

Análisis de las mutaciones en el gen *APC* para la realización de colectomías profilácticas en individuos en riesgo de cáncer colorrectal.

Analysis of *APC* mutations to perform prophylactic colectomy in subjects at risk for colorectal cancer. *Executive summary.*

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2008

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

AETSA 2006/08



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Ministerio de Sanidad y Consumo

AEL Agencia de Evaluación
T/S de Tecnologías Sanitarias



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Análisis de mutaciones en el gen *APC* para la realización de colectomías profilácticas en individuos en riesgo de cáncer colorrectal

Analysis of *APC* mutations to
perform prophylactic colectomy
in subjects at risk for colorectal
cancer. *Executive summary.*

Martínez Férrez, Isabel M.

Análisis de mutaciones en el gen APC para la realización de colectomías profilácticas en individuos en riesgo de cáncer colorrectal / Isabel M. Martínez Férrez; Román Villegas.- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.

76 p.; 24 cm.-

1. Cribado Genético 2. Genes APC 3. Neoplasias del Colon 4. Neoplasias Colorrectales I. Villegas Portero, R. II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Autores: Isabel M^a Martínez Férrez, Román Villegas Portero.

Evaluación económica: Antonio Oly de Labry Lima¹, Luis Sordo del Castillo², Leticia García Mochón¹, Clara Bermúdez Tamayo¹.

1. *Escuela Andaluza de Salud Pública (Granada).*

2. *Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Virgen de las Nieves de Granada.*

Dirección Técnica: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio Renta Sevilla, 2^a planta

41020 Sevilla

España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

© de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-96990-03-6

NIPO: 354-07-045-4

Depósito Legal: SE-2658-2008

Imprime: GRAFITRES, S.L. - Utrera (Sevilla)

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Análisis de mutaciones en el gen *APC* para la realización de colectomías profilácticas en individuos en riesgo de cáncer colorrectal

Analysis of *APC* mutations to
perform prophylactic colectomy
in subjects at risk for colorectal
cancer. *Executive summary.*



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Ministerio de Sanidad y Consumo

Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias



Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones. Los revisores han sido:

Revisión interna: José Antonio Navarro Caballero, Belén Corbacho Martín, Sergio Márquez Peláez.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	11
Resumen ejecutivo	13
Executive abstract	17
Introducción	21
El cáncer colorrectal (CCR)	21
La poliposis adenomatosa familiar (FAP)	22
Relaciones genotipo-fenotipo del gen <i>APC</i>	23
Tratamiento del cáncer colorrectal	24
Objetivos	27
Material y Métodos	29
Resultados	31
Discusión	49
Conclusiones	53
Recomendaciones	55
Referencias	57
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	61
Anexo 2. Evaluación Económica	63
Anexo 3. Glosario	73

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Guías y recomendaciones de expertos sobre FAP incluidas en el estudio	30
Tabla 2. Guías de Práctica Clínica (GPC) y principales recomendaciones para el seguimiento y manejo de los individuos afectados por FAP	37

Resumen ejecutivo

Título: Análisis de mutaciones en el gen *APC* para la realización de colectomías profilácticas en individuos en riesgo de cáncer colorrectal

Autores: Isabel M. Martínez Férrez y Román Villegas.

Antecedentes y justificación: El cáncer es uno de los grandes problemas de salud pública en los países desarrollados. El establecimiento de estrategias para el control y la prevención del cáncer se han convertido en un objetivo clave en los sistemas sanitarios actuales.

En España el cáncer colorrectal (CCR), es el segundo tumor maligno más frecuente, siendo la causa del 11,5% de las defunciones por cáncer en hombres y el 14,9% en mujeres según los datos de 2001 [1].

Aproximadamente el 10% de los CCR presentan una predisposición genética; y dentro de este grupo se encuentran dos grandes síndromes hereditarios [2]: El cáncer de colon no asociado a poliposis (HNPCC) y la poliposis adenomatosa familiar (FAP).

La FAP es una enfermedad hereditaria autosómica dominante asociada a mutaciones en el gen *APC* que codifica una proteína supresora de tumores. La inactivación de esta proteína es el primer paso en el desarrollo del CCR. La FAP se caracteriza por la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos en colon y recto. La aparición de adenomas se presenta a una edad media de 16 años, y sin tratamiento quirúrgico (colectomía), prácticamente el 100% de los pacientes desarrollan CCR en la cuarta o quinta década de su vida. La FAP se caracteriza además, por la aparición de otras manifestaciones extracolónicas como: la aparición de pólipos en el fondo gástrico y en el duodeno, el desarrollo de tumores desmoides, la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, los osteomas, las anomalías dentales y otras neoplasias de tejidos blandos [4].

Objetivos: El objetivo principal de este trabajo es evaluar si en las familias afectadas por el síndrome hereditario de poliposis adenomatosa familiar, la realización de colectomías preventivas en individuos asintomáticos identificados mediante diagnóstico genético puede contribuir a reducir la mortalidad debida a CCR en este colectivo.

Metodología: Con el fin de responder al objetivo principal del presente informe se realizó una búsqueda en la bases de referencias MEDLINE, PRE-MEDLINE y EMBASE desde el año 1996 hasta noviembre del 2006, y en las bibliotecas Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), Lilacs, así como una búsqueda libre en Internet. Los criterios de inclusión establecidos para la selección de estudios fueron, cualquier tipo de trabajo desde ensayo clínico aleatorizado hasta estudios observacionales con seguimiento que aportaran resultados de mortalidad-morbilidad de individuos asintomáticos pertenecientes a familias con FAP y que hubieran sufrido una colectomía profiláctica basada en un diagnóstico genético, en comparación con el mismo tipo de resultado en individuos con síntomas.

Se realizó además, una segunda búsqueda, esta vez, de Guías de Práctica Clínica y Recomendaciones de expertos sobre del manejo en la actualidad de los individuos de familias afectadas por la FAP. Las bases de datos consultadas fueron: NICE, SIGN, National Guideline Clearinghouse, Guideline International Network, Cochrane, NCCN, y los sitios web de las Agencias de Evaluación de Tecnologías.

Resultados: La búsqueda sistemática para responder al objetivo planteado en el informe no permitió identificar estudios que cumplieran los criterios de inclusión establecidos.

En la segunda búsqueda, centrada en Guías de Práctica Clínica y Recomendaciones de Expertos, se encontraron 17 documentos que recomiendan de forma generalizada, la realización de pruebas genéticas a los miembros en riesgo de familias afectadas por FAP. Estas pruebas deben ir acompañadas del consejo genético y de un consentimiento informado previo. El diagnóstico genético en este grupo de individuos permite la inclusión de los portadores de mutaciones en un programa de seguimiento y la exclusión de dicho programa de los individuos no portadores, con la consiguiente reducción de los costes asociados al manejo de esta población, así como los inconvenientes y molestias de unas pruebas innecesarias. El seguimiento de los individuos identificados con riesgo de CCR consiste básicamente en un control endoscópico desde la pubertad, y ofrece la posibilidad de realizar el tratamiento quirúrgico (colectomía o proctocolectomía) de forma profiláctica, es decir en el momento de aparición de adenomas y antes de se desarrolle el cáncer. En el caso de FAP clásica el tipo de endoscopia recomendada es la sigmoidoscopia y en el caso de FAP atenuada es la colonoscopia. Todas las guías indican que una vez desarrollados los adenomas se debe proceder a la realización de una colectomía o proctocolectomía

profiláctica, si bien el tipo de intervención a realizar va a depender del fenotipo concreto del paciente y de su historia familiar.

Conclusiones:

- No se dispone de suficiente evidencia que permita deducir si la realización de colectomías preventivas en pacientes asintomáticos portadores de mutaciones en el gen *APC* basadas en el diagnóstico genético puede ayudar a reducir la mortalidad por CCR.
- La ausencia de estudios científicos de alta calidad metodológica necesarios para responder a los objetivos del informe refleja los problemas éticos que conlleva la realización de este tipo de estudios.
- El análisis genético permite la identificación de los individuos portadores de mutaciones en el gen *APC* y su incorporación precoz a los programas de seguimiento previstos para estos individuos con el objeto de prevenir el desarrollo del CCR.
- Actualmente el diagnóstico genético no determina el momento adecuado para realizar la intervención quirúrgica profiláctica, ese momento viene determinado por la aparición de síntomas benignos previos al desarrollo del CCR (adenomas).
- El análisis genético permite asimismo evitar la entrada en los planes de seguimiento de los individuos pertenecientes a familias afectadas con FAP pero que no son portadores de la mutación familiar, con la reducción correspondiente de los costes sanitarios.
- El análisis coste-utilidad realizado mostró que la realización de la prueba genética para la detección de mutaciones de gen *APC* causante del cáncer de colon es la alternativa dominante frente a la no realización de la misma.
- Los análisis de sensibilidad realizados modificando el coste de la realización del test genético, la probabilidad de desarrollar adenocarcinomas y la variación de la prevalencia de la enfermedad, mostraron que la realización de la prueba genética sigue siendo la opción dominante frente a la no realización de la misma.

Recomendaciones:

- No se puede recomendar la realización de colectomías profilácticas basadas en el diagnóstico genético en individuos afectados por FAP por falta de evidencia científica.
- Se recomienda la integración del diagnóstico genético en un programa de cribado para la prevención del desarrollo de CCR en

individuos pertenecientes a familias afectadas por FAP. Este diagnóstico debe ir precedido de consejo genético.

Executive abstract

Title: Analysis of *APC* mutations to perform prophylactic colectomy in subjects at risk for colorectal cancer.

Authors: Isabel M. Martínez Férez and Román Villegas.

Background and rationale: Cancer is one of the greatest public health problems in developed countries. Setting strategies for controlling and preventing cancer has become the key aim in the current health systems.

Colorectal cancer is the second most frequent malignant tumour in Spain. It causes 11.5% of total cancer-related deaths in men and 14% of total cancer-related deaths in women according to data from 2001[1].

Roughly 10% of CRC present genetic predisposition. There are two main hereditary syndromes [2]: hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC), and familial adenomatous polyposis (FAP).

FAP is an autosomal dominant inherited disorder caused by a mutation in the *APC* gene, which encodes a tumour suppressing protein. This protein's inactivation is the first step in the development of CRC. FAP is characterised by more than 100 adenomatous polyps located in colon and rectum. Adenomas' appearance present by the mean age of 16; and with no surgery (colectomy), almost 100% of patients develop CRC in their fourth or fifth decade. FAP is characterised by other extra-colonic manifestations' appearance, such as: gastro-duodenal polyps, desmoid tumours, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, osteomas, dental anomalies, and other soft tissue neoplasm [4].

Objetives: The main objective of this work is to assess if preventive colectomies, performed in asymptomatic subjects who had been identified by genetic diagnosis, can contribute to reduce mortality caused by CRC in families affected by familial familial adenomatous polyposis (FAP).

Methods: With the purpose of responding the main objective addressed in the present report, a search was run on: the references of bases such as MEDLINE, PREMEDLINE and EMBASE from 1996 to November 2006; on the libraries: Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), Lilacs; as well as browsing on internet. The inclusion criteria established to select the papers

were any kind of work, from randomised clinical trials to observational studies with follow-up, that provided results on mortality-morbidity of asymptomatic subjects from FAP families who had undergone prophylactic colectomy according to genetic diagnosis, as compared to the same kind of result in individuals with symptoms.

Another search was realised, this time on Clinical Practice Guidelines and Experts' advice on the current management of subjects from FAP families. The data bases looked-up on were: NICE, SIGN, National Guideline Clearinghouse, Guideline International Network, Cochrane, NCCN, and web sites of Agencies for Health Technology Assessment.

Results: The systematic search realized to respond to the aim addressed in the report did not allow identifying the studies that met the established inclusion criteria.

The second search, focused on Clinical Practice Guidelines and Experts' Advices, had resulted in 17 documents which generally recommended performing genetic tests to members at risk from FAP families. These tests must go along with prior genetic advice and informed consent. The genetic diagnosis in this group of subjects allows enrolling mutation carriers in a follow-up programme and excluding no-carriers from it. The exclusion involved reduction in the costs associated to this population's management, as well as the disadvantages and disturbances unnecessary tests entail. The follow-up of the identified individuals at risk for CRC basically consists in realising endoscopic controls from puberty, and it offers the possibility to operate (colectomy or proctocolectomy) prophylactically, when adenomas appear, and before cancer develops. Sigmoidoscopy is recommended to be performed in the case of classic FAP; and colonoscopy is recommended for attenuated FAP. All guidelines state that once adenomas develop, colectomy will be performed. However, the kind of surgery to be performed will depend on patient's concrete phenotype and his family history.

Conclusions:

- No sufficient evidence is available to infer if performing preventive colectomies can help diminish mortality caused by CRC in a-symptomatic patients who carry *APC* mutations based on genetic diagnosis.
- The absence of scientific studies with high methodological quality needed to respond to the aims addressed in the report show ethical problems that conducting this type of studies entail.

- Genetic analysis allows identifying APC mutation carriers and their early introduction into follow-up programmes to prevent CRC development.
- Nowadays, genetic diagnosis does not specify which the proper time to perform prophylactic surgery is. The moment depends on the appearance of benign symptoms previous to CRC development (adenomas).
- In addition, genetic analysis avoids subjects from FAP families who do not carry familiar mutation enter follow-up plans. As a result, health costs are reduced.
- The cost-utility analysis reported that the dominant alternative to detect colon-cancer-producer APC mutations is the genetic test as opposed to not performing the test.
- The sensitivity analysis conducted by changing the cost of genetic test, the probability to develop adenocarcinoma, and the disease prevalence informed that gene test keeps on being the dominant option as opposed to not performing it.

Recommendations:

- Prophylactic colectomies based on the genetic test of FAP subjects cannot be recommended due to lack of scientific evidence.
- It is advisable to include genetic diagnosis in a screening programme addressed to prevent CRC development in individuals from FAP families. Genetic advice must be prior to diagnosis.

Introducción

El cáncer es uno de los grandes problemas de salud pública en los países desarrollados. El establecimiento de estrategias para el control y la prevención del cáncer se han convertido en un objetivo clave en los sistemas sanitarios actuales.

El cáncer colorrectal (CCR)

Los cánceres de colon y recto (CCR) constituyen la segunda causa de muerte por cáncer en las regiones más desarrolladas del mundo. Anualmente se diagnostican unos 940.000 nuevos casos y mueren alrededor de 490.000 personas por esta causa. En España el cáncer colorrectal, segundo tumor maligno más frecuente, siendo la causa del 11,5% de las defunciones por cáncer en hombres y el 14,9% en mujeres según los datos de 2001, habiéndose estimado el número de nuevos casos por año en torno a los 21.000 en ambos sexos y el de defunciones en torno a 12.000. Las cifras de mortalidad e incidencia en España son menores que las de los países del norte de Europa, y por debajo de las tasas promedio europeas, pero con una mortalidad en hombres superior a la de Francia, Italia y Reino Unido [1].

El cáncer de colon puede aparecer bajo tres formas diferentes: esporádico, hereditario y familiar. El cáncer esporádico es aquel que no presenta una predisposición hereditaria o familiar y representa aproximadamente el 70% del CCR de la población. Es común en personas de más de 50 años, se debe a la acumulación de múltiples mutaciones somáticas y es probablemente resultado de la dieta o de factores ambientales a los que se ha expuesto el individuo [2].

El cáncer hereditario aparece en menos del 10% de los pacientes, y tiene una predisposición genética [2]. Dentro de este grupo se incluyen dos grandes síndromes hereditarios:

- El cáncer de colon no asociado a poliposis (HNPCC), que representa del 5 al 10% de los CCR [3].
- La poliposis adenomatosa familiar (FAP), cuya principal manifestación de la enfermedad es la aparición de pólipos en el colon, y representa aproximadamente el 1% de todos los casos de CCR [3].

Estos dos síndromes están asociados a mutaciones en la línea germinal de diferentes genes; el HNPCC está asociado a mutaciones en los genes *MMR* (genes implicados en la reparación del ADN) y la FAP está asociada a mutaciones en el gen *APC* [2].

El denominado cáncer familiar de colon es el menos conocido. Dentro de este grupo se incluyen aquellos cánceres que afectan a miembros de una misma familia, aparecen con una frecuencia mayor que los cánceres esporádicos, y no presentan las características de los síndromes hereditarios. Llegan a representar hasta el 25% de los cánceres de colon [2].

La poliposis adenomatosa familiar (FAP)

La FAP es una enfermedad hereditaria autosómica dominante responsable de menos del 1-2% de los cánceres colorrectales. Se caracteriza por la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos en colon y recto. Habitualmente, la aparición de adenomas se presenta a una edad media de 16 años, y sin tratamiento quirúrgico (colectomía), prácticamente el 100% de los pacientes desarrollan CCR en la cuarta o quinta década de su vida. La FAP se caracteriza además, por la aparición de otras manifestaciones extracolónicas como: la aparición de pólipos en el fondo gástrico y en el duodeno, el desarrollo de tumores desmoides, la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE), los osteomas, las anomalías dentales y otras neoplasias de tejidos blandos [4].

Los síntomas típicos de la enfermedad son: diarrea, sangrado rectal y dolor abdominal. Suelen aparecer en pacientes no tratados a los 29 años y en estos pacientes el desarrollo de CCR ocurre a una edad media de 36 años [5].

La FAP está asociada a mutaciones en el gen *APC*, localizado en el cromosoma 5q21. *APC* es un gen que codifica una proteína supresora de tumores. Su ADN codificante está formado por 15 exones con un total 8.532 pares de bases. La proteína resultante tiene una masa molecular de 312 kDa y está compuesta por 2.843 aminoácidos [3].

La proteína APC presenta entre otras, tres funciones fundamentales en la célula [3]:

- Interviene en la regulación de la β -catenina. Cuando se inactiva la proteína APC se produce un aumento de la β -catenina en el citoplasma. Este aumento facilita que la β -catenina se una al factor de transcripción LEF-1 (Tcf-4) formando un complejo que penetra en el núcleo celular y activa la transcripción de oncogenes diana.

- APC tiene en el extremo C-terminal un sitio de unión a la proteína EB1, que está asociada con el centrómero y la estabilidad cromosómica. Mutaciones que afecten a esta parte de la proteína provocan inestabilidad cromosómica, fenómeno que aparece en los tumores colorrectales.
- Además, la proteína APC interviene en la integridad del citoesqueleto mediada por actina y en la migración celular. Esta última función es fundamental, ya que mutaciones que la modifiquen impiden que las células epiteliales intestinales migren desde la base de la cripta hasta el ápex vellositario, provocando el cúmulo celular que inicia el adenoma.

La inactivación de la proteína producto del gen *APC* es el primer paso en el desarrollo del cáncer colorrectal en la FAD. Las regiones de la proteína más ampliamente estudiadas son las que ligan y controlan a la β -catenina (3 repeticiones de 15 aminoácidos entre codones 1.020 y 1.169, y 7 repeticiones de 20 aminoácidos entre los codones 1.262 y 2.033) [4].

Se han descrito hasta el momento más de 700 mutaciones diferentes en el gen *APC* asociadas a la FAP. La mutación más común en la línea germinal implica la introducción de un codón de terminación prematuro, bien por una mutación puntual (30%), bien por una mutación de cambio de fase de lectura (68%) o bien por una deleción (2%), esto genera una proteína truncada en el extremo C-terminal [3].

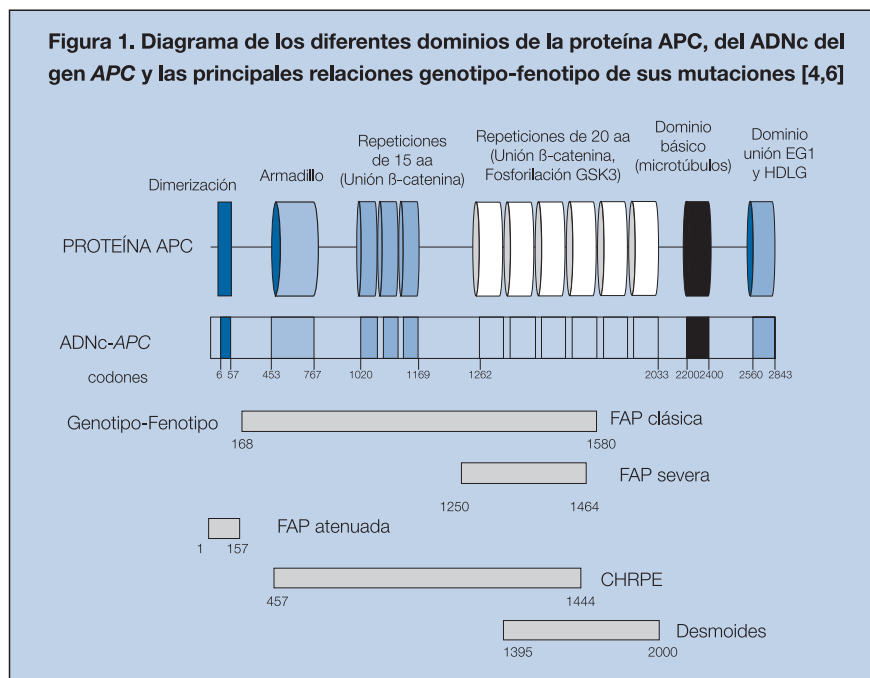
Relaciones genotipo-fenotipo del gen *APC*

El riesgo de desarrollar determinadas manifestaciones fenotípicas de la enfermedad (FAP) parece estar asociado al tipo de mutación presente en la línea germinal del gen *APC*. Uno de los beneficios del análisis genético de la enfermedad, sería por lo tanto, poder conocer la severidad de sus manifestaciones antes de que se presenten. Numerosos trabajos han estudiado la influencia del genotipo sobre el fenotipo y se han establecido pautas de correlación entre ellos.

La poliposis más severa se encuentra en pacientes con mutaciones entre los codones 1250 y 1464 [4]. Una forma atenuada de la enfermedad, caracterizada por un número menor de pólipos en el colon y porque los síntomas se manifiestan a una edad más tardía, está asociada a mutaciones localizadas en los extremos 5' y 3' del gen.

La aparición de manifestaciones extracolónicas también se relacionan con las mutaciones en el gen *APC*. Estas correlaciones entre los sitios de

las mutaciones y las variaciones en el fenotipo (severidad de la poliposis y presencia de manifestaciones extracolónicas) se muestran en la figura 1.



Tratamiento del cáncer colorrectal

La estrategia que se adopta actualmente para prevenir el cáncer colorrectal en pacientes con mutaciones en el gen *APC*, consiste en la inclusión de los afectados en un programa de seguimiento desde la adolescencia y la realización una colectomía profiláctica en el momento que aparezcan pólipos en el colon, generalmente en los primeros años de su edad adulta [3, 6].

Se han propuesto tratamientos farmacológicos preventivos con inhibidores COX-2 (celecoxib [7], rofecoxib [8]) si bien hasta la fecha no se ha demostrado que sean lo bastante efectivos como para ser considerados una alternativa razonable a la cirugía. Además, se ha comprobado que estos tratamientos provocan el aumento de riesgo cardiovascular y de sangrado en los pacientes, por lo que su indicación no es aconsejable [9,10].

La cirugía profiláctica se ha convertido en el tratamiento estándar del cáncer colorrectal. Existen varias opciones quirúrgicas a la hora de realizar la intervención:

- Proctocolectomía con ileostomía definitiva
- Colectomía total con anastomosis ileo-rectal (IRA)
- Proctocolectomía con bolsa ileal y anastomosis ileoanal (IPAA).

Las dos últimas técnicas son las más atractivas ya que evitan al paciente una ileostomía permanente. La proctocolectomía con ileostomía definitiva se reserva normalmente para pacientes a los que se les ha diagnosticado un cáncer rectal en el tercio inferior del recto [5].

La IRA es la técnica que se ha usado más frecuentemente hasta hace una década en el tratamiento de la FAP. Es relativamente sencilla y tiene buenos resultados. La mayor desventaja es la necesidad de un seguimiento endoscópico continuo de los pacientes tras la intervención y el riesgo de cáncer de recto, que se incrementa con el tiempo. Además, en un número significativo de casos es necesaria una segunda proctocolectomía. Estos inconvenientes han hecho que cada vez más pacientes sean tratados con una IPAA. La IPAA, si bien elimina el riesgo de cáncer de recto, también presenta sus desventajas. Se trata de una intervención más compleja y con riesgo de complicaciones postoperatorias severas. Por consiguiente esta intervención se suele realizar en pacientes con un número muy elevado de adenomas rectales o cáncer rectal, o en aquellos en los que no es posible realizar un seguimiento endoscópico tras la intervención IRA.

La decisión sobre la técnica a adoptar debe ser un compromiso entre la morbilidad de la intervención y el riesgo de padecer cáncer de recto. Por lo tanto, suele recomendarse una IRA en pacientes con baja posibilidades de necesitar una segunda intervención, es decir pacientes con poliposis atenuada y en aquellos que presenta el recto libre de pólipos [5].

No hay que olvidar que los individuos con FAP además del cáncer colorrectal pueden presentar otras alteraciones extracolónicas que hay que vigilar y sobre las que hay que llevar un seguimiento, ya que pueden provocar la muerte del individuo. Entre las alteraciones extracolónicas que provocan un mayor número de defunciones en esta población, se encuentran:

La aparición de carcinomas en partes superiores del tracto digestivo, principalmente en el duodeno.

La aparición de tumores desmoides: Los tumores desmoides son localmente invasivos aunque no presentan capacidad de metástasis por lo que normalmente se consideran benignos. Estos tumores pueden causar una morbilidad considerable así como la muerte en los individuos afectados [5]. Aparecen de forma frecuente en pacientes con poliposis adenomatosa fa-

miliar (4-38%) [5] y son a menudo inducidos por el tratamiento quirúrgico [11].

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es evaluar si en las familias afectadas por el síndrome hereditario de poliposis adenomatosa familiar, la realización de colectomías preventivas en individuos asintomáticos identificados mediante diagnóstico genético puede contribuir a reducir la mortalidad debida a CCR en este colectivo.

Para ello, se tratará de determinar:

- Si resulta procedente desde el punto de vista clínico la realización de colectomías profilácticas en estadios previos al desarrollo de pólipos colorrectales en personas portadoras de mutaciones en el gen *APC* basándose en el diagnóstico genético.
- Si esta intervención reduce la mortalidad por este tipo de cáncer en el grupo afectado.

Material y Métodos

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura.

Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Se han realizado estrategias de búsqueda para las bases de referencias MEDLINE, PREMEDLINE y EMBASE, desde el año 1996 hasta noviembre del 2006. Las estrategias se muestran en el anexo1.

Estas estrategias se complementaron con consultas a las bibliotecas: Cochrane, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Lilacs; así como una búsqueda libre en Internet, aplicando en ambos casos una estrategia similar a la descrita en el anexo 1 pero utilizando, además, los mismos términos en español. También se han consultado las listas de referencia de los artículos seleccionados

Criterios de inclusión de los artículos

Se decidió considerar aquellos trabajos que incluyeran individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal polipósico hereditario, seleccionados por pruebas genéticas, que hubieran sufrido colectomías o proctocolectomías profilácticas y hayan tenido un seguimiento tras la intervención. Se han incluido estudios sin límite de idioma. Se excluyeron las publicaciones como cartas, editoriales y todas aquellas que no incluyeran estudios originales sobre el tema.

Los criterios de inclusión se han establecido en base a:

Población: Individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal polipósico hereditario seleccionados por análisis genético (portadores de mutaciones en el gen APC) y que no presentaran síntomas de enfermedad.

Intervención: Todos los tipos de colectomías realizadas con el objetivo de prevenir o reducir el riesgo de cáncer colorrectal polipósico hereditario.

Comparación: de la intervención frente a cualquier tratamiento alternativo incluyendo la ausencia de éste.

Resultados: aquellos artículos que incluyan incidencia de cáncer colorrectal polipósico hereditario, mortalidad y/o morbilidad tras la intervención (colectomía).

Diseño: Todos los estudios que contengan un grupo control; es decir: ensayo controlado aleatorio, estudio de cohorte (prospectivo o retrospectivo) o estudio de casos y controles. Y los estudios observacionales que incluyan un seguimiento de los pacientes que sufren la intervención.

En vista a los resultados de las estrategias de búsqueda descritas anteriormente (ver apartado de resultados), se realizó una segunda búsqueda, esta vez, de guías de práctica clínica, consensos o revisiones sistemáticas del manejo en la actualidad de los individuos con antecedentes familiares de FAP. Las bases de datos consultadas fueron: NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), National Guideline Clearinghouse, Guideline International Network, Cochrane, NCCN (National Comprehensive Cancer Network), Fisterra. Los términos utilizados en la búsqueda fueron Cáncer colorrectal (colorectal cancer) y FAP (familiar adenomatous polyposis). También se realizó una búsqueda libre en Internet utilizando los términos anteriores.

Resultados

La estrategia de búsqueda realizada para contestar a la pregunta de investigación, permitió identificar un total de 35 referencias. Ninguna de las cuales cumplía los criterios de inclusión anteriormente mencionados.

El resultado negativo de la búsqueda no nos permitió dar respuesta directa la pregunta planteada en el informe al no encontrar estudios que hayan realizado intervenciones quirúrgicas basadas en el diagnóstico genético. Por consiguiente, se realizó, una segunda búsqueda para intentar dilucidar el papel de las pruebas genéticas en el manejo actual de los individuos con riesgo de cáncer colorrectal en familias afectadas con FAP. La búsqueda se centró en Guías de Práctica Clínica y Recomendaciones de Expertos. Se encontraron 17 documentos de este tipo [12-28].

En la Tabla 1 se muestran todas las guías y recomendaciones encontradas, así como los aspectos más destacados en ellas sobre las pruebas genéticas. De las 17 Guías y Recomendaciones:

- 12 de ellas recomiendan explícitamente el análisis genético de los miembros en riesgo de familias afectadas por FAP como paso importante en el manejo de esta población [12, 13, 14, 16, 19, 20, 22, 24, 25, 26, 27, 28].
- 2 no lo recomiendan de forma absoluta (consideran su realización dentro de las líneas de manejo de los individuos en riesgo de CCR por pertenencia a familias con FAP) [18, 21]
- 1 no lo recomienda explícitamente, pero indica que los miembros de familias afectadas por FAP deben ser remitidos a especialistas genéticos [17].
- 2 guías, una centrada en el tratamiento de los pacientes de FAP [23] y otra en los programas de seguimientos de los afectados [15], no analizaban el papel de las pruebas genéticas. Esto se debe a que esas mismas asociaciones han publicado guías centradas en pruebas genéticas para la identificación de individuos afectados por FAP, también recogidas en la tabla 1 [24, 16 respectivamente]. Aunque no se centren en el análisis genético una de ellas [23] hacía una mención clara sobre la necesidad de apoyo a miembros de familias con FAP y de consejo genético sobre el síndrome.

Tabla 1: Guías y recomendaciones de expertos sobre FAP incluidas en el estudio.

Guías de Práctica Clínica/Recomendaciones de Expertos	Metodología del desarrollo de la guía	Cribado genético para FAP
NCCN: Colorectal Cancer Screening. 2006	Especificada: <ul style="list-style-type: none"> • Paneles de expertos • Consenso 	Recomendado
Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mediques: OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. 2006	Especificada: <ul style="list-style-type: none"> • Revisión de la literatura • Consenso expertos 	Recomendado y con ofrecimiento de consejo genético
ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. 2006	Especificada pero no descrita. <ul style="list-style-type: none"> • Búsqueda en MEDLINE • Recomendaciones de expertos 	Recomendado en FAP y HNPCC. Identificada la mutación, debe realizarse la prueba a los miembros de la familia mayores de 10 años.
ASCO: Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline 1999 revisada en 2005	Especificada: <ul style="list-style-type: none"> • Revisión literatura • Opiniones de expertos 	No lo menciona explícitamente.
NICE: Improving Outcomes in Colorectal Cancer. 2004	Especificada: <ul style="list-style-type: none"> • Revisiones sistemáticas 	No lo menciona explícitamente, pero remite los afectados a un especialista genético.
SMH-NGA: Colorectal Cancer 2004	Especificada:* <ul style="list-style-type: none"> • revisión sistemática 	Debe ser considerado.
NZGG: Surveillance and management of groups at increased risk of colorectal cancer. 2004	Especificada:* <ul style="list-style-type: none"> • Revisión sistemática • Consenso 	Recomendado para individuos diagnosticados clínicamente con FAP y a todos los miembros en riesgo de la familia si se identifica la mutación.

Tabla 1: Continuación.

Guías de Práctica Clínica/Recomendaciones de Expertos	Metodología del desarrollo de la guía	Cribado genético para FAP
AEG, SEMFC, CCI: Prevención del cáncer colorrectal. 2004	Especificada: • Revisión sistemática.	Recomendado para confirmar diagnóstico y para el diagnóstico presintomático de los familiares a riesgo. Los pacientes de FAP y sus familiares deben remitirse a unidades especializadas para su registro y atención. Debe contemplarse el consejo genético.
ASCO: American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. 2003	No especificada.	Recomendado cuando: - Exista una historia familiar que indique una susceptibilidad genética de cáncer. - Exista una prueba de interpretación adecuada. - El resultado de la prueba genética ayude al diagnóstico o influya en el manejo del paciente o de miembros de una familia con riesgo hereditario de cáncer.
ACG/ACP/AGAI/ASGE: Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rational-update based on new evidence. 1997 revisada 2003	Especificada: • Panel de expertos • Revisión de la literatura.	Debe considerarse la realización pruebas genéticas en individuos con familiares con FAP.
SIGN: Management of colorectal cancer. 2003	Especificada: • Revisión sistemática. • Revisión por expertos.	Recomendado en individuos diagnosticados clínicamente con FAP y en familiares en riesgo.

Tabla 1: Continuación.

Guías de Práctica Clínica/Recomendaciones de Expertos	Metodología del desarrollo de la guía	Cribado genético para FAP
<p>ASCRS: Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer) 2003</p> <p>ACS: America Cancer Society guidelines on screening and surveillance for the early detection of adenomatous polyps and colorectal cancer-update 2003</p>	<p>Especificada:*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisión literatura • Consenso expertos. <p>Especificada:*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisión literatura • Consenso expertos. 	<p>Indica que el primer paso en el manejo es la identificación de los afectados y las pruebas a los familiares en riesgo (hace referencia a la siguiente Guía del mismo grupo).</p> <p>Recomienda el consejo genético antes de la realización de las pruebas genéticas.</p>
<p>ASCRS: Practice parameters for the identification and testing of patients at risk for dominantly inherited colorectal cancer. 2001</p>	<p>No especificada</p>	<p>Recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hacer la historia familiar. • Recoger documentación clínica de la historia familiar. • Plantear el análisis genético a la familia. • Dar consejo genético previo a la realización de la prueba genética.
<p>ACBI: Guidelines for the management of colorectal cancer. 2001</p> <p>CTFPHC: Screening Strategies for Colorectal Cancer: Systematic Review & Recommendations. 2001</p>	<p>Especificado:*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisión literatura • Consenso <p>Especificado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisión literatura. • Supervisión de expertos. 	<p>Recomendado</p> <p>Recomendado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • si se identifica la mutación en la familia • si es posible realizar de la prueba genética.

Tabla 1: Continuación.

Guías de Práctica Clínica/Recomendaciones de Expertos	Metodología del desarrollo de la guía	Cribado genético para FAP
AGA: AGA Medical Position Statement: Hereditary Colorectal Cancer and Genetic Testin.g. 2001**	Especificada: <ul style="list-style-type: none"> • Revisión no sistemática de la literatura • Consenso 	Recomendado en pacientes afectados y en individuos en riesgo. Requiere consejo genético y consentimiento informado por escrito antes de la realización del análisis genético.

*La guía se ha localizado a través de la base de datos National Guideline Clearinghouse, en ella especifica los métodos utilizados para analizar la evidencia; si bien en el documento original no se describe esta metodología.

** Las recomendaciones oficiales de la AGA están basadas en la referencia 29.

NCCN National Comprehensive Cancer Network

ASGE American Society of Gastrointestinal Endoscopy

ASCO American Society of Clinical Oncology

NICE National Institute for Clinical Excellence

SMH-NGA Singapore Ministry of Health- National Government Agency

NZGG New Zealand Guidelines Group

AEG, SEMFC, CCI: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; Centro Cochrane Iberoamericano.

ACG/ACP/AGAI/ASGE American College of Gastroenterology/American College of Physicians/American Gastroenterological Association Institute/ American Society of Gastrointestinal Endoscopy

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

ASCRS American Society of Colon and Rectal Surgeons

ACS American Cancer Society

ACBI Association of Coloproctology of Britain and Ireland

CTFPHC Canadian Task Force On Preventive Health Care

AGA American Gastroenterological Association

En vista de que la mayoría de las guías de Práctica Clínica recogidas en este informe recomiendan la realización de las pruebas genéticas de diagnóstico, en aquellas personas en riesgo de desarrollar CCR por pertenecer a familias afectadas por FAP, se realizó una evaluación económica para determinar el coste-utilidad de dicha prueba.

La evaluación económica indica que el coste promedio de la estrategia de control de la enfermedad mediante la prueba genética fue 8.038,93 € y de 13.928,82 € para el control mediante endoscopia anual. Los resultados obtenidos muestran que el ratio coste efectividad de realizar la prueba genética es de 403,15 €/AVAC (8.038,93€/ 19,93 AVAC), mientras que el ratio coste efectividad de no aplicar la prueba es de 699,18 €/AVAC (13.928,82€/ 19,92 AVAC). En base a esto se observa que la alternativa de no aplicar la prueba resulta estar dominada por la realización de la misma, ya que implica un incremento de coste de 5.889,89€ y una pérdida de 0,01 AVAC con respecto a la aplicación del test genético. Esta dominancia se mantuvo tras realizar los análisis de sensibilidad sobre el coste de la prueba, la probabilidad de desarrollar adenocarcinoma y la variación de la prevalencia de la enfermedad.

Todos los resultados de esta evaluación económica así como la metodología utilizada en su realización viene detallada en el anexo 2.

En la tabla 2 se recogen las principales recomendaciones en el seguimiento de los individuos afectados por FAP.

La mayoría de las Guías y Recomendaciones han incluido en su metodología revisiones de la literatura aunque no todas estas revisiones son sistemáticas (tabla 1). Además, no todas especificaban el nivel de evidencia en el que están basadas sus recomendaciones.

El análisis genético recomendado en la mayoría de las guías es utilizado básicamente para determinar si el individuo está en riesgo o no de desarrollar CCR, y seleccionar de esta manera a la población que debe incluirse en los programas de cribado o seguimiento específico.

Según las guías de práctica clínica y recomendaciones de expertos recogidas en la tabla 1, el manejo de los individuos afectados por FAP consiste principalmente en un programa de seguimiento de los pacientes desde la pubertad (10-12 años) hasta la aparición de los adenomas en el colon. Este seguimiento consiste básicamente en un control endoscópico y ofrece la posibilidad de tratamiento antes de que se desarrolle el cáncer. En el caso de FAP clásica el tipo de endoscopia recomendada es la sigmoidoscopia y en el caso de FAP atenuada es la colonoscopia.

El tratamiento de los individuos afectados por FAP una vez que se han desarrollado adenomas es la realización de una colectomía o proctocolectomía profiláctica. El tipo de intervención a realizar va a depender del fenotipo concreto del paciente y de su historia familiar.

Los pacientes de FAP, tras la intervención quirúrgica, deben continuar dentro de un programa especial de seguimiento. Dicho programa se orienta básicamente a la prevención de:

Cáncer de recto en aquellos individuos con colectomía en la que se ha preservado parte de recto. Este seguimiento consiste en la realización de endoscopias para detectar la posible aparición de adenomas.

Otras afecciones extracolónicas asociadas al síndrome FAP, como son la aparición de adenomas en partes superiores del tracto digestivo, principalmente estómago y duodeno, y la aparición de tumores desmoides. Los intervenidos deben someterse a endoscopias gastroduodenales y a revisiones clínicas para la detección precoz de estas afecciones.

En las guías incluidas en este trabajo aunque mencionan que un resultado positivo en el diagnóstico genético determina que el tratamiento adecuado es la cirugía colorrectal profiláctica, en todas ellas el momento de la intervención quirúrgica viene determinado por la aparición de adenomas.

Tabla 2: Guías de Práctica Clínica (GPC) y principales recomendaciones para el seguimiento y manejo de los individuos afectados por FAP.		
GPC/ recomendaciones de expertos	Otras recomendaciones de manejo de portadores de mutaciones en APC (FAP)	Grado de recomendación/ Nivel de evidencia de las recomendaciones
NCCN: Colorectal Cancer Screening. 2006	<p>Cribado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomienda que el seguimiento de estos pacientes se realice en centros especializados en FAP. • Portadores de mutaciones en APC: se realiza Sigmoidoscopia flexible o colonoscopia cada 12 meses empezando a una edad de 10-15 años. Cuando aparezcan o desarrollen adenomas se realiza el tratamiento. • Los individuos sin análisis genético o sin mutación familiar conocida: se realiza Sigmoidoscopia flexible o colonoscopia cada 12 meses empezando a una edad de 10-15 años hasta los 24 años; cada 2 años hasta los 34; cada 3 años hasta los 44 y después cada 3-5 años. <p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FAP clásica: colectomía o proctocolectomía • FAP atenuada: polipectomía, colectomía o proctocolectomía según el número de adenomas. <p>Seguimiento post-operatorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con parte residual de recto: sigmoidoscopias anuales y polipectomías o proctomía si el número de adenomas es elevado. • Examen físico anual, incluyendo el tiroides • Duodenoscopias a partir de los 25-30 años. 	Todas las recomendaciones tienen un grado de recomendación 2A: <i>(Consenso, basado en evidencia de baja calidad y experiencia clínica, que establece apropiada la recomendación).</i>

Tabla 2: Continuación.	GPC/ recomendaciones de expertos	Otras recomendaciones de manejo de portadores de mutaciones en APC (FAP)	Grado de recomendación/ Nivel de evidencia de las recomendaciones
Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques: OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. 2006	<p>Cribado: <i>FAP Clásica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • A los individuos no portadores de mutaciones se les incluye en el programa de cribado poblacional: se recomienda una sigmoidoscopia a los 20-25 años. • Los portadores de mutaciones en <i>APC</i>, los individuos sin estudio genético y los individuos sin mutación familiar conocida pasan a un programa específico de seguimiento: consistente en sigmoidoscopias para la detección de adenomas en el tracto colorrectal y exploraciones clínicas y gastroduodenoscopias para la detección de adenomas extracolónicos. La sigmoidoscopias flexibles se hacen anualmente desde los 10-12 años hasta los 25 años. Cada 2 años entre los 26 y 35 años. Cada 3 años entre 36 y 45 años, y cada 5-10 años entre los 45 y los 60 años. <p><i>FAP atenuada:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • A los individuos portadores de mutaciones y a los que pertenecen a familias en las que no se ha detectado la mutación, se recomienda colonoscopia cada 5 años a partir de los 15-25 años hasta los 30 años. A partir de esta fecha la colonoscopia se recomienda cada 2 años hasta los 74 años. Para las afectaciones extracolónicas se recomienda el mismo tratamiento que la <i>FAP clásica</i>. <p>Tratamiento: En el momento que aparecen adenomas se procede a la cirugía colorrectal.</p>	<p><i>FAP clásica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - El cribado de las afecciones colónicas y extracolónicas tiene un grado B (<i>estudios clínicos correctos, no ensayos clínicos aleatorios sobre el tema de recomendación</i>) - El tratamiento quirúrgico para evitar el CCR tiene un grado C (<i>documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas</i>) <p><i>FAP atenuada:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - El cribado de las afecciones colónicas y extracolónicas, y la cirugía colorrectal tiene un grado C (<i>documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas</i>) 	

Tabla 2: Continuación.		
GPC/ recomendaciones de expertos	Otras recomendaciones de manejo de portadores de mutaciones en APC (FAP)	Grado de recomendación/ Nivel de evidencia de las recomendaciones
ASGE Guideline: colorectal cancer screening and surveillance. 2006	<p>• Recomiendan ofrecer consejo genético en el momento de ofrecer la prueba genética.</p> <p>Cribado: <i>FAP clásica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • A los individuos con prueba genética positiva: <ul style="list-style-type: none"> – Sigmoidoscopia flexible anual empezando a una edad de 10-12 años. – Si no aparecen adenomas debe hacerse sigmoidoscopia flexible anual hasta los 40 años y después cada 3-5 años • Individuos con prueba genética negativa, se asume que no están afectados por FAP. • Si las prueba genética no es posible o no se identifica la mutación, se recomienda sigmoidoscopia anual desde los 10-12 años de todos los familiares potencialmente en riesgo, y se siguen las mismas actuaciones indicadas para los individuos con prueba genética positiva. <p><i>FAP atenuada:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda colonoscopia anual empezando el seguimiento al final de adolescencia o principio de la segunda década del individuo. <p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuando aparezcan múltiple adenomas se recomienda realizar la colectomía. 	No especificado el nivel de evidencia.

Tabla 2: Continuación.		
GPC/ recomendaciones de expertos	Otras recomendaciones de manejo de portadores de mutaciones en APC (FAP)	Grado de recomendación/ Nivel de evidencia de las recomendaciones
ASCO: Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline 1999 revisada en 2005	<p>Para los individuos con FAP se remite a la líneas de actuación recomendadas por la AGA.</p> <p>Cribado: FAP clásica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sigmoidoscopia anual empezando a una edad de 10-12 años. <p>FAP atenuada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda colonoscopia en lugar de sigmoidoscopia debido al predominio de adenomas en el colon proximal. • La colonoscopias deben empezarse al final de la adolescencia o inicio de la segunda década de vida del individuo. 	No se especifica el nivel de evidencia de estas recomendaciones.
SMH-NGA: Colorectal Cancer. 2004	<ul style="list-style-type: none"> • Consejo genético es esencial antes del análisis genético <p>Cribado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A los portadores de mutaciones: se recomienda un seguimiento de los individuos con sigmoidoscopia flexible desde la pubertad. • Individuos en riesgo y sin mutación familiar identificada o no es posible el análisis genético: se recomienda un seguimiento con sigmoidoscopia flexible desde la pubertad. • Los individuos con mutaciones familiares identificadas y con prueba genética negativa: seguimiento normal de la población general. <p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proctocolectomía o colectomía total. 	Grado de recomendación B: (estudios bien realizados pero sin ensayos clínicos aleatorizados)

Tabla 2: Continuación.		
GPC/ recomendaciones de expertos	Otras recomendaciones de manejo de portadores de mutaciones en APC (FAP)	Grado de recomendación/ Nivel de evidencia de las recomendaciones
AEG, SEMFC, CCI: Prevención del cáncer colorrectal. 2004	<p>Cribado: <i>FAP clásica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento endoscópico de los individuos en riesgo (portadores de mutaciones en APC y familias que tengan los criterios clínicos de FAP pero no se ha identificado la mutación). • Se recomienda sigmoidoscopia anual desde la pubertad hasta los 35 años, y cada 5 años hasta los 50-60 años. <p><i>FAP atenuada:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda colonoscopia anual a partir de los 15-25 años dependiendo de la historia familiar. • En pacientes con FAP se recomienda una endoscopia gastroduodenal cada 3 años a partir de los 30 años. <p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía para evitar desarrollo CCR. • La técnica quirúrgica dependerá de la historia familiar, fenotipo y del paciente. 	Las recomendaciones citadas tienen un grado de recomendación B: recomendación favorable. (<i>Basados en revisiones sistemáticas de estudios de cohortes con homogeneidad. Estudios de baja calidad. Estudios de caso-control con homogeneidad. Estudios de caso-control individuales</i>).
NICE: Improving Outcomes in Colorectal Cancer. 2004	<p>Recomendaciones derivadas principalmente de la Guía de BSG/ ACPGBI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recoger la historia familiar de los pacientes diagnosticados clínicamente. • Consejo y ayuda psicológica a los afectados. • Seguimiento endoscópico regular desde una edad temprana. 	No específica grado de recomendación.

Tabla 2: Continuación.	GPC/ recomendaciones de expertos	Otras recomendaciones de manejo de portadores de mutaciones en APC (FAP)	Grado de recomendación/ Nivel de evidencia de las recomendaciones
<p>NZGG: Surveillance and management of groups at increased risk of colorectal cancer. 2004</p>	<p>• Enviar a los individuos a especialistas genéticos para las pruebas genéticas y a especialistas en cáncer de intestino para un plan de seguimiento adecuado.</p> <p>Cribado:</p> <p><i>FAP clásica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sigmoidoscopia cada 1 ó 2 años desde una edad de 12-15 años a los individuos asintomáticos portadores de mutaciones identificadas y, a todos los miembros de riesgo de familias con FAP en el caso de que no sea posible realizar la prueba genética o no sea identificada la mutación familiar. • Aumentar el intervalo de seguimiento por sigmoidoscopia cada 3 años a partir de los 35 años, si los exámenes previos son negativos. Considerar la conclusión del seguimiento a los 55 años, en caso de resultados negativos en todos los exámenes. <p><i>FAP atenuada:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda colonoscopia. Según el historial familiar, el seguimiento puede comenzar a partir de los 18 años y continuar hasta pasados los 55 años. <p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colectomía profiláctica: el momento de la intervención debe ser individualizado pero generalmente se realiza al final de la adolescencia. <p>Seguimiento postoperatorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tras la intervención se realizará un seguimiento anual del recto por sigmoidoscopia. Se aconseja la extirpación de los pólipos que puedan aparecer hasta que se realice una proctetomía restaurativa con bolsa ileo-anal. • Recomiendan un seguimiento del tracto digestivo superior mediante gastroduodenoscopia para detectar adenomas en el duodeno cada 1-3 años a partir de los 30-35 años. • Pancreoduodenectomía debe ser considerada en aquellos casos avanzados pero benignos de la enfermedad. 	<p>Fuerza de la evidencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La prueba genética y plan de seguimiento por especialistas de cáncer tiene un nivel de recomendación 5 (<i>Opinión-consenso de expertos</i>). • Las demás recomendaciones: nivel 3 (<i>Estudios de cohortes históricas no aleatorias, casos y controles y otros estudios de población</i>). 	

Tabla 2: Continuación.		
GPC/ recomendaciones de expertos	Otras recomendaciones de manejo de portadores de mutaciones en APC (FAP)	Grado de recomendación/ Nivel de evidencia de las recomendaciones
ASCO: American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Recomienda el consejo genético antes y después de la realización de pruebas genéticas. • Recomienda que la decisión de ofrecer la prueba genética a los niños debe basarse en la probabilidad de que se desarrolle el cáncer en la niñez y en la disponibilidad de estrategias, basadas en la evidencia, que reduzcan el riesgo. • Recomienda que en ausencia de un incremento de riesgo en la niñez, se retrase la realización del análisis genético hasta que el individuo sea lo suficientemente mayor para tomar una decisión informada. 	No se especifica el nivel de evidencia de estas recomendaciones.
ACG/ACF/AGAI/ASGE: Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rational-update based on new evidence. 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Debe darse consejo genético para las pruebas genéticas y la posible colectomía. • Las pruebas genéticas en niños deben retrasarse hasta los 10 años. <p>Cribado: <i>FAP clásica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sigmoidoscopia anual empezando a una edad de 10-12 años. <p><i>FAP atenuada:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda colonoscopia en lugar de sigmoidoscopia. • La colonoscopia debe empezar a realizarse al final de la adolescencia o inicio de la segunda década de vida del individuo. 	No especificado el nivel de evidencia.

Tabla 2: Continuación.		
GPC/ recomendaciones de expertos	Otras recomendaciones de manejo de portadores de mutaciones en APC (FAP)	Grado de recomendación/ Nivel de evidencia de las recomendaciones
SIGN: Management of colorectal cancer. 2003	<p>Cribado:</p> <ul style="list-style-type: none"> A los individuos con riesgo de FAP, por historia familiar o por análisis genético, se recomienda realizar una colonoscopia cada 2-3 años y una sigmoidoscopia anual. <p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Proctocolectomía o colectomía una vez desarrollados adenomas. <p>Seguimiento post-operatorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se recomienda el control de la parte residual del recto. Endoscopias gastrointestinales para detectar adenomas o carcinomas en el tracto digestivo superior. 	Grado de recomendación C (<i>estudios bien realizados de casos y controles, y cohortes con bajo riesgo de confusión y moderada probabilidad de que la relación es casual</i>).
ASCRS: Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer) 2003	<ul style="list-style-type: none"> Consejo genético sobre el síndrome y apoyo a los miembros de familias con FAP. <p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Colectomía o proctocolectomía. El momento de su realización dependerá de la severidad del fenotipo, genotipo, edad y circunstancias clínicas y sociales del paciente. 	Nivel 3 de evidencia (casos <i>descriptivos y opiniones de expertos</i>)
ACS: America Cancer Society guidelines on screening and surveillance for the early detection of adenomatous polyps and colorectal cancer-update 2003	<p>Los individuos con diagnóstico genético positivo deben ser remitidos a centros de experiencia en FAP.</p> <p>Cribado:</p> <ul style="list-style-type: none"> Seguimiento endoscópico desde edades tempranas. <p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Colectomía 	Recomendaciones por consenso de expertos. No especificado el nivel de evidencia.

Tabla 2: Continuación.		
GPC/ recomendaciones de expertos	Otras recomendaciones de manejo de portadores de mutaciones en APC (FAP)	Grado de recomendación/ Nivel de evidencia de las recomendaciones
ACBI: Guidelines for the management of colorectal cancer. 2001	<ul style="list-style-type: none"> El análisis genético y seguimiento debe ser ofrecidos a los miembros de familias afectados por FAP. 	Recomendación de nivel A (al menos un ensayo clínico aleatorio como parte de la literatura y que ésta sea de buena calidad y consistencia).
ASCRS: Practice parameters for the identification and testing of patients at risk for dominantly inherited colorectal cancer 2001	<p><i>Si se identifica la mutación asociada a la enfermedad en la familia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Resultado negativo del test genético: sacan al individuo de la población de riesgo. Resultado positivo del test genético: el individuo debe empezar inmediatamente un programa de seguimiento con una colonoscopia inicial y continuar con sigmoidoscopias flexibles cada año hasta la aparición de adenomas. <p><i>Si no se identifica la mutación asociada a la enfermedad en la familia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> El análisis genético no aporta información. Los individuos en riesgo deben incluirse en un programa de seguimiento con sigmoidoscopia flexible anual a partir de los 10-12 años, dependiendo de la severidad de la enfermedad en la familia. 	No especifica el grado de recomendación ni el nivel de evidencia.
CTFPHC: Screening Strategies for Colorectal Cancer: Systematic Review & Recommendations. 2001	<ul style="list-style-type: none"> En todos casos debe darse consejo genético antes de la realización de los análisis genéticos. <p>Cribado:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mutaciones positivas: seguimiento desde la pubertad con sigmoidoscopia flexible. Individuos de riesgo sin mutación familiar identificada o sin análisis genético: seguimiento anual o bianual con sigmoidoscopia flexible desde la pubertad. 	Todas las recomendaciones, incluida la de realizar la prueba genética, tienen un nivel de recomendación B: evidencia suficiente para que la actuación sea considerada específicamente en un examen médico periódico. (Comparaciones con o sin intervención entre tiempo o lugares. Resultados drásticos en experimentos sin control).

Tabla 2: Continuación.		
GPC/ recomendaciones de expertos	Otras recomendaciones de manejo de portadores de mutaciones en APC (FAP)	Grado de recomendación/ Nivel de evidencia de las recomendaciones
AGA: AGA Medical Position Statement: Hereditary Colorectal Cancer and Genetic Testing 2001**	Indica que el análisis genético permite que los individuos en riesgo puedan ser incluidos en programas adecuados de seguimiento, pero no especifica dichos programas..	No especifica el nivel de evidencia para cada recomendación.
<p>NCCN National Comprehensive Cancer Network ASGE American Society of Gastrointestinal Endoscopy ASCO American Society of Clinical Oncology SMH-NGA Singapore Ministry of Health- National Government Agency AEG, SEMFC, CCI: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; Centro Cochrane Iberoamericano. NICE National Institute for Clinical Excellence NZGG New Zealand Guidelines Group ACG/ACP/AGAI/ASGE American College of Gastroenterology/American College of Physicians/American Gastroenterological Association Institute/ American Society of Gastrointestinal Endoscopy SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network ASCRS American Society of Colon and Rectal Surgeons ACS American Cancer Society ACBI Association of Coloproctology of Britain and Ireland CTFPHC Canadian Task Force On Preventive Health Care AGA American Gastroenterological Association</p>		

Discusión

El avance experimentado en los últimos años en el conocimiento de las bases genéticas del cáncer, ha permitido la identificación de genes asociados a determinados síndromes cancerosos y, por consiguiente, la identificación de individuos con riesgo de desarrollar cáncer. La incorporación de las nuevas técnicas moleculares al mundo de la medicina ha hecho posible el diagnóstico genético de enfermedades hereditarias que en los últimos años se está convirtiendo en una herramienta cada vez más importante en el campo de la medicina preventiva.

Puesto que los recursos de los sistemas sanitarios son limitados, es necesario establecer las pruebas genéticas que garanticen una información significativa, con fiabilidad en su resultado y que realmente afecten de forma beneficiosa a las personas afectadas. Cuando una prueba genética no da diagnósticos definitivos, ya sean negativos o positivos, o cuando no existe un tratamiento efectivo para la enfermedad que diagnostica resulta muy difícil justificar su uso.

En el caso del síndrome hereditario de la poliposis adenomatosa familiar concurren las siguientes condiciones:

Se ha identificado el gen asociado a ella encontrándose que aproximadamente que el 95 % de los individuos analizados presentan mutaciones en el único gen, el gen *APC* [30].

Existen técnicas moleculares adecuadas para identificar las mutaciones.

La FAP tienen una penetrancia del 100% [30], prácticamente todos los individuos sin tratamiento desarrollan CCR en la cuarta o quinta década de su vida. [4]

La cirugía es el único tratamiento efectivo en la actualidad.

Por consiguiente, esta enfermedad reúne criterios básicos para considerar las técnicas genéticas como una herramienta válida y útil, ya que facilita el diagnóstico precoz de una enfermedad mortal y la posibilidad de evitar su desarrollo mediante medidas preventivas, como la colectomía profiláctica.

El objetivo principal de este informe ha sido comprobar si la realización de colectomías profilácticas basadas en el diagnóstico genético de los portadores de mutaciones en el gen *APC*, puede tener un efecto significativo en la reducción de la mortalidad causada por CCR en esta población.

La búsqueda sistemática para responder a los objetivos planteados en el informe no permitió identificar estudios que cumplieran los criterios de inclusión establecidos, es decir, estudios que compararan resultados de

mortalidad o expectativas de vida tras la intervención (colectomía), entre individuos sintomáticos e individuos asintomáticos seleccionados por cribado genético (portadores de mutaciones en el gen *APC*).

El hecho de que la intervención quirúrgica a realizar sea muy drástica, se trata de una operación con alta morbilidad postoperatoria y con riesgo intra-operatorio, y de que el cribado genético permita la identificación de los portadores de la enfermedad a edades tempranas (<20 años); lleva a pensar que los estudios necesarios para cubrir los objetivos del informe podrían enfrentarse a serios problemas éticos.

Hay que tener en cuenta que la aparición de CCR en pacientes de FAP menores de 20 años es muy rara [31], y además, el desarrollo del CCR va precedido de la aparición de adenomas en el colon (síntomas no malignos). Esta situación junto al alto riesgo, ya mencionado, del tratamiento quirúrgico plantea la incógnita de si la intervención a individuos sanos, sin ningún síntoma de la enfermedad, en edad pediátrica con fines preventivos está justificada.

En este caso es importante remarcar que, además de la información genética, se disponen de otros indicadores que se manifiestan con anterioridad al desarrollo del cáncer y que por consiguiente, permiten realizar la intervención quirúrgica de manera profiláctica. Por otra parte, permiten retrasar la intervención lo máximo posible, incrementando de esta forma los años que el paciente vive sin sufrir las importantes alteraciones que provoca la colectomía en su calidad de vida. Por lo tanto, aunque la penetrancia de CCR en individuos con mutaciones en el gen *APC* es prácticamente del 100%, el diagnóstico genético no parece ser suficiente para sustentar la decisión del momento en el que realizar una colectomía.

Es importante destacar que a pesar de que el diagnóstico genético no permite determinar el momento adecuado para la intervención quirúrgica profiláctica, es esencial para un diagnóstico precoz que permita la inclusión del portador de la enfermedad en programas de seguimiento que prevengan el desarrollo del CCR.

Por tanto, la mayor ventaja del cribado genético en familias con FAP es la identificación de los individuos portadores de las mutaciones en el gen *APC*. Este primer paso es muy importante porque sirve para la exclusión de los individuos no portadores y sus hijos de los programas de seguimiento, con lo que se pueden reducir los costes asociados al tratamiento de esta población, así como los inconvenientes y molestias de unas pruebas innecesarias.

El primer paso para poder tener una prueba genética efectiva es identificar, de forma fiable, la mutación asociada al síndrome hereditario a partir de un miembro de la familia afectado con FAP y con un diagnóstico clínico claro. Para identificar la mutación se procede en primer lugar a la secuen-

ciación del gen *APC* del afectado, ya que la mayoría de las mutaciones son cambios puntuales en la secuencia de ADN, en el caso de no encontrar la mutación se harán análisis de duplicación/delección del gen, ya que en un 8-10% de los casos el gen sufre una gran duplicación o delección. Una vez identificada la mutación, se realizará la prueba genética a los miembros de la familia con el fin de identificar a los portadores de dicha mutación. Las pruebas genéticas en el caso de la FAP nos ofrecen un medio para evaluar el riesgo de cada individuo, siempre y cuando se haya identificado la mutación familiar.

La prueba genética para el diagnóstico de individuos afectados por FAP, además de las ventajas expuestas hasta el momento, presenta otros beneficios añadidos. Así, permite tener más opciones en la elección del tratamiento quirúrgico a adoptar y las familias disponen de mayor información a la hora de su planificación familiar y profesional.

Además, los resultados de la evaluación económica ponen de manifiesto que la opción de realizar la prueba genética a los individuos en riesgo de CCR tiene menor coste y mayor efectividad que la opción de no llevar a cabo dicha prueba.

Un punto a considerar dentro del aspecto económico de la prueba genética, es el hecho de que el coste de la prueba molecular para la detección de una nueva mutación, es decir la identificación de la mutación en una familia, es mayor que el coste de los análisis genéticos del resto de los miembros de dicha familia. Una vez identificada la mutación familiar, no hay que secuenciar el gen completo de todos los individuos de la familia, sino que se secuencian el fragmento del gen donde se ha localizado la mutación, lo que abarataría el coste. Esto puede ser importante a la hora de la toma de decisiones.

Hay que considerar no obstante que el análisis genético puede tener ciertas repercusiones negativas, como son: la aparición de estados de ansiedad, miedo a rechazo social y problemas psicológicos como sentimiento de culpabilidad en aquellos individuos con pruebas negativas que ven como otros miembros de su familia están afectados.

Estas últimas consideraciones hacen que en la mayoría de las guías y recomendaciones de expertos se incluya la necesidad de ofrecer consejo genético a las familias afectadas antes de realizar las pruebas genéticas. El conocer de forma anticipada la determinación de padecer una enfermedad mortal crea serios problemas psicológicos que deben ser tenidos en cuenta a la hora de ofrecer a los afectados el estudio genético. Mediante el consejo genético, que debe ser ofrecido por profesionales con formación específica, se hace entrega al paciente de la información existente acerca de las características de la afección genética que padece, los riesgos de ocurrencia y de recurrencia de la enfermedad y los impactos familiares que produce [32].

En este proceso informativo, deben ser tenidos en cuenta los principios bioéticos de autonomía, no-maleficencia, beneficencia y justicia. Dentro del consejo genético es de gran importancia el consentimiento informado del paciente, que debe ser libre, voluntario y por escrito, así como la privacidad del proceso (protección de la confidencialidad) con el fin de evitar problemas legales como la posible discriminación de las personas afectadas.

Conclusiones

- No se dispone de suficiente evidencia que permita deducir si la realización de colectomías preventivas en pacientes asintomáticos portadores de mutaciones en el gen *APC* basadas en el diagnóstico genético puede ayudar a reducir la mortalidad por CCR.
- La ausencia de estudios científicos de alta calidad metodológica necesarios para responder a los objetivos del informe refleja los problemas éticos que conlleva la realización de este tipo de estudios.
- El análisis genético permite la identificación de los individuos portadores de mutaciones en el gen *APC* y su incorporación precoz a los programas de seguimiento previstos para estos individuos con el objeto de prevenir el desarrollo del CCR.
- Actualmente el diagnóstico genético no determina el momento adecuado para realizar la intervención quirúrgica profiláctica, ese momento viene determinado por la aparición de síntomas benignos previos al desarrollo del CCR (adenomas).
- El análisis genético permite asimismo evitar la entrada en los planes de seguimiento de los individuos pertenecientes a familias afectadas con FAP pero que no son portadores de la mutación familiar, con la reducción correspondiente de los costes sanitarios.
- El análisis coste-utilidad realizado mostró que la realización de la prueba genética para la detección de mutaciones de gen *APC* causante del cáncer de colon es la alternativa dominante frente a la no realización de la misma.
- Los análisis de sensibilidad realizados modificando el coste de la realización de la prueba genética, la probabilidad de desarrollar adenocarcinomas y ambas, mostraron que la realización de la prueba genética sigue siendo

Recomendaciones

- No se puede recomendar la realización de colectomías profilácticas basadas en el diagnóstico genético en individuos afectados por FAP por falta de evidencia científica.
- Se recomienda la integración del diagnóstico genético en un programa de cribado para la prevención del desarrollo de CCR en individuos pertenecientes a familias afectadas por FAP. Este diagnóstico debe ir precedido de consejo genético

Referencias

1. Ruiz-Ramos M, Escolar Pujolar A, Hermosín Bono T. Mortalidad por cáncer colorrectal en Andalucía: aportaciones al cribado poblacional. *Rev. Esp. Enferm Dig.* 2005; 97(2): 104-114.
2. Calvert, P.M. and Frucht, H. The Genetics of Colorectal Cancer. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137 (7):603-612.
3. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial Adenomatous Polyposis. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101:385-398.
4. Alonso A, Moreno S, Valiente A, Artigas M, Pérez-Juana M A, Ramos-Arroyo MA. Mecanismos genéticos en la predisposición hereditaria al cáncer colorrectal. *An Sist Sanit Navar.* 2006; 29(1): 59-76.
5. Merg A, Lynch HT, Lynch JF, Howe JR Hereditary colon cancer-part I. *Current Probla Surgery* 2005; 42(4):195-256
6. Rozen P, Macrae F. Familial adenomatous polyposis: the practical applications of clinical and molecular screening. *Familial Cancer* 2006; 5(3): 227-35.
7. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 2000; 342:1946-1952.
8. Hallak A, Alon_Baron L, Shamir R, Moshkowitz M, Bulvik B, Brazowski E, Halpern Z, Arber N. Rofecoxib reduces polyp recurrence in familial polyposis. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48(10):1998-2002.
9. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New England of Medicine* 2005; 352(11): 1092-1102.
10. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *New England of Medicine* 2005; 352(11): 1071-1080.
11. Lynch HT, Fitzgibbons R Jr. Surgery, desmoid tumors, and familial adenomatous polyposis; case report and literature review. *Am J Gastroenterol.* 1996 Dec;91(12):2598-601.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Colorectal Cancer Screening. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology V.I. 2006. Disponible en: www.nccn.org
13. OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: Agencia i Recerca Mediques CatSalut Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Junio 2006(OG01/2006).

14. Davila RE, Rajan E, Baron, Adler DG, Egan JV, Faigel DO et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63(4):546-57.
15. Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL et al. Colorectal Cancer Surveillance: 2005 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2005 Nov 20; 23(33):8512-19.
16. American Society of Clinical Oncology: Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol.* 2003; 21(12):2397-2406.
17. Improving Outcomes in Colorectal Cancers. Manual Update. Guidance on Cancer Services. London: National Institute for Clinical Excellence 2004.
18. Singapore Ministry of Health. Clinical Practice Guidelines. Colorectal Cancer: Singapore: Ministry of Health; 2004.
19. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada:4.
20. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Surveillance and Management of Groups at Increased Risk of Colorectal Cancer. 2004, Wellington: NZGG.
21. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J et al. Colorectal Cancer Screening and Surveillance: Clinical Guidelines and Rationale-Update Based on New Evidence. *Gastroenterology.* 2003; 124(2):544-60.
22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Colorectal Cancer. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2003.
23. Church J, Simmang C. Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (Familial Adenomatous Polyposis and Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). *Dis Colon Rectum.* 2003; 46(8): 1001-12.
24. Church J, Lowry A, Simmang C. Practice parameters for the identification and testing of patients at risk for dominantly inherited colorectal –supporting documentation. *Dis Colon Rectum.* 2001; 44(10): 1404-12.
25. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003; 53(1):27-43.

26. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of colorectal cancer. London: The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 2001.
27. McLeod R, with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Screening Strategies for Colorectal Cancer: Systematic Review & Recommendations. CTFPHC Technical Report #01-2. February, 2001. London, ON: Canadian Task Force.
28. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Hereditary Colorectal Cancer and Genetic Testing. *Gastroenterology* 2001; 121(1): 195-7.
29. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121(1): 198-213.
30. Solomon C, Burt RW. APC-Associated Polyposis Conditions. En: *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource* (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1998-2005. Disponible en: <http://www.genetests.org>. [accedido 28 -07-2006].
31. Durno CA, Gallinger S. Genetic Predisposition to Colorectal Cancer: New Pieces in the Pediatrics Puzzle. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43(1): 5-15.
32. Santos-Alcántara, MJ. Aspectos bioéticos del consejo genético en la era del proyecto del genoma humano. *Acta bioética.* 2004; X(2): 191-200.

Anexo 1

Estrategia de búsqueda:

Ovid MEDLINE(R) de1996 hasta Noviembre 2006

- 1 exp *Adenomatous Polyposis Coli/
- 2 familial adenomatous polyposis.m_titl.
- 3 gardner syndrome.m_titl.
- 4 turcot syndrome.m_titl.
- 5 *Genes, APC/
- 6 Genetic Screening/
- 7 exp *Colectomy/
- 8 exp *colonic neoplasms/su or exp *colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis/su or exp *rectal neoplasms/su
- 9 (colectomy or proctocolectomy).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
- 10 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 11 7 or 8 or 9
- 12 10 and 11 and 6

Ovid PREMEDLINE(R)

- 1 [exp *Adenomatous Polyposis Coli/]
- 2 familial adenomatous polyposis.m_titl.
- 3 gardner syndrome.m_titl.
- 4 turcot syndrome.m_titl.
- 5 *Genes, APC/
- 6 Genetic Screening/
- 7 [exp *Colectomy/]
- 8 [exp *colonic neoplasms/su or exp *colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis/su or exp *rectal neoplasms/su]

- 9 (colectomy or proctocolectomy).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word]
- 10 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 11 7 or 8 or 9
- 12 10 and 11 and 6
- 13 2 or 3 or 4
- 14 13 and 9

EMBASE desde 1996 hasta noviembre 2006

- 1 familial:ti AND adenomatous:ti AND polyposis:ti AND [1996-2006]/py
- 2 (gardner:ti OR turcot:ti) AND syndrome:ti AND [1996-2006]/py
- 3 'familial colon polyposis'/exp/dm_co,dm_cn,dm_di,dm_dm,dm_dr,dm_dt,dm_ep,dm_et,dm_pc,dm_rt,dm_rh,dm_si,dm_su,dm_th/mj AND [1996-2006]/py
- 4 'apc protein'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_ad,dd_an,dd_cb,dd cm,dd_cr,dd_dv,dd_do,dd_it,dd_dt,dd_to,dd_ec,dd_pr,dd_pe,dd_pk,dd_pd AND [1996-2006]/py
- 5 1 or 2 or 3 or 4
- 6 'genetic screening'/exp AND [1996-2006]/py
- 7 5 and 6
- 8 'colon resection'/exp AND [1996-2006]/py
- 9 'colorectal surgery'/exp AND [1996-2006]/py
- 10 8 or 9
- 11 7 and 10

Anexo 2

Evaluación Económica

Tipo de evaluación económica utilizada y estrategias alternativas

Para la realización de este informe se decidió realizar un análisis coste-utilidad, ya que incluye como medida de resultado las preferencias de los pacientes. Al utilizar esta tecnología no sólo producen mejoras en la esperanza de vida, sino también en la calidad de vida, por ello es importante valorar las condiciones en que se disfruta de los años ganados por una determinada intervención.

Se ha considerado que la utilización de esta modalidad de evaluación económica es la adecuada, ya que permite valorar la efectividad en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC). Esta medida reúne en un índice la cantidad y la calidad de vida ganadas como consecuencia de aplicar una tecnología determinada. Asimismo supone una ventaja a la hora de interpretar los resultados con otros estudios de evaluación económica. La estrategia de análisis sería realizar una comparación de coste por AVAC de las alternativas estudiadas y elegir la alternativa con menor coste por AVAC ganado.

Objetivo

Realizar una evaluación económica de la prueba genética para el gen APC (Adenomatous Polyposis Coli), causante de la Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP) que produce cáncer de colon.

Metodología

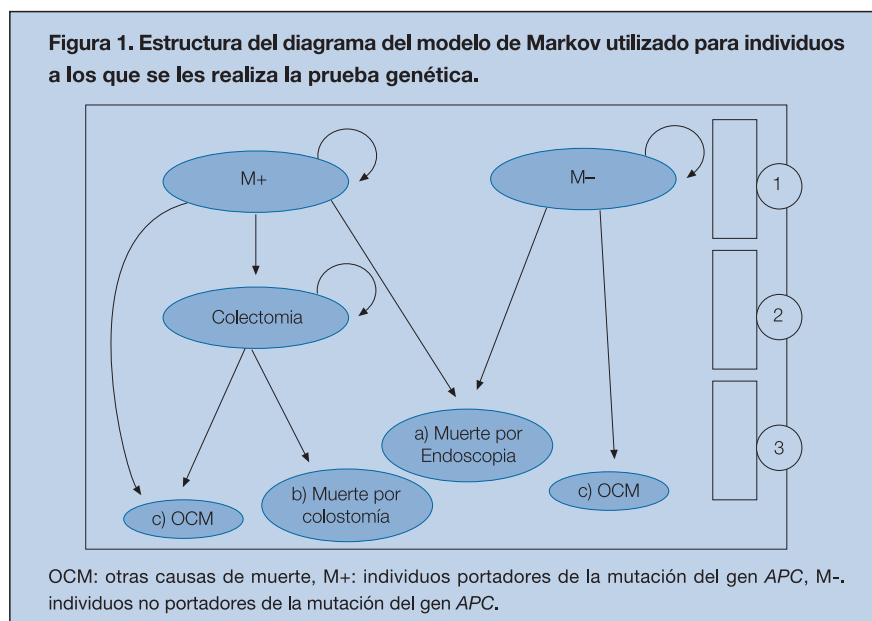
Los análisis se realizaron bajo la perspectiva del sistema sanitario. Dado que los adenocarcinomas aparecen en la población en diferentes momentos de tiempo y esto conlleva diferentes costes, se realizó una simulación a través de un modelo de Markov. Las estrategias a comparar son la realización o no de la prueba genética para la detección de la mutación del gen

APC (Adenomatous Polyposis Coli) causante de la Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP) que cursa con cáncer de colón.

La cohorte de individuos estudiados en el modelo de Markov esta formada por adolescentes de 14 años de edad que tienen a un familiar de primer grado con Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP), a los que está indicada una especial vigilancia (realización de prueba genética y/o colonoscopia anual). El horizonte temporal utilizado en este modelo fue la esperanza de vida. La tasa de descuento utilizada fue del 3,5%, tanto para los costes como para los resultados en salud.

En el diagrama 1 se puede observar que se han creado tres estados de salud:

- **Asintomáticos:** incluye a sujetos No portadores de la enfermedad y a sujetos portadores de la mutación que no presentan síntomas de la misma.
- **Sintomáticos:** Pacientes que han desarrollado la enfermedad y han sido sometidos a colectomía.
- **Muerte**, ésta tiene tres causas diferentes: a) debido a la realización de la endoscopia, c) debida a la operación de colectomía y c) otras causas de muerte (no relacionadas con la patología objeto de estudio).



Como se puede observar en la Figura 1 en aquellos individuos que son portadores de la mutación del gen *APC* está indicada la realización de una colonoscopia anual. Una vez que el paciente presenta un número determinado de adenocarcinomas, este debe ser sometido a colectomía para eliminarlos. De la misma manera a todos aquellos individuos a los que no se les realiza la prueba genética se les debe realizar un seguimiento anual mediante una endoscopia, independientemente de que fueran o no portadores de la mutación en *APC*.

Los individuos a los que se les realiza la prueba genética y ésta es negativa pasarían a integrarse dentro del grupo de la población con riesgo promedio de desarrollar CCR, en este estudio se ha considerado para esta población la realización de un máximo de 4 endoscopias que se llevarían a cabo a los 18, 25, 35 y 50 años [1].

Todos los individuos independientemente de la realización o no del test genético pueden fallecer por otras causas de muerte (OCM) durante el seguimiento.

Costes

Tabla 1: Costes imputados a los diferentes procesos	
Costes en Euros €* 1. Coste de las pruebas	
Prueba genética	1.164,9 €
Colonoscopia	121,72 €
2. Coste de las complicaciones	
Perforación durante colonoscopia	3.065,25 €
Colonoscopia ponderada	734,77 €
Colectomía con complicaciones	11.720,55 €
Colectomía sin complicaciones	7.484,75 €
Colectomía ponderada	9.009,63 €
3. Coste de la muerte	
Coste de la muerte	837,86 €
* Costes en euros de 2005	

1. **El coste de la colectomía y de las complicaciones:** para la estimación de su coste se utilizaron los grupos relacionados con el diagnóstico (GRD). Para ello se identificaron las principales complicaciones de las intervenciones y posteriormente se les asignó su coste según los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del SSPA (Orden 14 octubre de 2005. BOJA número 210:46-83.) [2].
2. **El coste de las pruebas:** Prueba genética y Colonoscopia se obtuvieron de los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del SSPA [2].
3. **Coste de la muerte:** para el coste de la muerte se asumió que el paciente era atendido en las urgencias de un centro de atención primaria que precisaba observación y posterior derivación a un centro hospitalario y que este transporte de emergencia se realizaba en UVI móvil terrestre en zona urbana.

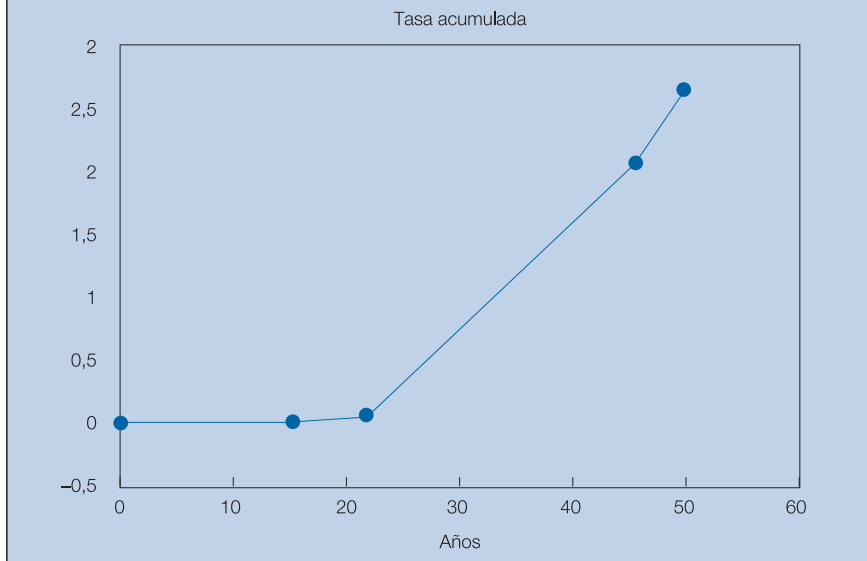
En la tabla 1 se muestra el coste de los diferentes procesos. En el caso de la colectomía y colonoscopia se imputó un coste ponderando por las complicaciones de dichas intervenciones[2].

Efectividad y asunciones del modelo de Markov

En la tabla 2 se presenta un resumen de los datos utilizados en la realización del modelos de Markov. En cuanto a las asunciones tomadas para la realización del modelo de Markov, destacar:

- Se consideró una penetrancia de la mutación del *APC* del 100% [3, 4].
- Para la obtención de probabilidad anual de desarrollar adenocarcinomas susceptibles de colectomía para aquellos sujetos portadores de la mutación del gen *APC*, se realizó la estimación con los datos del estudio de Bussey (1975) [5]. Así en este trabajo se recoge que el 7% de los pacientes no tratados desarrolla cáncer a los 21 años , mientras que el 87% y 93% lo desarrolla a los 45 y 50 años respectivamente³. Con estos datos se modelizó una curva que reflejara este comportamiento, obteniéndose dos probabilidades diferentes entre los 0 y 21 años y desde los 21 hasta el final, siendo 3,39% y 8,53% respectivamente (Figura 2).

Figura 2. Tasa acumulada de desarrollar adenocarcinomas para los pacientes portadores de la mutación.



- La mortalidad por otras causas se obtuvo del Instituto Nacional de Estadística (INE), para los diferentes tramos de edad [6].
- Para las complicaciones relacionadas con la colectomía y colonoscopia no se tuvo en cuenta la pérdida de calidad de vida y sólo se tuvo en cuenta para la imputación de costes y la mortalidad [2,7-9].
- Durante la realización de la colonoscopia el facultativo tiene la opción de eliminar aquellos adenomas susceptibles de ser eliminados. Aunque se ha puesto de manifiesto las bondades de este tipo de intervención, no se ha tenido en cuenta su realización con el fin de no complicar el modelo.
- Cuando no se realiza la prueba para la detección de la mutación génica se realizará un colonoscopia anual, hasta los cincuenta años que se considera que el individuo no es portador de la enfermedad [8].
- Cuando se realiza el test genético y éste es negativo se repite el análisis genético, este aspecto también se ha tenido en consideración para la imputación de costes. Se consideró que la prueba de detección de mutaciones fue la secuenciación y se asumió que tanto la sensibilidad como la especificidad era del 100%.

Tabla 2: Datos utilizados en el modelo de Markov

	Caso base	Referencia bibliográfica
Probabilidad anual de desarrollar adenocarcinomas	0-21 años >21 años	5
Complicaciones en la colectomía	36 %	7
Mortalidad por colectomía	0,7 %	7
Probabilidad de heredar la mutación	50 %	-
Mortalidad por colonoscopia	0,01 %	8, 9
Perforación durante la colonoscopia	0,2 %	8, 9

Valores de utilidad de los pacientes

Para ajustar la calidad de vida de los pacientes según el resultado terapéutico se utilizaron valores de utilidad extraídos de la literatura. Así se le asignaron los siguientes valores de preferencias que se utilizaron en modelo de Markov fueron:

- Pacientes operados de colectomía 0,5 (asunción de los autores),
- Asintomático o saben que tienen adenomas 0,91[10].
- Para la muerte 0.

Análisis coste-utilidad

Los resultados se expresan como el coste por AVAC, de esta manera, podremos conocer cual será el coste adicional necesario para conseguir una unidad extra de años de vida ajustados por calidad (AVAC) al emplear una estrategia frente a otra. En estos análisis se elige aquella estrategia que presente un menor ratio coste-utilidad y cuando una estrategia resulta dominante es que esta presenta un menor coste y una mayor efectividad que la otra estrategia.

Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad para establecer la robustez del modelo y explorar las diferencias entre las opciones de los costes. En cuanto a los análisis de sensibilidad se realizaron de un vía y para ello se modificaron el coste de la realización de la prueba genética en

un 50%, la probabilidad anual constante de desarrollar adenocarcinoma a un 0,2% anual y la prevalencia de individuos portadores de la mutación. Posteriormente se realizaron dos análisis de sensibilidad de dos vías donde por un lado se modificó tanto el coste del test genético como la probabilidad anual de desarrollar adenocarcinomas y por otros se aumentó un 50% el coste de la realización de la prueba genética y en un 75% de individuos portadores de la mutación. Para la elaboración del modelo de Markov y el análisis de los datos se utilizó el programa Microsoft Excel 2000.

Resultados

A continuación se presentan los análisis de evaluación económica para la prueba de detección de la mutación del gen *APC* causante del cáncer de colon.

Tabla 3: Análisis coste-utilidad de la prueba de detección de la mutación del gen *APC* causante de cáncer de colon.

	Coste	Coste incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Coste utilidad	Coste utilidad incremental
Test. <i>APC</i>	8.038,93 €		19,93		403,15	
No Test. <i>APC</i>	13.928,82 €	5.889,89 €	19,92	-0,01	699,18	Dominado

El coste promedio de la estrategia de control de la enfermedad mediante la prueba genética fue de 8.038,93 € y de 13.928,82 € para el control mediante endoscopia anual. Los resultados obtenidos muestran que el ratio coste efectividad de realizar el test. genético es de 403,15 €/AVAC (8.038,93€/ 19,93 AVAC), mientras que el ratio coste efectividad de no aplicar el test es de 699,18 €/AVAC (13.928,82€/ 19,92 AVAC). En base a esto se observa que la alternativa de no aplicar el test resulta estar dominada por la realización de la prueba, ya que implica un incremento de coste de 5.889,89€ y una pérdida de 0,01 AVAC con respecto a la aplicación del test genético (Tabla 3).

Análisis de sensibilidad

Tabla 4: Análisis de sensibilidad			
	Coste incremental	Efectividad incremental	Coste/Efectividad incremental
<i>Aumento del 50% en el coste de la realización de la prueba genética</i>			
Test. APC			
No test APC	5.016,22 €	-0,01	Dominado
<i>Probabilidad anual constante del 0,2% de desarrollar adenocarcinoma</i>			
Test. APC			
No test APC	5.889,89 €	-0,01	Dominado
<i>Aumento al 75% de individuos portadores de la mutación</i>			
Test. APC			
No test APC	2.362,49 €	-0,01	Dominado
<i>25% de individuos portadores de la mutación</i>			
Test. APC			
No test APC	9.417,29 €	-0,02	Dominado
<i>Probabilidad anual al 0,2% de desarrollar adenocarcinoma y aumento del 50% en el coste de la realización de la prueba genética</i>			
Test. APC			
No test APC	5.016,22 €	-0,01	Dominado
<i>Aumento del 50% en el coste de la realización de la prueba genética y el 75% de individuos portadores de la mutación</i>			
Test. APC			
No test APC	1.634,43 €	-0,01	Dominado

Para dotar de robustez a los resultados, se realizó un análisis de sensibilidad modificando el coste de la realización de la prueba genética y la probabilidad de desarrollar adenocarcinoma y estableciendo diferentes combinaciones con ambos parámetros.

En todos los casos analizados, la aplicación del test genético resultó ser la alternativa dominante ya que es la opción de menor coste y mayor efectividad que la no realización de la prueba genética. La no aplicación del test, genera un incremento del coste que oscila entre 9.417,29€ si se asume que el 25% de los individuos son portadores de la mutación y 1.634,43€

cuando se aumenta el coste de realización de la prueba en un 50% y además se supone que el 75% de los individuos poseen la alteración genética. En cuanto a la efectividad incremental, en cualquiera de los supuestos analizados, se obtiene una pérdida en los AVAC por la no aplicación de la prueba, siendo esta pérdida mayor (0,02 AVAC) si se considera que el 25% de la población es portadora de la mutación (Tabla 4).

Limitaciones y comentarios

Un aspecto importante que no se tuvo en cuenta en la realización de esta evaluación económica fue la ocupación y saturación que conlleva la no realización del test genético, ya que a todos los pacientes esta indicado la realización de una colonoscopia anual para controlar el desarrollo de los adenocarcinomas, esto aumentaría las ventajas hacia la realización de la prueba genética.

Las probabilidades utilizadas para reflejar morir por otras causas de muerte, se obtuvieron del último año disponible (2004) en el INE [6]. Este hecho puede introducir un sesgo ya que estas probabilidades podrían cambiar a lo largo de los años.

Por último, debe tenerse en cuenta que la implementación de una tecnología conlleva un coste de implementación y enseñanza y adiestramiento de los médicos en esta técnica y esto no se tuvo en cuenta.

Referencias bibliográficas

1. Wong N, Lasko D, Rabelo, R. Genetic counseling and interpretation of genetic test in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2001; 44:271-9.
2. Orden 14 octubre de 2005. BOJA nº 210. Publicado el 27 de octubre del 2005. pp:46-83.
3. Bunyan DJ, Eccles DM, Sillibourne J, Wilkins E, Simon-Thomas N, Duncan PJ, et al. Dosage analysis of cancer predisposition genes by multiple ligation-dependent probe amplification. *Br J Cancer*. 2004; 91:1115-59.
4. Fearnhead S, Britton M, Bodmer W. The ABC of APC. *Human Molecular Genetic*. 2001; 10:721-733.
5. Bussey HJR. Familial polyposis coli. Family studies, histopathology, differential diagnosis and results of treatment. The John Hopkins University Press, Baltimore. 1975.

6. Defunciones según la causa de muerte. [consultado el 2 Noviembre 2006]. Disponible en: www.ine.es.
7. Sánchez R, de Oca J, Parés D, Martí J, Biondo S, Osorio A, et al. Morbilidad y resultados funcionales a largo plazo de los reservorios ileoanales. *Cir Esp*. 2002; 72:132-6.
8. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for U.S. Preventive services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002; 137:96-104.
9. Moreno A, Vargas E, Soto J, Rejas J. Análisis coste-efectividad del empleo de celecoxib en el tratamiento de la artrosis. *Gac Sanit*. 2003; 17:27-36.
10. Ness RM, Holmes AM, Klein R, Dittus R. Cost-utility of one-time colonoscopic screening for colorectal cancer at various ages. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(7):1800-11.

Anexo 3

Glosario

Adenoma o pólipo: Tumor epitelial benigno en el que las células forman estructuras glandulares p las células provienen del epitelio glandular.

ADN: Abreviatura del ácido desoxirribonucleico (en inglés, **DNA**. *Deoxyribonucleic Acid*).

ADNc: ADN que se sintetiza a partir de una hebra simple de ARNm maduro. ADN despojado de intrones.

ARNm: Abreviatura de ácido ácido mensajero. Molécula que contiene la información genética procedente del ADN para utilizarse en la síntesis de proteínas.

Carcinoma: Neoplasia maligna constituida por células epiteliales, que tiende a infiltrar los tejidos adyacentes y origina metástasis.

Codón: Conjunto de tres bases nitrogenadas del ADN que codifican un aminoácido.

Codón de terminación: Codón que no codifica un aminoácido y que indica que la proteína se acabó.

Colectomía: Extirpación de una parte del colon (colectomía parcial) o de todo el colon (colectomía total o completa).

Colonoscopia: Exploración que permite la visualización del interior del colon por medio de un instrumento óptico (colonoscopia).

Delección: Tipo especial de mutación que consiste en la pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma. La delección de material genético puede afectar desde un solo nucleótido (delección puntual) a grandes regiones visibles citogenéticamente.

Duplicación: Presencia de un segmento adicional de ADN que da lugar a copias repetidas de una parte de un gen, un gen entero o una serie de genes, que está causada normalmente por un entrecruzamiento desigual durante la replicación de los genes cuando se forman los gametos en la meiosis.

Endoscopia: Técnica diagnóstica que consiste en la introducción de un endoscopio (instrumento óptico) a través de una orificio natural o incisión quirúrgica para la visualización de un órgano hueco o cavidad corporal.

Exón: Cada una de las regiones de un gen que contienen la información para producir la proteína codificada en el gen. Cada exón codifica una parte de la proteína.

Fenotipo: Manifestación física de un genotipo en la forma de un rasgo distintivo o enfermedad. El fenotipo puede ser una característica bioquímica, fisiológica, o bien ser un rasgo físico específico. Así pues, todo fenotipo siempre es el resultado de una expresión genotípica.

Gen: Unidad básica de herencia de los seres vivos. Se puede definir como una región de ADN que controla una característica hereditaria, normalmente corresponde a una secuencia

Genotipo: Conjunto o parte de la constitución genética de un individuo. Conjunto de los genes existentes en cada uno de los núcleos celulares de los individuos pertenecientes a una determinada especie vegetal o animal.

Mutación: Alteración o cambio en la información genética (genotipo) de un ser vivo y que puede producir un cambio de características (fenotipo). Se presenta súbita y espontáneamente y que se puede transmitir o heredar a la descendencia.

Mutación autosómica dominante: Mutación en un cromosoma autosómico (no involucrado en la determinación del sexo) que se manifiesta fenotípicamente tanto en heterocigosis como en homocigosis.

Penetrancia: Proporción de individuos que presentan un genotipo causante de un rasgo distintivo o enfermedad y que expresan el fenotipo distintivo o patológico en una población. Cuando esta proporción es inferior al 100%, se considera que el genotipo patológico tiene una penetrancia *reducida* o *incompleta*.

Prevalencia: Proporción de individuos de una población que presentan el evento en un momento o periodo de tiempo determinado.

Proctocolectomía: Extirpación de todo el colon y el recto.

Proteína supresora de tumores: Proteína codificada por un gen supresor de tumores.

Gen supresor de tumores: Gen que codifica un producto que normalmente funciona suprimiendo la división celular. Las mutaciones en los genes supresores de tumores dan lugar a la activación de la división celular y a la formación del tumor.

Oncogen: Gen que es capaz de hacer que las células normales se conviertan en células cancerosas

Sigmoidoscopia: Visualización de la parte final del intestino mediante un dispositivo óptico especial.

Síndrome hereditario: Grupo de síntomas que se presentan juntos, asociados a un genotipo específico presente en la línea germinal y por consiguiente se transmite de padres a hijos.

I.S.B.N.: 978-84-96990-30-6



Precio: 6 €



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

www.msc.com