiento.
Participantes	238 mujeres BRCA1/2.
Intervenciones	Ooforectomía profiláctica.
Seguimiento	9,3 años de media.
Resultados medidos	Aparecieron 16 cánceres de mama y 5 cánceres intraabdominales (estos 5 en portadoras de BRCA1).

III. LEGISLACIÓN Y OTROS DOCUMENTOS RELEVANTES SOBRE ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS

LEGISLACIÓN NACIONAL

- Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad (BOE de 29 de abril de 1986).
- Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina) hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 (BOE de 20 de octubre de 1999).
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de datos de carácter personal (BOE de 14 de diciembre de 1999).
- 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 de noviembre de 2002)
- Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (BOE de 29 de mayo de 2003).
- Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS y el procedimiento para su actualización.

LEGISLACIÓN AUTONÓMICA

- Decreto 175/1989 que aprueba la carta de Derechos y Obligaciones de los pacientes y usuarios de Osakidetza.
- Ley Orgánica 3/1979, de 18 de diciembre, Estatuto de Autonomía del País Vasco.
- Ley 8/1997, de 26 de junio, de Ordenación sanitaria de Euskadi.
- Orden de introducción de nuevas tecnologías.

GUÍAS, PLANES Y RECOMENDACIONES RECIENTES DE OTRAS AUTONOMÍAS

- OncoGuía del Consejo y asesoramiento genéticos en el cancer hereditario. Editada por la AATRM: OG01/2006.
- Plan general de Genética para toda Andalucía. Dicho plan ha sido aprobado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía en el año 2006.
- Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (guía GEN). Editado por AETSA 2006 (<http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA>).

TEXTOS INTERNACIONALES

- Consejo De Europa. Recomendación R 3(1992) del Consejo de Europa sobre pruebas genéticas y de cribado con fines sanitarios.
- Consejo de Europa. Recomendación R 11 (1994) del Consejo de Europa sobre el cribado como instrumento de medicina preventiva.
- Unión Europea. Recomendación del Consejo de 2 de diciembre de 2003 sobre el cribado del cáncer (Diario Oficial de la Unión Europea L 327/34).
- Unión Europea. Recomendaciones sobre el cribado del cáncer en la unión europea. Preparado por comité consultivo para la prevención del cáncer tras la conferencia sobre cribado y detección precoz del cáncer. Viena, 18 y 19 de noviembre de 1999.
http://europa.eu.int/comm/health/ph_determinants/genetics/cancer_screening_es.pdf

- Recomendación Rec (2006) 4 del Comité de Ministros del Consejo de Europa sobre la investigación en materiales biológicos de origen humano.
- UNESCO. Declaración Universal sobre los datos genéticos humanos, de 16 de octubre de 2003.

OTROS DOCUMENTOS

- La información y el consentimiento informado. Documento de las Comisiones Promotoras de los comités de ética asistencial del País Vasco (1997).
- Guía práctica para la elaboración de documentos de información y consentimiento (1998).
- National Health and Medical Research Council of Australia. *Familial aspects of cancer: a guide to Clinical Practice*. <http://www.nhmrc.gov.au/publications/pdf/cp67.pdf>
- National Health and Medical Research Council of Australia, *clinical practice guidelines: information, support and counselling for women with breast cancer*, 1999. <http://www.nhmrc.gov.au/publications/pdf/cp61.pdf>
- Organización Mundial de la Salud, *Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and the Provision of Genetic Services*, 1995.
- New Zealand Guidelines Group, *Surveillance and management of groups at increased risk of colorectal cancer*, 2004.
- Nuffield Council of Bioethics, *Genetic Screening: Ethical Issues*, 1993.
- Comité Nacional de Ética, Francia. *Avis et recommandations sur «Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention»*.
- Commissaire à la protection de la vie privée, *Le dépistage génétique et la vie privée*, Ontario, 1995.

OTRAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE INTERÉS

1. Ballesta F, Sánchez A, Oliva R. «Consejo genético en genética clínica», *Jano*, vol. LXI, núm. 1403, 2001.
2. Bell D, Bennett B. «Genetics secrets and the family», *Medical Law Review*, vol. 9, 2001.
3. Berry R. «The genetic revolution and the physicians' duty of confidentiality», *The Journal of Legal Medicine*, vol. 18, 1997.
4. Bompiani A. «Genetic data and regulations on protection of personal data in Italy», *European Journal of Health Law*, vol. 8, 2001.
5. Burke W, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997;277: 997-1003.
6. Cahbi. *Draft Recommendation on genetic testing and screening for health care purposes and Draft explanatory memorandum*, Consejo de Europa, Estrasburgo, 1991.
7. Canellopoulou Bottis M. «Comment on a view favoring ignorance of genetic information: confidentiality, autonomy, beneficence and the right not to know», *European Journal of Health Law*, vol. 7, núm. 2, 2000.
8. Casado M. «El conflicto entre bienes jurídicos en el campo de la genética clínica: exigencias de salud pública y salvaguarda de la dignidad humana», *Revista de Derecho y Genoma Humano*, núm. 4, 1996.
9. Cavoukian A. «La confidencialidad en la genética: la necesidad del Derecho a la intimidad y el Derecho a "no saber"», *Revista de Derecho y Genoma Humano*, núm. 2, 1995.
10. Cruz Cooke R. «Principios bioéticos sobre datos genéticos humanos», *Revista de Derecho y Genoma Humano*, núm. 19, 2003.

11. De Sola C. «Privacidad y datos genéticos. Situaciones de conflicto», *Revista de Derecho y Genoma Humano*, núms. 1 y 2, 1994, 1995.
12. Emaldi A. *El consejo genético y sus implicaciones jurídicas*, Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano, Bilbao, 1999.
13. Gafo J. (Ed.) *Consejo genético: aspectos biomédicos e implicaciones éticas*, Fundación Humanismo y Democracia-Fundación Konrad Adenauer. Publicaciones de la Universidad Pontificia de Comillas, Madrid, 1994.
14. Geller Gail Tambor, ES, Bernhardt BA, Chase Gary A, Hofman KJ, Faden RR, Holtzman Neil A. «Physicians' attitudes toward Disclosure of Genetic Information to Third Parties», *Journal of Law, Medicine and Ethics*, vol. 21, núm. 2, 1993.
15. Gostin L. «Genetic Privacy», *Journal of Law, Medicine and Ethics*, vol. 23, núm. 4, 1995.
16. Hadjiminias Minas. «L'expérience chypriote: dépister pour combattre une maladie génétique grave», *Ethique et génétique humaine. Segundo simposio sobre Bioética del Consejo de Europa*, Estrasburgo, del 30 de noviembre al 2 de diciembre de 1993.
17. Hoskins K.F., et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer: a guide for clinicians. *JAMA* 1995;273:577-85.
18. Kapp Marshall B. «Physicians' legal duties regarding the use of genetic tests to predict and diagnose alzheimer disease», *The Journal of Legal Medicine*, vol. 21, 2000.
19. Kegley J. «Using genetic information: A radical problematic for an individualistic framework», *Medicine and Law*, vol. 15, núms. 3 y 4, 1996.
20. Knoppers Bartha M. «Towards a reconstruction of the 'genetic family': new principles?», *International Digest of Health Legislation*, vol. 49, núm. 1, 1998.
21. Kriari-Catranis I. «Genetic data and confidentiality. The Estonian experiment», *Revista de Derecho y Genoma Humano*, núm. 19, 2003.
22. Le réseau de médecine génétique appliquée (rmga), *Énoncé de principes sur la conduite éthique de la recherche en génétique humaine concernant des populations*, Canadá, 2002.
23. Maccarrick P. «Genetic testing and genetic screening» (Scope note), *Kennedy Institute of Ethics Journal*, vol. 3, núm. 3, 1993.
24. Niermeijer MF. «Genetic screening and predispositions for the future; increasing knowledge and expanded possibilities», *The social consequences of genetic testing*, Netherlands Scientific Council for Government Policy, The Hague, 1990.
25. Nicolás P. «Reflexiones sobre la aplicación clínica de los avances en genética molecular», *Perspectivas en Derecho y Genoma Humano*, núm. 5, 2005.
26. Pardo Garcia, JB. «Aspectos específicos de la información en relación con los análisis genéticos y con las enfermedades transmisibles», *Información y Documentación clínica*, vol. I, Consejo General del Poder Judicial, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1997.
27. Romeo Casabona, CM. «Aspectos jurídicos del consejo genético», *Revista de Derecho y Genoma Humano*, núm. 1, 1994.
28. Roscam Abbing, HDC. «La información genética y los Derechos de terceros. ¿Cómo encontrar el adecuado equilibrio?», *Revista de Derecho y Genoma Humano*, núm. 2, 1995.
29. Rueda, JR, Briones E. *Genetic testing services for hereditary diseases in Spain. Results from a survey*, (Dolores Ibarreta, / Anne-katrin Bock / Emilio Rodríguez Cerezo, Eds.), Institute for prospective technological studies, European Commission, Seville, 2002.
30. Sankila R. et. al (Eds.), *Evaluation and monitoring of screening programmes*, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001.