

Manual de asesoramiento genético en oncología

Coordinadora:

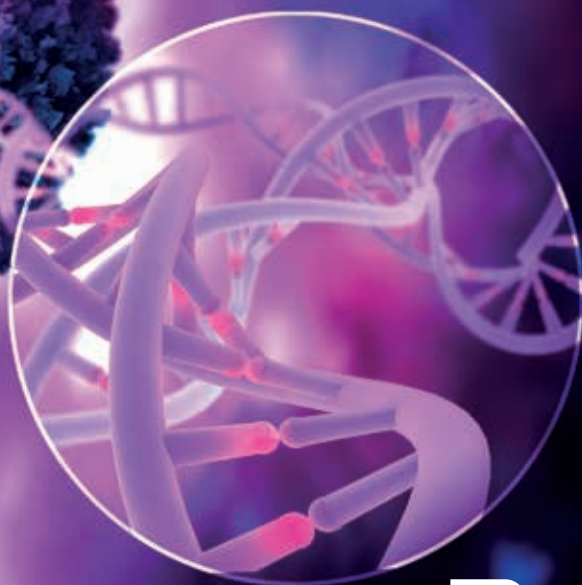
Rosa María Álvarez Gómez

Autoras:

Silvia Vidal Millán

Talia Wegman Ostrosky

Paulina María Núñez Martínez



SMeO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



PERMANYER MÉXICO

www.permanyer.com

Manual de Asesoramiento Genético en Oncología

Coordinadora:

Rosa María Álvarez Gómez

Médico especialista en Genética
Clínica de Cáncer Hereditario
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México

Autoras:

Silvia Vidal Millán

Médico especialista en Genética
Clínica de Cáncer Hereditario
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México

Paulina María Núñez Martínez

Médico especialista en Genética
Clínica de Cáncer Hereditario
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México

Talia Wegman Ostrosky

Médico especialista en Genética
Clínica de Cáncer Hereditario
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México



PERMANER MÉXICO
www.permanyer.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2017 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2017 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-9926-987-0

Ref.: 4001AX171

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Índice

Prólogo	V
<i>Capítulo 1</i>	
Presentación y objetivos del manual	1
<i>Capítulo 2</i>	
Introducción.....	3
<i>Capítulo 3</i>	
Genética en oncología	15
<i>Capítulo 4</i>	
Análisis moleculares	23
<i>Capítulo 5</i>	
Asesoramiento genético en oncología.....	33
<i>Capítulo 6</i>	
Pacientes con cáncer hereditario.....	41
<i>Anexo 1</i>	
Casos clínicos: Practicando con el ejemplo.....	47
<i>Anexo 2</i>	
Bibliografía recomendada en cáncer hereditario	55
<i>Anexo 3</i>	
Guía rápida	57



Prólogo



Desde su origen, hace más de 65 años, uno de los objetivos fundamentales de la Sociedad Mexicana de Oncología, de los múltiples que persigue, es la difusión del conocimiento.

A través de sus sesiones Académicas, Congreso Nacional e Internacional de Oncología y más recientemente, los nuevos congresos, como el de Prevención y Diagnóstico Oportuno (COPREDOC) y el Congreso de Genética en Cáncer, se cubren necesidades de información, tanto para los médicos de

primer contacto así como para los médicos especialistas, lo que coadyuva a una mejor atención oncológica en nuestro país, realizando nuestra correspondiente aportación, a la mejora de la salud de nuestros compatriotas.

Dentro de esta labor, es para nosotros un honor el poder presentar una obra que viene a cubrir una carencia en nuestro medio. En la actualidad es difícil hacer una afirmación con tanta seguridad, debido a que mucho de lo que se escribe, y la disponibilidad de información a través de los medios electrónicos de cualquier tipo, es muy abundante en las diferentes áreas del conocimiento humano. Sin

embargo la genética en cáncer es un campo para muchos, poco conocido, si no, ignorado en nuestro país.

Para la Sociedad Mexicana de Oncología es un gusto iniciar su fondo editorial con una obra fundamental, como lo es el Manual de Asesoramiento Genético en Oncología. Esta obra cubre una necesidad de información práctica y al alcance de los profesionales de la oncología. Su coordinadora, la Dra. Rosa María Álvarez Gómez, así como sus autoras, las Dras. Silvia Vidal Millán, Paulina María Núñez Martínez y Talía Wegman Ostrosky, renombradas genetistas, precursoras del estudio de la genética en cáncer en México, y sobre todo guías de generaciones de expertos en el área, pertenecen a la Clínica de Cáncer Hereditario del Instituto Nacional de Cancerología. Nos presentan una obra que muestra al oncólogo, y a todo aquél interesado en el campo, una actualización y un documento de consulta rápida que puede tenerse a la mano durante la práctica clínica diaria, con información precisa para cada concepto examinado. Se abarca desde los aspectos básicos de la genética en oncología; análisis moleculares, ¿cuáles pedir?, ¿qué hacer con el resultado?; el asesoramiento genético, con aspectos prácticos para su aplicación; la participación del equipo multidisciplinario, ¿cómo darle seguimiento a un paciente con cáncer hereditario?; ruptura de mitos que se han incrementado por lo mediático de la información que se tiene a través de los medios electrónicos. De manera puntual se abordan los síndromes genéticos más comunes, con los genes involucrados y las medidas de prevención pertinentes. Es totalmente aplicable a nuestro medio, fruto de la práctica directa con el paciente y con los problemas relacionados al manejo de un campo que a veces pareciera un tanto árido para muchos.

La mesa directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología, está segura que este manual será una herramienta útil que aporte valor a la actividad diaria de los oncólogos mexicanos y de Latinoamérica para la mejor atención de la gente por la que trabajamos: nuestros pacientes.

Dr. Samuel Rivera Rivera

Presidente

Sociedad Mexicana de Oncología

Presentación y objetivos del manual

«While there are several chronic diseases more destructive to life than cancer, none is more feared»

Charles Mayo

Mayo CH, Hendricks WA. Carcinoma of the Right Segment of the Colon. Ann Surg. 1926;83(3):357-63.

1

Ha pasado casi un siglo desde que el Dr. Charles Mayo, cofundador de la prestigiosa Clínica Mayo, resaltara la concepción del cáncer como una enfermedad crónica. A pesar del tiempo, continúa vigente el gran temor que despierta el cáncer en el ser humano. Lo anterior con la consideración de la existencia de nuevos tratamientos y mayores tasas de supervivencia en los pacientes oncológicos.

Cuando la dimensión de su percepción incluye la posibilidad de involucrar al núcleo de la sociedad, esta cobra un importante peso en el proceso de atención clínica, así como en la relación médico-paciente.

El presente manual tiene como propósito fundamental servir como una herramienta de consulta para todos los profesionales de la salud en el área de la oncología. Actualmente se reconoce que la visión multidisciplinaria y personalizada, constituye la mejor óptica de la atención del paciente con cáncer. La genética y en particular el abordaje y asesoramiento genéticos del paciente oncológico forman parte de este enfoque global e integral, por lo que disponer de un texto de lenguaje sencillo y con información práctica implica dar respuestas breves y concisas a aquellos interesados en brindar una información veraz y oportuna a sus pacientes.

Introducción

CONCEPTOS GENERALES DE CÁNCER Y ONCOLOGÍA

Antes de entrar en el tema del asesoramiento genético en cáncer, resulta importante aclarar algunos términos y conceptos que ayuden a que este manual sea más práctico para el lector. Empezaremos con aspectos generales del cáncer, su clasificación según su etiología y algunos términos relevantes en genética.

El cáncer es la primera causa de mortalidad en los países desarrollados y la segunda en los países en vías de desarrollo. Tan sólo en el año 2012, su incidencia fue de 14.1 millones de nuevos casos y hubo 8.2 millones de muertes atribuibles a esta enfermedad a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que entre 2007 y 2030 aumente un 45% la mortalidad por cáncer a nivel mundial, pues estima que pasará de 7.9 a 11.5 millones de defunciones por año.

Tomando en cuenta que aproximadamente el 10% de todos los casos de cáncer son de etiología hereditaria, en 2012 hubo 1.4 millones de pacientes con síndrome de cáncer hereditario, y, por lo tanto, existen millones de familiares asintomáticos con un alto riesgo de desarrollar cáncer en los que se pueden aplicar medidas de reducción de riesgos y de diagnóstico oportuno.

¿Cómo se genera el cáncer?

Los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo y progresión de los tumores malignos se asocian al desbalance de la

expresión de las proteínas que controlan el ciclo celular, la proliferación, la motilidad, la neoformación vascular y el reconocimiento del sistema inmune. Pueden existir alteraciones y mutaciones en cada una de estas vías que en conjunto o de forma independiente pueden dar lugar a la pérdida de la regulación del ciclo celular, la angiogénesis, la proliferación y/o el favorecimiento de la invasión y la metástasis.

Fenotipo mutador: mutación de 3-5 genes que permite la acumulación acelerada de otras mutaciones.

Existen varias teorías que explican el proceso de carcinogénesis; una de las más aceptadas es la del fenotipo mutador de Loeb, que se basa principalmente en la idea de que las mutaciones de 3-5 genes permiten la acumulación acelerada de otras mutaciones, principalmente en genes involucrados en la replicación, recombinación y reparación del ADN, así como en la segregación cromosómica y la mitosis. Las fallas en estos genes que salvaguardan la información y el buen funcionamiento del ADN son las que en parte propician la acumulación de mutaciones.

Una vez que se inicia el proceso de carcinogénesis, el tumor adquiere características distintivas que permiten su supervivencia y que, hasta el momento, son las 10 siguientes: mantenimiento de las señales proliferativas, evasión de las señales supresoras del crecimiento, disregulación de la energía celular, evitar la destrucción inmune, capacidad de replicación inmortal, resistencia a la muerte celular, inflamación promovida por el tumor, angiogénesis, invasión y metástasis, inestabilidad del genoma y mutación (Fig. 1).

4

¿Qué diferencia hay entre el cáncer esporádico, el familiar y el hereditario?

El cáncer, por su etiología, se puede dividir en tres grandes grupos (Tabla 1, Fig. 2):

- Multifactorial o esporádico: representa el 70-80% de todos los casos de cáncer. Como su nombre indica, son múltiples factores de riesgo los que determinan que se presente la enfermedad, cada uno con un peso atribuible bajo; por ejemplo, la edad, el tabaquismo, las hormonas, la contaminación, el sedentarismo, la dieta y la interacción de variantes génicas con baja penetrancia.
- Familiar: se trata de aquellas familias donde se observa que existen más de dos individuos con cáncer, pero en las que no se puede identificar un patrón de herencia mendeliano. Algunas

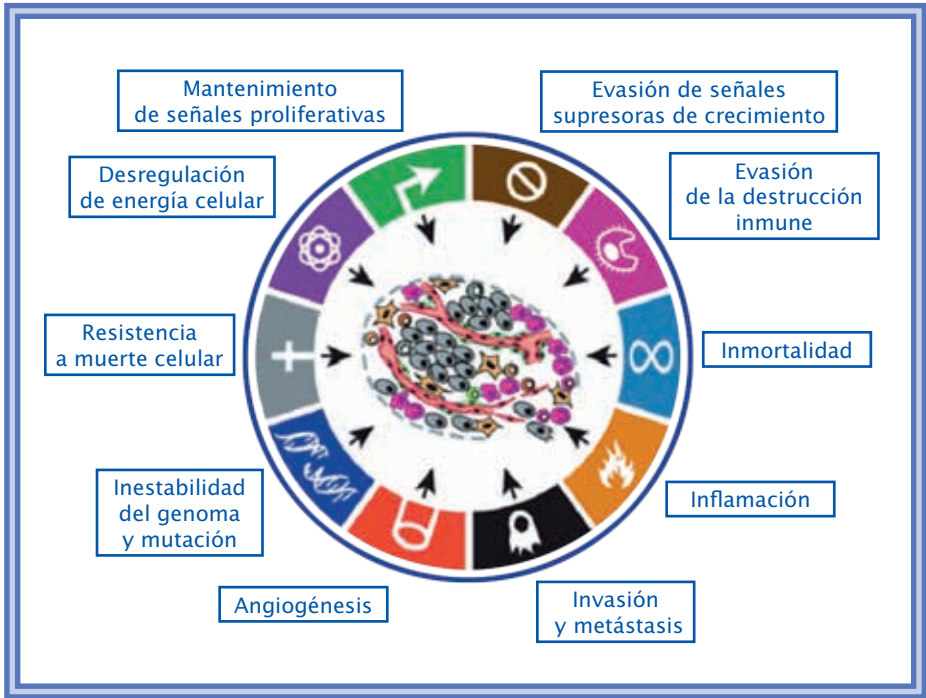


Figura 1. Capacidades distintivas de las células cancerígenas (adaptado de Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144[5]:646-74).

Tabla 1. Características de los cánceres esporádico, familiar y hereditario			
	Esporádico	Familiar	Hereditario
Frecuencia	70%	20%	10%
Aumento en el riesgo para otros familiares	De acuerdo al riesgo poblacional para cada neoplasia	10%	50%
Medidas de prevención para familiares	Igual que la población general	Igual que la población general o seguimiento	Sí
Variantes genéticas	Polimorfismos	Polimorfismos o mutaciones de baja penetrancia	Mutación patogénica
Riesgo de segunda neoplasia	Igual que la población general	Igual que la población general	Sí
Estudio molecular	No	No	Sí

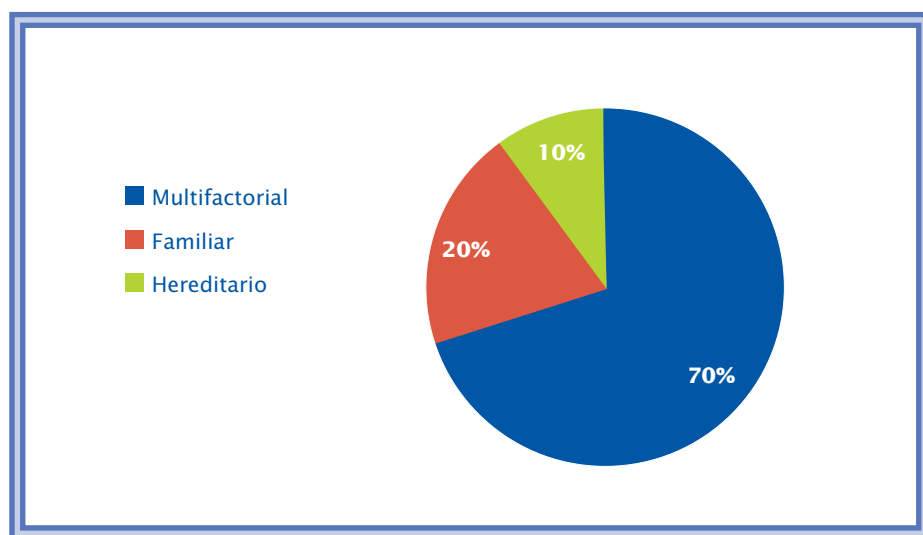


Figura 2. Etiología del cáncer.

características de este grupo son las siguientes: generalmente la edad de presentación es la esperada para el promedio poblacional y pueden presentar tumores malignos con una etiología ambiental francamente conocida, como en el caso del cáncer cervicouterino y su relación con el virus del papiloma humano o del cáncer de pulmón en un paciente que es fumador crónico. Esta agregación familiar se puede explicar de varias formas; en primer lugar, porque las familias comparten variantes génicas de bajo riesgo junto con un ambiente en común, pero además se debe considerar que, por estadística, no es raro encontrar en una familia, en especial cuando es extensa, a más de un individuo afectado; por ejemplo, si tomamos en cuenta que el riesgo de cáncer de mama es de un caso por cada 12 mujeres, en una familia con 26 mujeres se pueden presentar dos casos de cáncer de mama sin que esto signifique que se trata de un patrón hereditario.

- Hereditario: se trata de aquellas familias donde se observa un patrón de herencia mendeliano, generalmente autosómico dominante, a causa de una mutación germinal de alta penetrancia. En la tabla 2 se presentan las características para sospechar este tipo de síndromes. Generalmente representan el 5-10% de todos los casos de cáncer, aunque en algunas enfermedades, como en el caso del cáncer de ovario, pueden llegar a ser del 20% (Fig. 3). Estos pacientes se categorizan como de alto riesgo y pueden desarrollar segundos o terceros tumores primarios. Ya que con

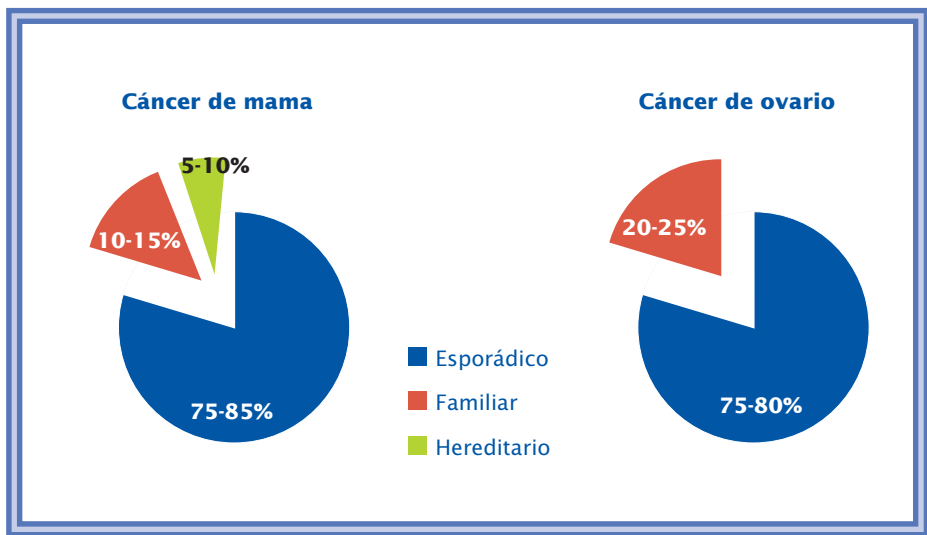


Figura 3. Proporción del cáncer de mama y del de ovario (*adaptado: Cancer Treatment Reviews 2015;41:1-8; Surgical Pathology 2016;9:189-99*).

Tabla 2. En quién sospechar un síndrome de cáncer hereditario

Diagnóstico de cáncer en edad temprana
Dos o más tumores primarios en un mismo individuo
Tumores bilaterales (en órganos pares), multifocales o multicéntricos
Dos o más familiares con cáncer (mismo tumor) o con diferentes tumores relacionados con un síndrome de cáncer hereditario
Tumores poco frecuentes (cáncer de mama en los varones, cáncer medular de tiroides)
Grupos étnicos con mayor riesgo (judíos asquenácies)
Diagnóstico histológico (cáncer de mama triple negativo o carcinoma seroso papilar de alto grado en el ovario)

los familiares de primer grado se comparte el 50% de la información genética, si se encuentra una mutación, éstos también compartirán el riesgo elevado de desarrollar cáncer. Es importante aclarar que el cáncer no se hereda, lo que se hereda es la mutación y, por lo tanto, la predisposición para el desarrollo de esta enfermedad. Para estratificar el riesgo y conocer en qué sitios se puede desarrollar el cáncer, es necesario hacer un diagnóstico adecuado, de preferencia acompañado con un estudio molecular.

¿Cuándo hay que derivar al oncogenetista?

La correcta clasificación de las familias es esencial para poder dar asesoramiento genético y decidir si cumplen criterios para la realización de algún estudio molecular, así como para el seguimiento y, en algunos casos, para el tratamiento.

Existen nueve criterios para enviar a la consulta del Servicio de Genética a un paciente oncológico.

- Presentación a edades más tempranas de lo esperado para el promedio de presentación del cáncer. Éste es un factor que frecuentemente se ha asociado a la presencia de mutaciones germinales aun en ausencia de antecedentes familiares. La edad temprana se establece en diferentes rangos para cada neoplasia.

Ejemplos:

- Paciente de 35 años con cáncer de mama.
- Paciente de 50 años con cáncer de próstata.
- Presentación del mismo tipo de cáncer en la misma rama familiar de la genealogía; estos cánceres no necesariamente tienen que ser del mismo tipo histológico o comportamiento biológico.

Ejemplo:

- Paciente con melanoma lentiginoso acral y hermano y madre con melanoma de extensión superficial.
- Presentación de varios tumores malignos conocidos de un síndrome particular en una rama de la familia. Cabe aclarar que la edad de presentación y el tipo histológico son muy importantes para integrar los síndromes. Ejemplos:
 - Paciente de 36 años con cáncer de endometrio tipo endometroide; su hermano, de 38 años, tiene un adenocarcinoma de colon y su padre y una tía paterna murieron a los 45 y 50 años, respectivamente, por cáncer de colon. Esta familia tiene síndrome de Lynch.
 - Paciente con cáncer de ovario a los 39 años; dos tías maternas murieron por cáncer de mama y el abuelo materno, por cáncer de próstata a los 50 años. Esta familia tiene mutación en *BRCA2*.
- Etnicidad: ciertas poblaciones presentan una alta incidencia de algunos síndromes de cáncer hereditario. Ejemplo:
 - El síndrome de Li-Fraumeni en la población brasileña o el de cáncer de mama/ovario hereditario en la población judía asquenazi.
- Presentación rara o inusual. Ejemplos:
 - Cáncer de mama en un varón.
 - Cáncer medular de tiroides.

- Patología: ciertos diagnósticos histológicos son suficientes para la sospecha de un cáncer hereditario. Ejemplos:
 - Cáncer seroso papilar de ovario o fenotipo triple negativo en cáncer de mama asociados a mutaciones germinales en los genes *BRCA*.
 - El cáncer de mama con una histología de angiosarcoma podría ser parte del síndrome de Li-Fraumeni.
- Presencia de múltiples lesiones benignas o múltiples tumores primarios. Todo paciente con dos tumores primarios sincrónicos o metacrónicos debe ser evaluado por un genetista, pero también la presencia de múltiples lesiones benignas puede ser una indicación para el envío. Ejemplos:
 - Presencia de más de 100 pólipos en el colon en caso de mutaciones germinales en *APC*.
 - Múltiples nevos en el melanoma hereditario.
- Presencia de síndromes genéticos o dismorfias. Este criterio se refiere a pacientes con síndromes genéticos claramente conocidos, como pacientes con síndrome de Down o dismorfias que puedan hacer sospechar de otros síndromes. Ejemplo:
 - Macrocefalia en un paciente con cáncer de endometrio; en este caso se sospecha síndrome de Cowden, un síndrome genético multisistémico en el que se desarrollan múltiples hamartomas, macrocefalia y riesgo incrementado para cáncer de tiroides, de mama y de endometrio.
- Dudas del paciente sobre herencia y cáncer. Es frecuente que los pacientes con cáncer tengan dudas sobre la posibilidad de que sus hijos, hermanos u otros familiares estén en riesgo de desarrollar cáncer, por lo que estos pacientes, sin importar su estado clínico, deben ser derivados a la consulta de genética, donde se evaluarán sus riesgos o los riesgos para su familia. También puede ser que un paciente tenga miedo de desarrollar cáncer debido a sus antecedentes familiares; en este caso también está indicado que un oncogenetista evalúe al paciente para saber si realmente tiene un riesgo incrementado (Tabla 2).

Si todos los tumores tienen mutaciones, ¿cuál es la diferencia entre las mutaciones de los tumores esporádicos y las de los síndromes hereditarios?

Antes de poder entender estas diferencias, debemos explicar algunos términos.

Una mutación es un cambio en la secuencia de ADN heredable por la siguiente generación de células, es decir, un cambio que permanece una vez que los mecanismos de reparación del ADN han actuado.

Mutación germinal: presente en todas las células del cuerpo.
Mutación somática: presente únicamente en las células del tumor.

Polimorfismo se define como un cambio en la secuencia de ADN que se encuentra presente en más del 1% de la población.

En medicina se utiliza el término *mutación* como aquella que produce enfermedad y *polimorfismo* como una variación que determina características de la población y generalmente no se asocia a enfermedad, pero en otras disciplinas tanto las mutaciones como los polimorfismos se consideran variantes génicas y el atributo de patogenicidad o benignidad depende del ambiente y la evolución. Para evitar confusiones en este manual utilizaremos el término *mutación* como usualmente se usa en medicina, es decir, relacionado con la enfermedad.

Por su origen, las mutaciones se pueden dividir en dos tipos:

- Mutación germinal: es aquella mutación originada en una célula germinal, es decir, el óvulo o el espermatozoide. Dado que la mutación se encuentra en células que darán origen a un individuo, estará presente en todas las células del nuevo individuo, incluidos los linfocitos, las neuronas, las células germinales, la piel, las glándulas, etc. Por esta razón, cuando se quiere estudiar una mutación germinal, se puede utilizar cualquier tejido del cuerpo, aunque generalmente se emplea sangre o saliva, por tratarse de un procedimiento poco invasivo (Fig. 4).
- Mutación somática: es aquella mutación que adquiere el tejido tumoral y que generalmente le proporciona una ventaja selectiva que le permite sobrevivir al tumor, por lo que para estudiarla sólo se puede utilizar tejido tumoral; debido a que estas mutaciones sólo están delimitadas a un tejido, no se heredan (Fig. 5).

GLOSARIO

En el presente texto se hace referencia a terminología genética que se define a continuación:

- ADN (sigla de ácido desoxirribonucleico): molécula que codifica los genes responsables de la estructura y función de un organismo, y posibilita la transmisión genética de una generación a la siguiente. El ADN está formado por bases nitrogenadas, fosfatos y un azúcar desoxirribosa.

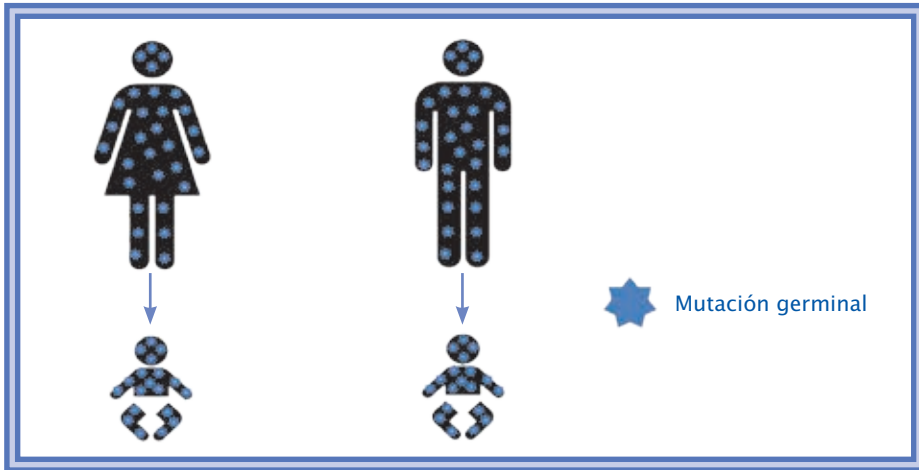


Figura 4. Las mutaciones germinales se encuentran en todas las células del cuerpo y pueden ser heredadas por la siguiente generación.

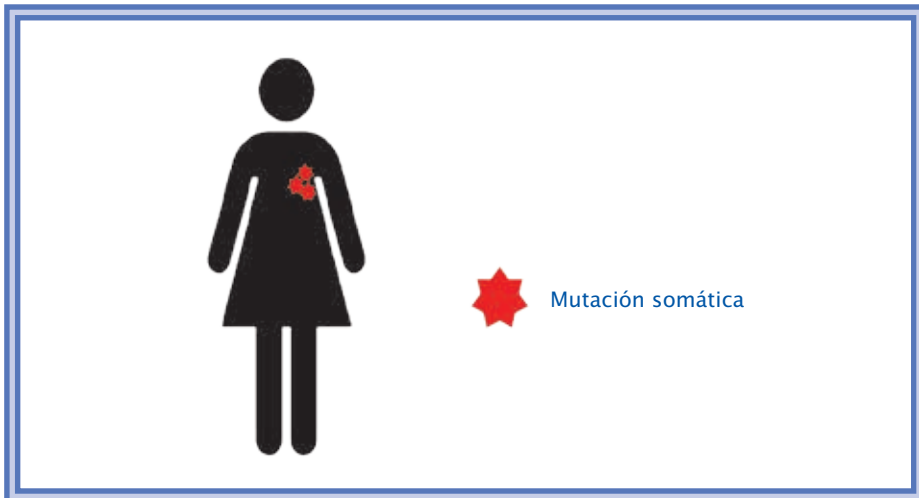


Figura 5. Las mutaciones somáticas únicamente se encuentran en las células tumorales y no son heredables.

- Alelo: cada uno de los genes del par que ocupa el mismo lugar en cromosomas homólogos, por lo que cada individuo tiene un par de alelos para cada gen, uno de origen paterno y otro de origen materno.
- ARN (sigla de ácido ribonucleico): molécula sintetizada a partir del ADN; contiene el azúcar ribosa. Hay tres tipos de ARN: ARN mensajero (ARNm), ARN de transferencia y ARN ribosomal.

- Asesoramiento genético: proceso dinámico respecto a un individuo o familia que incluye la evaluación para confirmar, diagnosticar o excluir una condición genética, un síndrome de malformación o un defecto aislado de nacimiento; la discusión del historial familiar de la herencia, la identificación de los asuntos que pueden manejar; el cálculo y la comunicación de los riesgos genéticos; y proveer o hacer referencia al apoyo psicológico.
- Autosómico: se refiere a los cromosomas 1 a 22, es decir, cualquier cromosoma que no sean los sexuales X o Y.
- Autosómico dominante: es un patrón de herencia en que la presencia de una copia mutada, es decir, de un heterocigoto, hace que surja una enfermedad. Los familiares de primer grado de un individuo afectado tendrán el 50% de posibilidades de heredar la mutación de riesgo. La mayor parte de síndromes de cáncer hereditario tienen este tipo de patrón. La enfermedad no salta generaciones, aunque, por el fenómeno de penetrancia incompleta, anticipación o expresividad variable, se puede dar el caso de que una persona con mutación no desarrolle cáncer pero sí herede la mutación.
- Autosómico recesivo: es un patrón de herencia que requiere la presencia de dos copias de una mutación de un gen en un *locus* determinado para que se exprese el fenotipo.
- Congénito: presente desde el nacimiento o cerca de éste.
- Cromosoma: estructura física que consiste en una molécula de ADN condensada y mantenida por proteínas llamadas cromatina.
- Deleción: ausencia de un segmento de ADN; puede ser tan pequeño como una base o tan grande como un segmento completo de un cromosoma.
- Diploide: número normal de cromosomas de una célula somática; en los seres humanos, se trata de 46 cromosomas (22 pares de autosomas y 2 cromosomas sexuales).
- Fenotipo: características físicas o bioquímicas observables de la expresión de un gen. Conjunto de rasgos clínicos de un individuo con un genotipo determinado.
- Gen: unidad básica de la herencia. Consiste en una secuencia de nucleótidos de ADN ordenada y ubicada en una posición lineal de un cromosoma. Un gen codifica una proteína específica o segmento de una proteína y constituye la unidad funcional para la transmisión de los caracteres hereditarios.
- Genoma: secuencia completa de ADN que contiene el código de toda la información genética y las proteínas en los cromosomas de un individuo o una especie.

- Genotipo: conjunto de los genes de un individuo u organismo. También se refiere a la composición específica de alelos heredada en un *locus*.
- Haploide: juego completo de cromosomas presente en las células germinales. En humanos, se trata de 23 cromosomas.
- Heterocigoto: individuo que tiene dos alelos diferentes en un *locus* determinado, uno en cada cromosoma de un par; generalmente un alelo es normal y el otro, anormal.
- Homocigoto: individuo que tiene dos alelos idénticos en un *locus* determinado, uno en cada cromosoma del par.
- Inestabilidad de microsatélites: cambio en el número de repeticiones de los microsatélites con base en el número heredado. La causa de la inestabilidad microsatélite puede ser un defecto en los mecanismos de reparación, en especial la vía de bases mal apareadas.
- Inserción: anomalía cromosómica en la que el material de un cromosoma se inserta en otro cromosoma no homólogo. Se trata de una mutación en la que se inserta un segmento de ADN de un gen en otro segmento de ADN, alterando potencialmente la secuencia codificadora.
- Marco de lectura: secuencia de ARNm que es traducido a una cadena de aminoácidos, tres bases al mismo tiempo; cada triplete codifica un solo aminoácido.
- Microsatélites: secuencias de ADN conformadas por repetidos entre 2-4 pares de bases. Generalmente se encuentran en regiones no codificantes. Son altamente polimórficas.
- Mutación de *novο*: alteración en un gen que se presenta por primera vez en un miembro de una familia, sin que existan antecedentes familiares ni portadores de la enfermedad.
- Mutación de sentido erróneo (*missence*): cambio de un par de bases de ADN que cambia un aminoácido por otro.
- Mutación puntual: sustituciones de nucleótidos que dan como resultado mutaciones de sentido erróneo, mutaciones sin sentido, deleciones e inserciones.
- Mutación sin sentido (*non-sence*): es un cambio en un par de bases de ADN. En vez de sustituir un aminoácido por otro, la secuencia de ADN señala prematuramente que la célula pare de construir proteínas (i. e., un codón de terminación). Este tipo de mutación es una proteína truncada que puede no funcionar correctamente o que no funciona en absoluto.
- Nucleótido: molécula compuesta por una base nitrogenada (adenina, guanina, timina o citosina en el ADN y adenina, guanina, uracil o citosina en el ARN), un grupo fosfato y un azúcar

(desoxirribosa en el ADN y ribosa en el ARN). El ADN y el ARN son polímeros de muchos nucleótidos.

- Par de bases: dos bases nitrogenadas (adenina y timina o guanina y citosina) unidas mediante enlaces débiles; dos cadenas de ADN unidas entre sí en forma de una doble hélice.
- Penetrancia: proporción de individuos que presentan una mutación causante de una enfermedad determinada y muestran síntomas clínicos de esa enfermedad. Se dice que una condición (generalmente heredada en forma autosómica dominante) tiene penetrancia si los síntomas clínicos están presentes en los individuos con la mutación que causa la enfermedad, y se dice que se tiene una penetrancia reducida o incompleta si los síntomas no están siempre presentes en las enfermedades en los individuos que tienen la mutación causante de la enfermedad.
- Relación genotipo/fenotipo: asociación entre la presencia de una determinada mutación o mutaciones y las resultantes de anormalidades.
- Variantes de significado clínico incierto (*Variants of Unknown Significance* [VUS]): son aquellas variables en que no existe evidencia de estudios básicos ni clínicos acerca de su consecuencia en la proteína, y las herramientas bioinformáticas tampoco pueden determinar su efecto. Estas son un reto para el clínico, ya que se debe tener experiencia en búsqueda de bases de datos. Las variantes génicas a su vez se clasifican en 5 categorías basados en el efecto sobre la proteína:
 - Afecta a la función.
 - Probablemente afecta a la función.
 - No se sabe si afecta a la función.
 - Probablemente no afecta a la función.
 - No afecta a la función.

Genética en oncología

LA CONSULTA DE GENÉTICA EN ONCOLOGÍA

«Conocer su historial familiar de salud puede salvar su vida. Es una de las formas más poderosas de personalizar su atención médica»

Francis Collins

15

El cáncer es una enfermedad multifactorial debida al efecto combinado de factores genéticos y ambientales; una pequeña proporción de éstos (5-10%) tiene carácter hereditario. Los cánceres hereditarios son la consecuencia de mutaciones germinales en genes bien definidos que incrementan la susceptibilidad de padecer cáncer; esta susceptibilidad se transmite de una generación a otra de la familia de acuerdo a distintos patrones de herencia, la mayoría de forma autosómica dominante. Es importante aclarar que se hereda la susceptibilidad a padecer cáncer, lo que no implica necesariamente el desarrollo de la enfermedad en todos los casos.

La identificación de familias con posible diagnóstico de cáncer hereditario es importante ya que sus miembros podrán beneficiarse de medidas eficaces no sólo en el diagnóstico temprano, sino también en la prevención de los tumores. En familias con cáncer hereditario es común observar varios casos de cáncer, habitualmente del mismo tipo; aparecen en una generación y en la siguiente; ocurren a edades tempranas comparadas con los casos esporádicos; formas bilaterales (en órganos pares); individuos que han tenido más de un tumor primario; individuos afectados del sexo menos reportado, o que además del

cáncer presentan defectos del desarrollo. Cuando un médico reconoce uno o varios de estos signos en una familia, debe derivarla a una Consulta de Genética.

Las enfermedades genéticas pueden recurrir en la familia, lo que conlleva nuevas responsabilidades para los profesionales de la salud. La atención a las familias con cáncer hereditario requiere de especialistas en Asesoramiento genético que realizarán las evaluaciones individuales del riesgo para cada miembro de la familia y las determinaciones genéticas oportunas.

Mediante el asesoramiento genético los pacientes con predisposición hereditaria al cáncer reciben información sobre lo siguiente:

- La probabilidad de presentar una neoplasia.
- La probabilidad de transmitir a su descendencia la predisposición al cáncer y la probabilidad que tiene ésta de desarrollar neoplasias.
- El pronóstico, las estrategias de cara a la detección precoz y el abordaje terapéutico más apropiado.

LA CITA DE PRIMERA VEZ

16

El paciente generalmente es referido por algún otro médico a la consulta de genética. En esta primera cita se realiza una historia clínica completa que incluye el árbol genealógico, donde se debe añadir el mayor número de familiares de los cuales se tenga conocimiento, ya sea afectados por algún tipo de cáncer o con alguna manifestación de enfermedad genética, ya que en algunos casos el cáncer es una manifestación fenotípica de algún síndrome genético conocido (por ejemplo, ataxia telangiectasia). En esta cita inicial se realiza una exploración física completa y se proporciona una plática general acerca de la etiología del cáncer, incluyendo por supuesto el papel de los genes en su origen.

La primera visita tiene mucho de detectivesca. Esta recolección de datos es fundamental, y en la consulta de genética se indaga hasta tres generaciones atrás. El paciente aporta información sobre su familia, sus antecedentes de cáncer, la edad a la que aparecieron o si estaban en la misma rama, materna o paterna. El equipo médico, a cambio, aborda con él las implicaciones de hacerse un análisis genético, las posibilidades clínicas en caso de que el resultado sea positivo para algún gen de riesgo, la mejor manera de diagnosticarlo lo antes posible si llega a aparecer, las consecuencias para los hijos, etc.

Como estrategias generales para la obtención de la información en la primera visita se tienen en cuenta los siguientes puntos:

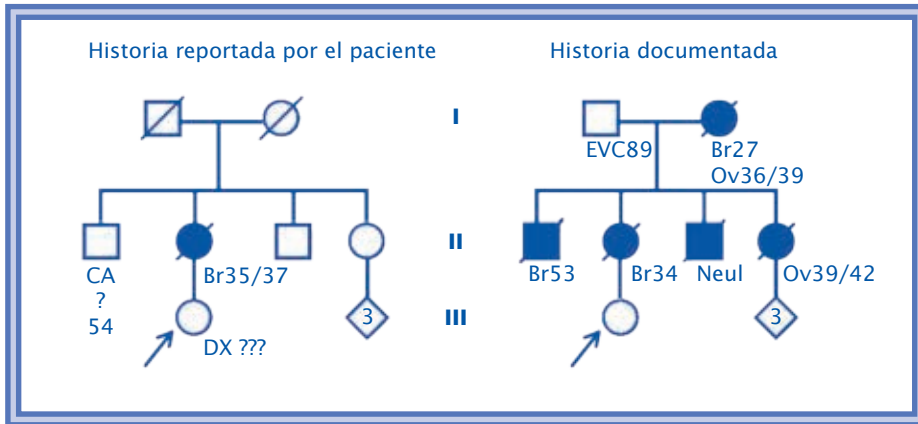


Figura 6. Ejemplo de confirmación diagnóstica. EVC: evento vascular cerebral; Br: cáncer de mama; Ov: cáncer de ovario; Neu: neumonía; Dx: diagnóstico. (adaptado de Vidal-Millán S. Cáncer de mama hereditario: identificación y elección de pacientes para estudio molecular de los genes BRCA. *Cancerología*. 2008;3:51-61).

- Confirmación del diagnóstico: siempre que sea posible, se debe obtener la confirmación diagnóstica del paciente índice y los familiares afectados, en forma de reporte de estudio patológico, nota médica, certificado de defunción u otro documento oficial que consigne el diagnóstico. En ocasiones esta tarea puede ser agotadora y consumir mucho tiempo; debemos ayudar al paciente con estrategias efectivas para la obtención de la información y enfocarnos en los diagnósticos que realmente serán útiles para la integración diagnóstica de nuestro paciente.

Ejemplo:

En la figura 6 se muestra como caso índice a una paciente de 30 años de edad que acude a la consulta de genética para conocer su riesgo de padecer cáncer de mama. En la primera cita, los antecedentes son poco claros e insuficientes para integrar un síndrome de cáncer hereditario, por lo que se dan algunas recomendaciones para una búsqueda detallada de los diagnósticos de los familiares afectados. En la segunda visita, la paciente acude con documentos probatorios que finalmente integran un síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario.

- Incluir hallazgos no malignos: existen ciertos síndromes de cáncer hereditario que no solamente presentan lesiones malignas, de ahí la importancia de conocer cada uno de éstos y, de acuerdo al diagnóstico del paciente índice, hacer intencionadamente el interrogatorio para conocer la presencia de lesiones benignas que le hayan sido retiradas al paciente con anterioridad o que estén presentes en otros miembros de la familia y que se

hayan pasado por alto por ser no malignas; por ejemplo, la macrocefalia (síndrome de Cowden), los quistes sebáceos (síndrome de Gardner), etc.

- Consignar también a los familiares no afectados: existen historias familiares que, aunque parezcan reducidas, son muy reveladoras para integrar un diagnóstico sindromático; sin embargo, siempre es importante consignar a los familiares no afectados; por ejemplo, en una familia con 12 hermanos y la presencia de dos mujeres con cáncer de mama diagnosticadas después de los 60 años sin ningún otro dato relacionado con una entidad sindromática, es muy probable que no se trate de una enfermedad hereditaria.
- Considerar la veracidad de la información: los pacientes tienden a recordar mejor los diagnósticos de sus familiares más cercanos (de primer grado) y raramente los de los de segundo grado y menos aún los de los familiares más lejanos. También es más factible que recuerden los diagnósticos más comunes, como cáncer de mama, de próstata, de colon, de tiroides, etc. Para algunos pacientes es fácil confundir el diagnóstico de cáncer que pueda presentarse en el abdomen o la pelvis; por ejemplo, para la mayoría los tumores uterinos se catalogan como cáncer cervicouterino o los tumores abdominales, como cáncer de estómago, lo cual puede cambiar una vez que se solicitan los documentos probatorios de los diagnósticos.
- Utilizar la nomenclatura internacional estándar para la construcción de la genealogía: la realización de un árbol genealógico es una tarea exclusiva del genetista, y es posible que cada centro utilice su propio sistema para denotar los diferentes tipos de cáncer en los pacientes. Es importante consignar de forma diferente aquéllos que ya han sido confirmados de aquéllos que sólo son una «sospecha». Actualmente existen programas computacionales que facilitan la tarea y, además, están actualizados con respecto a la nomenclatura internacional utilizada.
- Revisar la información con el paciente: una vez concluido el interrogatorio de los antecedentes personales y familiares, es conveniente hacer un repaso de esta información con el paciente, ya que probablemente recuerde algún otro dato importante o estos equivocados al haber consignado alguno de los diagnósticos.

Puntos para recordar:

- Siempre que sea posible, se debe confirmar el diagnóstico del paciente índice y los familiares afectados.
- En la genealogía se deben incluir hallazgos tanto benignos como malignos, recordando que pueden formar parte de la misma entidad.

- Hay que incluir también a familiares no afectados, con la finalidad de conocer la extensión de la familia y discernir si se trata de una enfermedad esporádica, familiar o hereditaria.
- Los pacientes recuerdan mayormente los diagnósticos comunes (cáncer de mama, de ovario, etc.) y de los familiares más cercanos.
- Se debe utilizar la nomenclatura internacional para la realización del árbol genealógico.
- Una vez terminada la genealogía, es necesario revisarla de nuevo con el paciente.

La genealogía y su importancia en el abordaje oncológico: árbol genealógico

El árbol genealógico es la representación gráfica de la historia familiar del paciente y constituye además la parte central de la consulta de genética, ya que puede orientar el diagnóstico del paciente y demostrar si se está ante un síndrome de cáncer hereditario (Fig. 7).

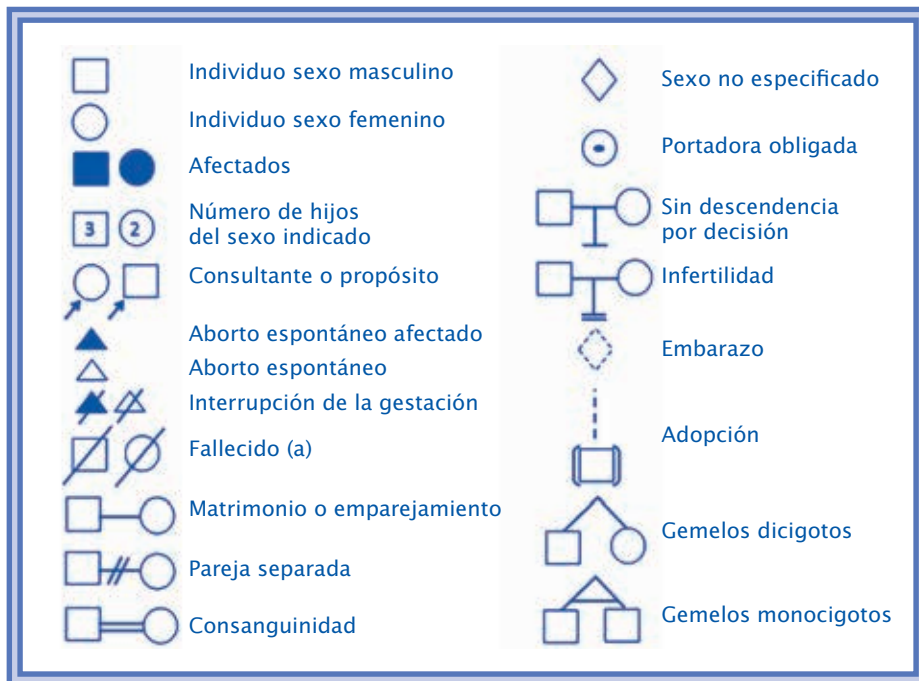


Figura 7. Simbología utilizada en la construcción del árbol genealógico (cortesía de la Dra. Paulina M. Núñez Martínez, Clínica de Cáncer Hereditario).

La historia clínica

El genetista cuenta con tres grandes grupos de métodos diagnósticos: el interrogatorio, el examen físico y los estudios complementarios.

El interrogatorio, o anamnesis, debe ser exhaustivo, ya que, además del valor diagnóstico, puede tener un valor predictivo; razón de su gran importancia.

Exploración física del paciente oncológico en genética

Independientemente del diagnóstico del paciente que se presente a la consulta de genética, se debe realizar una exploración física completa y detallada, sin olvidar que la formación básica del genetista es la dismorfología, particularmente en pacientes con sospecha de cáncer hereditario. La exploración física se enfoca en la búsqueda de actividad tumoral, segundos primarios, anomalías congénitas, hallazgos dermatológicos o en la búsqueda intencionada de lesiones compatibles con el diagnóstico de sospecha (ejemplos: manchas hipercrómicas en la mucosa oral, las palmas de las manos y las plantas de los pies en pacientes con diagnóstico de Peutz-Jeghers). La recolección de toda esta información impactará en el diagnóstico, asesoramiento y posibles pruebas moleculares que se puedan ofrecer al paciente.

Caso clínico:

Paciente masculino de 20 años de edad que se presenta a la consulta con diagnóstico de adenocarcinoma de colon transverso y presencia de pólipos hamartomatosos, y antecedente de madre con el mismo diagnóstico. En la exploración física se buscan intencionadamente lesiones hipercrómicas en la mucosa oral, las manos y los pies. El diagnóstico final es de síndrome de Peutz-Jeghers (Fig. 8).

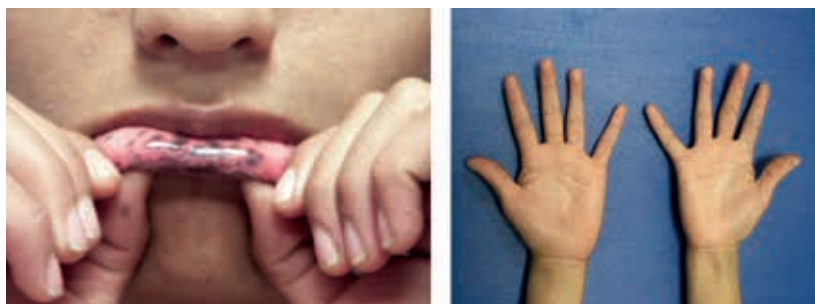


Figura 8. Datos clínicos del síndrome de Peutz-Jeghers (cortesía de la Dra. Silvia Vidal Millán, Clínica de Cáncer Hereditario [INCAN]).

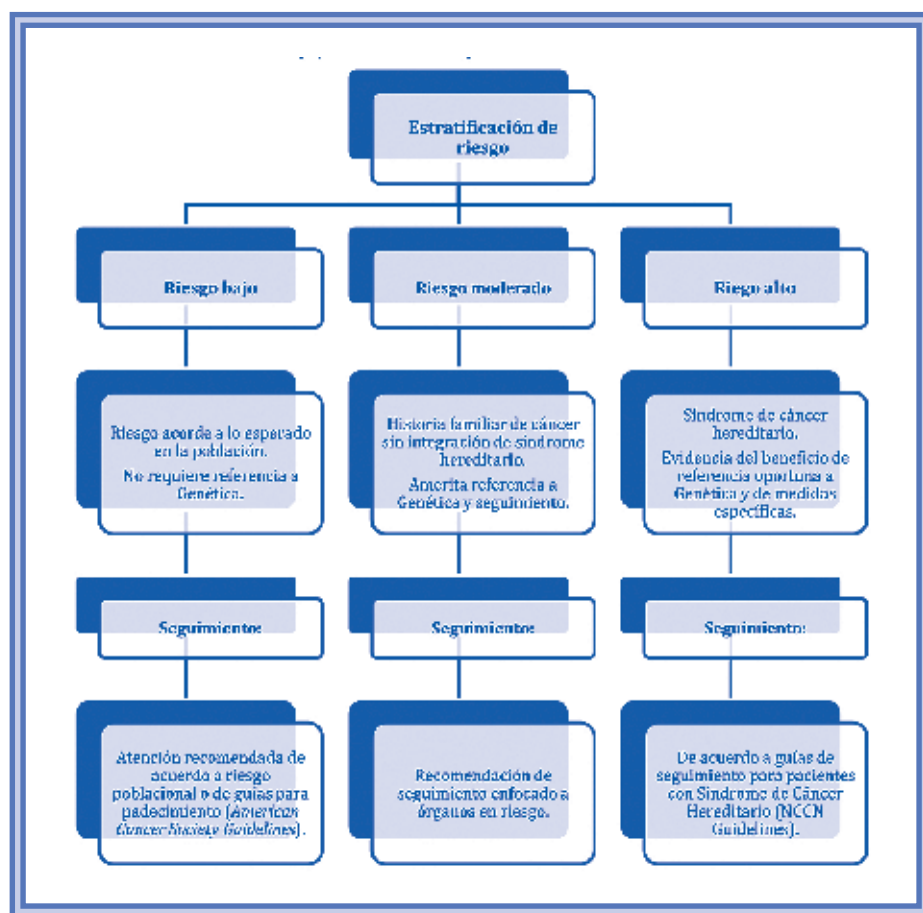


Figura 9. Estratificación de riesgo y su utilidad en el seguimiento.

ESTRATIFICANDO EL RIESGO PARA PADECER CÁNCER: UN ENFOQUE GENÉTICO

Este es uno de los puntos más complicados del asesoramiento; es un evento dinámico y puede cambiar a través del tiempo, conforme avance la edad de los pacientes o aparezcan nuevos diagnósticos (Fig. 9).

ASESORAMIENTO GENÉTICO PREPRUEBA

Habitualmente el consejo y/o asesoramiento genético se llevan a cabo en la última parte de la consulta, con las características que a continuación se detallan.

En oncología, el asesoramiento genético muchas veces se ha confundido con la consulta que tiene el paciente con el genetista para que le brinde el resultado «de un estudio», donde se determina si el cáncer es «genético». Sin embargo, el asesoramiento genético es un proceso que lleva implícito un diálogo entre el paciente y el médico. No sólo se transmitirá información para su educación, sino que también se escuchará qué tiene que decir el paciente, es decir, que éste expresará cómo cambia el asesoramiento genético la concepción de su enfermedad.

De forma práctica, el asesoramiento genético es la manera de brindar información que sea útil para la toma de decisiones.

Se define el **asesoramiento genético** como el «proceso mediante el cual se brinda la información y atención de soporte para que un individuo entienda y se adapte a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de la contribución genética de una enfermedad en particular».

The Genetic Counseling Definicion Task Force of the National Society of Genetic Counselors (NSGC), 2006.

Por tanto, el asesoramiento genético conlleva:

- La integración de la historia familiar (genealogía) y médica del paciente, para identificar la etiología de la enfermedad y la posibilidad presentar segundos primarios.
- La educación acerca de mecanismos de herencia, estudios moleculares, manejo, prevención, recursos de apoyo e investigación.
- La promoción de decisiones informadas y adaptación al riesgo o condición.

Al finalizar la primera consulta de genética, el paciente recibirá del oncogenetista el asesoramiento genético en relación con su estratificación de riesgo y, si es pertinente, el asesoramiento genético previo a la realización del estudio molecular que se recomienda. En este sentido, se explican ampliamente las ventajas, limitaciones y potenciales beneficios para el resto de la familia del estudio molecular. Así mismo, se discuten las implicaciones de los posibles resultados. Es importante que el paciente conozca que la decisión de realizar la prueba molecular es autónoma y confidencial, y que puede tomarse el tiempo necesario para decidirse.

Análisis moleculares

LA ERA MOLECULAR EN EL CÁNCER HEREDITARIO

¿A quién se realizan los estudios moleculares para cáncer hereditario?

23

La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda que el asesoramiento genético y la prueba molecular sean ofrecidos cuando:

- Un individuo tenga una historia personal o familiar que sugiera una condición genética.
- La prueba pueda ser interpretada adecuadamente.
- El resultado de la prueba ayude al diagnóstico o influya en el manejo médico o quirúrgico del paciente o los miembros de la familia con riesgo de padecer la enfermedad.

El diagnóstico genético en cáncer hereditario se lleva a cabo principalmente mediante el análisis de genes, que permite la determinación etiológica y la predicción del riesgo en los familiares asintomáticos.

También recomienda que la prueba genética se haga únicamente cuando el paciente pueda recibir asesoramiento antes y después de ésta, lo cual debe incluir los riesgos y beneficios de la detección temprana del cáncer y las modalidades de prevención.

El asesoramiento genético se ofrece en una serie de entrevistas con el paciente afectado o con los familiares que pueden estar en riesgo de desarrollar cáncer.

Posterior a brindar el asesoramiento genético a los pacientes, se proporcionará información de la sospecha diagnóstica y de la mejor estrategia para corroborarla.

Esta estrategia recae principalmente en los estudios moleculares, que son los análisis de los genes descritos como causa del cáncer hereditario (Fig. 10).

El objetivo principal al realizar un estudio molecular recae en la confirmación de una mutación patogénica como causa de un síndrome de cáncer hereditario, dejando de lado el asesoramiento genético empírico y permitiendo la personalización del riesgo individual/familiar.

Existe una amplia disponibilidad comercial de estudios moleculares para cáncer hereditario. Actualmente, en otras latitudes las políticas de salud permiten que una persona que desee conocer su riesgo envíe una muestra de saliva desde una farmacia o supermercado y reciba un reporte con la información del análisis de uno o varios genes en su domicilio.

¿Cuál es la utilidad de esta accesibilidad?

Todo recae en la información que es útil para la toma de decisiones. Lo anterior es motivo de un constante debate.

Por ejemplo, en EE.UU. no es infrecuente que una persona se enfrente a información que no esperaba o deseaba recibir.

Caso clínico:

Un hombre de 53 años clínicamente sano se realiza un estudio molecular por antecedentes familiares de cáncer de colon y recibe como resultado la identificación de mutaciones en genes relacionados con el riesgo para cáncer de mama y tiroides.

En este escenario, ¿conviene llevar un seguimiento médico exhaustivo para cáncer de mama y tiroides? Si el individuo es un hombre, ¿cuál es su riesgo para el cáncer de mama? ¿Y para el cáncer de colon? No hay evidencia en el estudio de un componente hereditario para el cáncer de colon, que es su principal inquietud por los antecedentes familiares.

Finalmente el hombre decide no hacer ninguna acción consecuencia de los resultados y demanda a la empresa que ha ofrecido el estudio por los gastos/preocupación asociados.

Estos dilemas se resuelven de forma lineal en el marco de un paciente que acude a una consulta de genética y vive el proceso de asesoramiento genético. Un individuo con las características del ejemplo no se ve confrontado con situaciones no previstas. Durante su primera consulta de genética conoce la probabilidad de que sus antecedentes familiares estén relacionados con el cáncer hereditario y cuál sería la mejor estrategia al solicitar un estudio molecular, de acuerdo

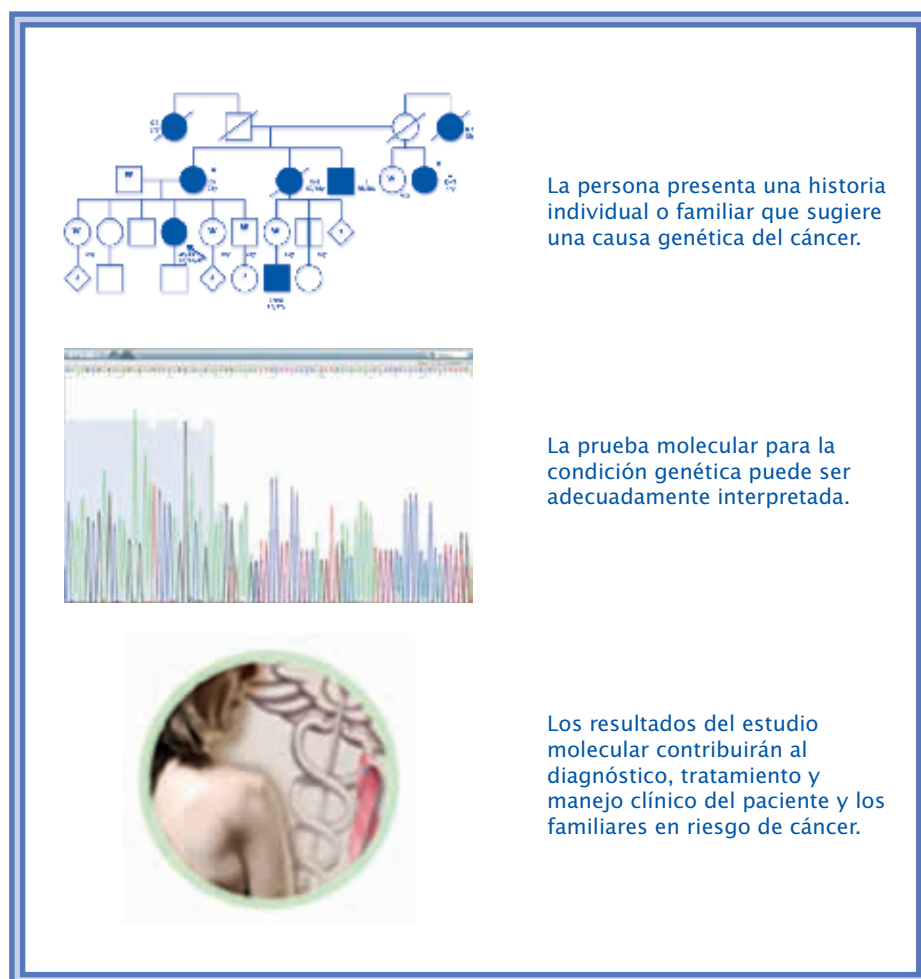


Figura 10. Cuando recomienda la Sociedad Americana de Oncología Clínica (2012) que se ofrezcan los estudios moleculares.

a su indicación (Fig. 10), con la expectativa del riesgo que quiere conocer y del cual quiere responsabilizarse en su salud.

En el presente manual recomendamos la utilización de los estudios comprendidos en el grupo 1 (Fig. 11), donde se encuentran los síndromes de cáncer hereditario más reconocidos que cuentan con criterios diagnósticos específicos para su sospecha.

Algunos ejemplos de este grupo son los estudios moleculares para el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, el síndrome de Lynch, el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Von Hippel-Lindau y la neoplasia endocrina múltiple 2A (Tabla 3), por mencionar algunos de presentación frecuente.

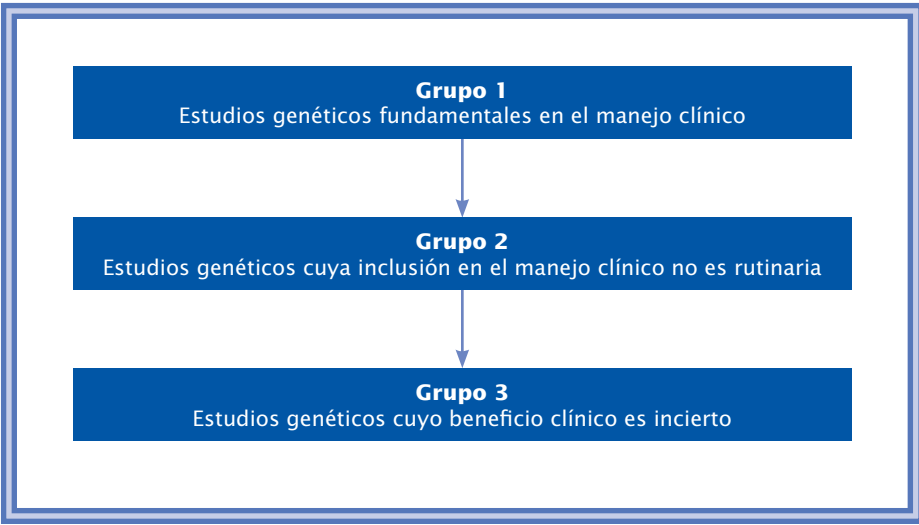


Figura 11. Los estudios moleculares en el cáncer hereditario pueden clasificarse en tres grupos.

Otras entidades clínicas, como la neurofibromatosis tipo 1 (manchas café con leche; neurofibromas; efélides axilares e inguinales; nódulos de Lisch), el diagnóstico molecular es útil, en el contexto por ejemplo, de ofrecer la extensión del estudio molecular a familiares en riesgo a una edad temprana, donde no hay manifestaciones clínicas evidentes. Sin

Tabla 3. Estudios moleculares para síndromes de cáncer hereditario				
Síndrome de cáncer hereditario	Riesgo de cáncer (%)	Disponibilidad	Sensibilidad del estudio (%)	Costo promedio (dólares)
Estudios moleculares como parte del manejo clínico				
– Síndrome de cáncer de mama-ovario	≤85	Sí	60-100	2,000
– Neoplasia endocrina múltiple 2	70	Sí	80-95	300
– Von Hippel-Lindau	60	Sí	40-100	400
Estudios moleculares con beneficio clínico demostrado, sin uso estándar				
– Ataxia-telangiectasia	40	No	66	4,500
– Neurofibromatosis	10-20	Sí	60-97	N/A
Estudios moleculares con beneficio clínico incierto				
– Melanoma familiar	> 90	Sí	100	1,000
– Síndrome de Peutz-Jeghers	50	Sí	70	2,500

embargo, su uso no es rutinario, al tratarse de un diagnóstico eminentemente clínico (Tabla 3).

En otros síndromes, la gran variabilidad de genes asociados; de mecanismos mutacionales implicados en la etiología (diversos tipos de mutaciones, que implican diversas técnicas de laboratorio); o, la falta de un estándar de oro en las técnicas de análisis, implican que se considere al diagnóstico molecular como con un beneficio clínico incierto (Tabla 3).

Selección de la persona idónea para el estudio molecular en cáncer hereditario

No es infrecuente que quien acude a la consulta de oncología sea una persona sana que desee conocer su riesgo para padecer cáncer. En buena medida, la motivación de esta persona está supeditada a la existencia de antecedentes familiares oncológicos.

¿Por qué una persona con esta historia no es la mejor candidata a realizarse estudios moleculares? A pesar de que cuenta con interés y disposición y es quien acude a la consulta, generalmente no es la persona con la mayor probabilidad de portar una mutación causal de un síndrome de cáncer hereditario. Por tanto, un resultado negativo en ella no es útil para el resto de la familia ni es resolutivo para explicar la etiología de los antecedentes familiares oncológicos.

Se considera como candidata potencial para iniciar los estudios moleculares a aquella persona que:

- Cuente con el diagnóstico de cáncer, viva y acepte de forma consciente la realización del estudio molecular y el proceso de asesoramiento genético.
- Haya sido diagnosticada con cáncer a una edad temprana. Entre varios miembros de la familia con cáncer diagnosticado a edad temprana, el idóneo es el afectado más joven.
- Presente más de un diagnóstico primario de cáncer.
- Presente el diagnóstico oncológico más representativo del síndrome de cáncer hereditario sospechado.
- Cuente con el diagnóstico de cáncer bilateral (por ejemplo, cáncer renal o de mama bilateral).

Cuando una persona es referida a la consulta de genética por su interés de realizarse un estudio molecular para conocer su riesgo de padecer cáncer pero no cumple con la mayor parte de las condiciones para tener probabilidad de identificar una mutación, se le informa

dentro del asesoramiento genético de por qué no es la persona idónea y se señala quién de su familia podría ser el mejor candidato, con la información pertinente para que ese miembro de la familia tenga el abordaje necesario de genética.

Sin embargo, existe flexibilidad cuando no hay nadie vivo en la familia que pueda ser el candidato idóneo o cuando el resto de los integrantes de la familia no presentan ningún interés por conocer su condición y/o realizar pruebas. En estos casos, se brinda el asesoramiento genético a la persona antes y después de la realización de la prueba, adecuando la información a su contexto personal y sin perder de vista la parcialidad de la información cuando se tiene un resultado negativo.

Cómo indicar un análisis molecular

Es necesario contar con una referencia clara y sencilla del tipo de estudio que se desea realizar, con la metodología que conlleve la mayor sensibilidad y especificidad en el proceso de diagnóstico clínico.

Como se ha ejemplificado en una figura previo, el tipo de análisis molecular puede implicar una sensibilidad que va del 60 al 100% para el diagnóstico del mismo síndrome, lo cual depende de la selección de la metodología. Incluso en algunos casos el análisis de mayor costo económico no representa el que dará más información o el que debería ser de elección.

Conviene, por tanto, conocer brevemente las características principales de las metodologías y cuáles se consideran el «estándar de oro». Así mismo, resulta relevante conocer la experiencia del laboratorio en el análisis e interpretación de los datos y solicitar las credenciales que acrediten la certificación de los procesos técnicos/de logística del laboratorio o centro.

En cuanto a la hoja de solicitud y/o referencia, se recomienda el siguiente formato:

- Datos de identificación del paciente: nombre completo, fecha de nacimiento, expediente clínico.
- Fecha de solicitud del estudio.
- Nombre del gen/genes que se solicita estudiar.
- Tipo de metodología que se solicita para el análisis.
- Si es un estudio dirigido (ya se conoce la mutación en la familia), hay que indicar la mutación a analizar.
- Diagnóstico clínico.
- Nombre, firma y cédula profesional de quien solicita el análisis.

Ejemplo de solicitud:

Nombre del paciente: Angelina Juárez Pérez

Fecha de nacimiento: 4 de junio de 1975

Lugar de nacimiento: Los Ángeles, California, EE.UU.

Fecha de solicitud: 11 de enero de 2013

Gen a estudiar: BRCA1 y BRCA2

Metodología: secuenciación completa y MLPA

Diagnóstico clínico: síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario

Metodologías de mayor uso en el análisis molecular en cáncer hereditario

Las técnicas actuales de diagnóstico molecular son numerosas, variadas y complejas y su descripción detallada excede ampliamente los marcos de la presente guía.

Los estudios moleculares comprenden el análisis de ácidos nucleicos (ADN y ARN) y son sumamente útiles en el diagnóstico médico. El estudio del ADN permite conocer las características estructurales de un gen: su secuencia, organización y sus mutaciones. A partir del análisis del ARN se obtiene información relacionada con la funcionalidad del gen y las posibles consecuencias de una mutación sobre el mismo.

Existen diversas herramientas moleculares que permiten la identificación de alteraciones genéticas. A partir de la utilización combinada de herramientas como enzimas de restricción, electroforesis e hibridación con sondas, se desarrollaron las técnicas de *Southern Blot* (1975) que permiten el análisis de regiones de ADN genómico y *Northern Blot* que permiten el análisis sobre ARN.

La amplificación de material genómico a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permite generar un número exponencial de moléculas de una secuencia específica de ADN. La aplicación de PCR en el diagnóstico molecular es múltiple y para su mayor aprovechamiento, se han desarrollado variaciones de la técnica que posibilitan mejorar los resultados según la necesidad.

La secuenciación del ADN se basa en métodos bioquímicos, que determinan la ubicación de las bases (adenina, guanina, citosina y timina) en la cadena de ADN. La técnica de secuenciación directa utilizada en la actualidad se basa en el método ideado por Sanger y colaboradores, en 1977. Con el desarrollo de la tecnología a la luz del Proyecto Genoma Humano, hoy la secuenciación se realiza por

métodos totalmente automatizados, con la separación de los fragmentos en sistemas de electroforesis capilar.

En los últimos años han emergido nuevas tecnologías totalmente automatizadas que permiten secuenciar «en paralelo» grandes porciones del genoma (*Massive Parallel Sequencing* o *Next Generation Sequencing*), ahorrando enormemente costos y tiempos para cada determinación. La diferencia entre cada una de estas estrategias está dada por la química que utiliza cada aparato para la medición (liberación de protones al medio o emisión de luz). Mediante estos métodos se pueden realizar estudios de secuenciación completa del genoma de un individuo o secuenciación de todas las regiones exónicas (exoma). Esta posibilidad abre un nuevo espectro de estudios moleculares en los cuales es posible el análisis de varios genes a la vez (paneles multi-genes), lo que constituye un nuevo desafío para la interpretación y uso clínico de los mismos.

¿LA CAJA DE PANDORA?: ENTREGA DE LOS RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS MOLECULARES

Los posibles escenarios del diagnóstico molecular

Al recibir el reporte que contiene los resultados del estudio molecular, debemos tener prevista la posibilidad de tres conclusiones:

- Resultado negativo: cuando no hay mutación detectable en el gen. Este resultado puede ser un falso negativo ya que una mutación indetectable (por el método utilizado) puede estar presente en el individuo o la familia. Se debe tener en cuenta la información acerca de la sensibilidad de las pruebas de laboratorio utilizadas para considerar un posible resultado falso negativo.
- Resultado indeterminado: cuando el significado clínico de un resultado molecular no puede ser interpretado (esto sucede cuando un miembro de la familia no está disponible para la prueba molecular, y en este caso el gen mutante original de la familia no es identificado; es importante que el familiar que solicita la prueba entienda que, aun cuando la prueba sea negativa, el resultado debe considerarse indeterminado y que los miembros de la familia tendrán que seguir tratándose como individuos de alto riesgo) y cuando se detecta una variante genética de significado incierto. El laboratorio es incapaz de interpretar si este resultado se considera como variante normal o no.
- Resultado positivo: indica la presencia de una mutación patogénica y, por lo tanto, el individuo estará en riesgo incrementado

de desarrollar cáncer. Este riesgo puede variar de familia en familia debido a otros genes modificadores, el estilo de vida o la presencia de otros factores de riesgo epidemiológico.

La adecuada interpretación del resultado: el reto actual

Los resultados de una prueba deben evaluarse teniendo en cuenta los antecedentes personales y familiares de cáncer, los resultados del examen físico, las pruebas de laboratorio y la opinión clínica del equipo multidisciplinario que conoce al paciente y la familia.

Los resultados de las pruebas genéticas son confidenciales, sin embargo, al tener consecuencias para los familiares consanguíneos, por lo que se podría evaluar la posibilidad de compartirlos con los familiares en riesgo. Si el paciente decide hacerlo, será asesorado sobre la mejor forma de dar a conocer esta información, y posteriormente también sus familiares recibirán el asesoramiento genético correspondiente.

Asesoramiento genético posprueba

La comunicación de los resultados al paciente o a la familia es una de las etapas más importantes del proceso de la consulta de oncogenética. Se debe otorgar por un médico genetista quien se encuentra calificado para la interpretación de los resultados.

Posterior al asesoramiento genético, el individuo deberá:

- Entender qué es la predisposición hereditario al cáncer y comprender cual es el riesgo de transmitir esta predisposición a su descendencia
- Saber cual es su riesgo personal y la probabilidad de desarrollar la enfermedad, junto con las implicaciones para la familia
- Adecuar la percepción de riesgo de cáncer en función del riesgo real estimado
- Conocer las diferentes opciones y la efectividad de las medidas de detección y prevención disponibles para disminuir el riesgo de cáncer

El seguimiento de los pacientes debe ser multidisciplinario con el fin de mejorar la atención y el seguimiento de los pacientes de alto riesgo para cáncer hereditario. Previo y posterior a realizar un estudio molecular se deberá solicitar una valoración por psico-oncología quienes darán soporte tanto al paciente como a la familia para afrontar mejor la situación de riesgo y sus implicaciones

Asesoramiento genético en oncología

EL PROCESO DE ASESORAMIENTO GENÉTICO EN ONCOLOGÍA

33

El asesoramiento genético es un servicio de salud que brinda información y apoyo a las personas que tienen o pueden tener un riesgo incrementado de desórdenes genéticos.

En oncología el asesoramiento se enfoca a proveer asistencia a pacientes y familias con la sospecha diagnóstica de cáncer hereditario.

Durante la consulta un profesional en genética realiza una evaluación integral del paciente, con especial importancia en los antecedentes familiares y personales, el objetivo es realizar un diagnóstico, evaluar el riesgo para un padecimiento hereditario en particular, elegir, ofrecer e interpretar pruebas moleculares adecuadas y diseñar un plan de vigilancia acorde a los riesgos calculados.

Este proceso ayuda al paciente a entender las condiciones genéticas y el alcance de las mismas.

¿Quién es candidato al asesoramiento genético en cáncer?

Es importante que los médicos identifiquen a los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de portar mutaciones en genes de predisposición al cáncer. Entre el 5 y el 10% de los cánceres se deben a mutaciones germinales en genes de predisposición. El impacto en el

Tabla 4. Factores de riesgo que justifican el asesoramiento genético para síndromes de predisposición al cáncer

Edad temprana de inicio (p. ej., < 50 años para el cáncer de mama, de colon, de próstata y uterino)
Múltiples miembros de una rama de la familia (materna o paterna) con el mismo cáncer
Grupos de cánceres en una familia que se asocian con mutaciones en un gen en particular (p. ej., cáncer de mama, de ovario epitelial, de próstata, de páncreas y melanoma)
Múltiples cánceres primarios en un solo individuo
Pertenecer a un población con riesgo aumentado (p. ej., ancestría judía)
Presentación inusual de un cáncer (p. ej., cáncer de mama en hombres)
Tipos histopatológicos específicos (p. ej., cáncer de mama triple negativo, cáncer medular de tiroides, cáncer de ovario epitelial)

reconocimiento de este riesgo ayuda a tomar medidas de reducción del riesgo y/o detección oportuna, que sin duda se reflejan en la calidad de vida del paciente y en los gastos del sistema de salud (Tabla 4).

ASPECTOS PSICOLÓGICOS, SOCIALES Y ÉTICOS DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO EN CÁNCER

El impacto psicosocial del asesoramiento genético ha sido valorado como un factor importante de análisis dentro de este proceso, el sólo hecho de agendar un cita en la consulta de genética puede generar ansiedad en un paciente y/o su familia ante la sospecha de un síndrome de predisposición al cáncer.

El recordar etapas difíciles de pérdidas de familiares por cánceres relacionados, provoca tristeza, sentimiento de culpa y miedo.

Algunos pacientes se preocupan también por la probabilidad de discriminación, seguro médico, relación con la familia, reacción de la pareja, paridad (si no han tenido hijos).

Está demostrado que la información clara y detallada de los objetivos que busca el asesoramiento genético y los alcances que tiene disminuye la ansiedad.

Sin embargo es importante considerar la valoración por parte de psicológica previa a la primera cita y posterior a la entrega del resultado.

Dentro del aspecto ético más discutidos están las pruebas presintomáticas en niños: El Colegio Americano de Genética Médica recomienda que si los beneficios médicos y psicosociales de una prueba genética no son evidentes hasta después de la adolescencia, esta

prueba debe diferirse al menos hasta que se cumpla la mayoría de edad; existe algunas excepciones de síndromes de predisposición a cáncer donde los niños tienen también riesgos de desarrollar neoplasias y en estos casos se justifica que se realicen pruebas genéticas con la autorización de ambos padres; siempre que sea posible (ejemplo: Von Hippel Lindau, Li-Fraumeni, Poliposis Adenomatosa Familiar).

El resultado se dará en forma individual y confidencial, en caso de que el paciente haya asistido con algún familiar a la consulta y solo con su autorización se le explicará tal resultado también al familiar.

Es importante proteger al paciente de la discriminación que puede presentarse por un diagnóstico de predisposición, se debe advertir al paciente sobre este aspecto, tomando precauciones a cerca de la difusión del resultado y preguntando al paciente explícitamente con quien desea que se comparta la información de su prueba.

Aseguradoras de salud y discriminación: un factor importante que influye en que un paciente acuda o no a una consulta de genética es el miedo a discriminación por las aseguradoras o la seguridad en su trabajo.

En otros países como Estados Unidos este aspecto esta regulado desde 1996 y el 2010, en donde la reforma en salud en este país prohibió la posibilidad de negar un seguro médico usando la condición de pre-existencia o riesgo incrementado desde el punto de vista genético. Desafortunadamente en nuestro país no hay leyes de protección a pacientes con enfermedades congénitas.

El consentimiento informado dentro del asesoramiento genético

La firma de consentimiento informado para realizar pruebas moleculares (inclusive si son comerciales) garantiza que el individuo en estudio conozca y decida acerca de las pruebas que se van a realizar, el significado que tiene un diagnóstico molecular de riesgo hereditario, que va más allá del paciente y tiene un impacto directo en la familia.

Debe incluir al menos los siguientes puntos:

- Justificación y objetivos de la prueba.
- Procedimientos que vayan a realizarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales.
- Los beneficios y riesgos que puedan observarse.
- La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento.
- La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

- Las molestias o los riesgos esperados.
- El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio.

La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la prueba (Tabla 5).

ASESORAMIENTO GENÉTICO EN LA ERA DE LAS PRUEBAS MULTIGENES

La reciente introducción de las pruebas multi-genes para las formas hereditarias de cáncer cambiaron rápidamente el enfoque para realizar e interpretar pruebas en los pacientes y sus familias.

Estas pruebas están basadas en tecnología de secuenciación de nueva generación y analizan simultáneamente un grupo de genes asociados a fenotipos específicos de cáncer familiar o a múltiples fenotipos.

Se sugiere que los pacientes que tienen historia familiar sugestiva de un síndrome hereditario de cáncer se realicen la prueba específica para el síndrome que se sospecha (Ejemplo: En el síndrome mama/ovario hereditario la prueba de elección sería estudio molecular de los genes BRCA1/BRCA2).

De acuerdo a la Sociedad Americana de Oncología Clínica el panel multigenes deberá realizarse cuando:

- Exista antecedente personal o familiar que cumplen criterios para más de un síndrome de cáncer hereditario
- Paciente con múltiples diagnósticos de cáncer
- Alta sospecha de un síndrome de cáncer hereditario sin cumplir criterios para un diagnóstico específico
- Pacientes con un resultado negativo o inconcluso del estudio de gen específico, con alta sospecha de un síndrome de cáncer hereditario.

Estos paneles de genes pueden incluir genes de penetrancia moderada en donde la información acerca del riesgo es limitada y debe explicarse de manera clara al paciente y su familia antes de realizar la prueba, no todos los genes que se incluyen tienen resultados clínicamente accionables. En la mayoría de los casos la información obtenida por pruebas en genes de moderada penetrancia no cambia el manejo que se basaría solamente en la información de la historia familiar.

Existe un incremento del reporte de variables de significado incierto en este tipo de pruebas, es por esta razón que idealmente se deben ofrecer por profesionales expertos en genética e incluye asesoramiento pre y post prueba y el compromiso de diseñar acciones para contactar a los pacientes cuando se tenga una variable de significado incierto reclasificada.

Tabla 5. Beneficios y limitaciones del asesoramiento genético en el paciente oncológico

Proceso de asesoramiento genético	Limitaciones	Beneficios
Asesoramiento inicial y preprueba	Puede repercutir en forma negativa en el deseo de realizar estudios para determinar la predisposición.	Reduce la ansiedad y depresión que puede causar un probable diagnóstico de predisposición hereditaria al cáncer.
Modelos de riesgo	La sensibilidad y la especificidad de los diferentes modelos matemáticos de riesgo dependen de la población donde se han evaluado. En poblaciones con alta prevalencia de portadores de alguna mutación específica la sensibilidad de estos programas es baja.	Existen programas que reportan una sensibilidad de entre el 87 y el 100%. Son altamente útiles en la población estudiada.
Pruebas genéticas	La mayoría están diseñadas para la búsqueda de alteraciones específicas, su costo es alto, el tiempo de entrega del resultado excede por lo general las 4 semanas y requieren de personal capacitado y con amplio conocimiento de genética para su interpretación.	En muchas ocasiones los resultados ayudan a tomar decisiones respecto al tratamiento, el seguimiento y la prevención. Es posible extender el estudio de una prueba positiva a los familiares en riesgo y detectar individuos con riesgo elevado de padecer cáncer antes de que lo desarrollen.
Asesoramiento posprueba	El resultado puede provocar sentimientos de culpa, ansiedad y depresión.	Explica al paciente de manera adecuada el significado de su prueba y ayuda a crear el plan individualizado de seguimiento y prevención.
Asesoramiento a la familia	Es difícil reunir a familias numerosas, los familiares afectados y no afectados tienen diferentes percepciones de riesgo y puede haber discriminación y sentimientos de culpa.	La información detallada y periódica respecto a las recomendaciones reductoras de riesgos y de prevención brinda a la familia tranquilidad y la sensación de que se encuentra protegida.
Discusión de los casos en grupos multidisciplinarios de especialistas	Falta de consenso, tiempos reducidos para la discusión de casos, ansiedad del paciente mientras espera las recomendaciones del grupo.	Decisiones consensuadas, con la calidad del conocimiento particular en el área de conocimiento de cada miembro del grupo, tomando las mejores opciones para el paciente.
Seguimiento	Falta de apego de los pacientes, ansiedad en cada cita.	Educación, actualización y vigilancia.

Tabla 6. Comparación entre una prueba tradicional de un gen o pocos genes y una secuenciación de genoma y exoma

Alcance	Un gen o un panel proporcionan información para la indicación de referencia	Todos los genes brindan información para la indicación de referencia y posiblemente se obtengan hallazgos secundarios no esperados
Tiempo	1-12 semanas.	6-16 semanas.
Requerimiento de muestra	5-10 ml de sangre total en tubos de EDTA.	5-10 ml de sangre total en tubos de EDTA.
Costo comercial	1,500 a 6,000 dólares dependiendo del tamaño del panel.	2,850 a 15,000 dólares.
Reporte	Incluye información pertinente de los genes incluidos en el estudio.	Incluye información pertinente de la indicación clínica y hallazgos secundarios significativos.
Enmiendas y actualizaciones de los reportes	El laboratorio realiza actualizaciones periódicas de los cambios en la interpretación de las VUS.	La interpretación del reporte puede variar (evolucionar) a través del tiempo; no hay consenso ni políticas estandarizadas. El laboratorio se responsabiliza de los nuevos análisis y actualizaciones.
Citas y seguimiento del paciente	Al menos dos, una para la toma de la muestra y otra para la entrega del resultado.	Más de dos citas y puede que se requiera referir al paciente a más de un especialista por los múltiples diagnósticos que se pueden hacer y que deben tener una valoración y confirmación clínica.

VUS: variantes de significado clínico incierto.

Adaptado de Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:72-8.

Una vez identificada la mutación se deberán ofrecer estudios de extensión familiar, el estudio molecular ya es dirigido específicamente para la mutación conocida (Tabla 6, Figura 12).



Figura 12. Algoritmo recomendado en los síndromes de cáncer hereditario.

ASESORAMIENTO GENÉTICO EN EL CONTEXTO MULTIDISCIPLINARIO

El manejo de pacientes y familias con riesgo moderado a alto de padecer un síndrome hereditario de predisposición a cáncer debe realizarse dentro de un grupo multidisciplinario de profesionales de la salud que intervengan en los procesos de valoración, diagnóstico, tratamiento, vigilancia y prevención, (oncólogo médico, cirujano oncológico, ginecólogo-oncólogo, radio-oncólogo, psico-oncólogo, nutriólogo y médico genetista) siguiendo las pautas éticas internacionales, cuidando principalmente la identidad de los pacientes y buscando beneficios para el mismo y su familia (Fig. 13).

Las decisiones que se toman al final del proceso de asesoramiento genético se realizan individualmente para cada uno de los miembros de la familia en riesgo, tomando en cuenta el plan de vida del paciente, las opciones que se pueden ofrecer de acuerdo al edad, diagnóstico de cáncer, pronóstico del mismo en caso de tenerlo, medios con los que se cuenta y deseo del paciente.

Está dirigido a:

- Evaluar el riesgo mediante antecedentes familiares, historia clínica y examen físico del paciente y otros miembros de la familia.
- Integrar las decisiones médicas, sociales y éticas en torno a las pruebas genéticas.

39

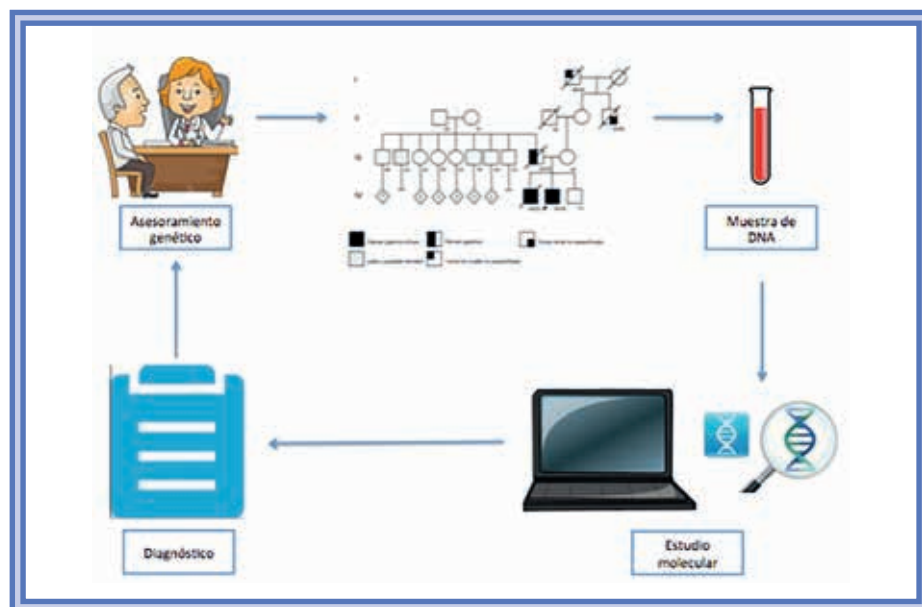


Figura 13. Proceso de asesoramiento.

- Proveer apoyo e información para ayudar a las personas a toma decisiones acerca de pruebas genéticas.
- Interpretar los resultados de las pruebas genéticas e integrarlos con los datos clínicos de los pacientes.
- Proveer asesoramiento al paciente y su familia.
- Explicar los posibles tratamientos, terapias reductoras de riesgo y medidas preventivas enfocadas al diagnóstico.
- Discutir opciones reproductivas.

Pacientes con cáncer hereditario

IMPLICACIONES PARA EL PACIENTE CON CÁNCER HEREDITARIO: MANEJO MULTIDISCIPLINARIO

Cuando un paciente se identifica como portador de una mutación germinal en los genes reconocidos para desarrollar alta susceptibilidad para padecer cáncer, se confirma la sospecha de síndrome de cáncer hereditario integrado clínicamente, contando con la evidencia del estudio molecular que lo respalda.

De forma posterior a la recepción de los resultados y en el marco del asesoramiento genético, es importante dimensionar con el paciente las implicaciones del resultado que repercuten en su atención médica. Tradicionalmente pueden visualizarse como dos grupos distintos de opciones: el primero involucra un seguimiento estrecho del paciente e incluye medidas de vigilancia específica de los órganos delimitados como «en riesgo» por el componente hereditario; el segundo grupo recae en la toma de decisiones con base en medidas de reducción del riesgo que implican procedimientos quirúrgicos o administración de fármacos; tradicionalmente las opciones de este segundo grupo son vistas como «cirugías reductoras de riesgo» y los medicamentos otorgados, como «quimioprevención».

41

Seguimiento médico

Después del proceso de asesoramiento genético debe garantizarse el seguimiento del paciente y la familia de alto riesgo, con el fin de poder conocer los nuevos casos de cáncer, revisar los resultados de los estudios solicitados y promover la adherencia a las medidas de prevención y de detección precoz.

Toda persona portadora de una mutación germinal que le confiere un riesgo elevado para el desarrollar de un determinado cáncer requiere de un seguimiento estrecho enfocado en realizar medidas de detección oportuna, las cuales se establecen según las guías de práctica clínica. Estas medidas están encaminadas a la detección de los tumores más frecuentemente asociados a cada síndrome de cáncer hereditario. El tamizaje para otros tumores relacionados a un síndrome de cáncer hereditario se debe individualizar en cada familia de acuerdo a los antecedentes heredofamiliares.

A continuación se ejemplifica el seguimiento de los pacientes con síndromes de cáncer hereditario que vemos con mayor frecuencia.

En el **síndrome de cáncer mama/ovario hereditario** con mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* las recomendaciones como medidas preventivas para el cáncer de mama son la autoexploración una vez al mes a partir de los 18 años, valoración por un profesional de la salud con experiencia en tumores mamarios cada 6-12 meses a partir de los 25 años, mastografía y resonancia magnética alternada anual a partir de los 30 años. Como medida preventiva para el cáncer de ovario se recomienda un ultrasonido transvaginal y medición del marcador sérico CA-125 a partir de los 30-35 años.

En el caso de los varones portadores de la mutación se recomienda a partir de los 35 años la autoexploración de mama de forma mensual y valoración por un profesional de la salud de forma anual. A partir de los 40 años se debe iniciar el tamizaje para cáncer de próstata.

En el **síndrome de Lynch**, causado por mutaciones en algunos de los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* o *EPCAM*, la medida de seguimiento para el cáncer de colon es la colonoscopia de forma anual o cada dos años a partir de los 20-25 años o 2-5 años antes de la edad diagnóstica más temprana en la familia.

Para los tumores extracolónicos se sugiere el ultrasonido transvaginal y medición del marcador sérico CA-125 para valoración de ovario y endometrio a partir de los 30-35 años; duodenoscopia cada 3-5 años a partir de los 30-35; examen general de orina anual a partir de los 25-30 años; evaluación clínica y neurológica anual a partir de los 25-30 años.

En cuanto a la **poliposis adenomatosa familiar**, causada por mutaciones en el gen *APC*, se recomienda una colonoscopia anual a partir de los 10-15 años. En aquellos pacientes en quienes ya se ha realizado una colectomía con anastomosis íleo-terminal se deberán realizar una rectosigmoidoscopia cada 6-12 meses; pacientes con proctocolectomía total con ileostomía se deberán realizar una endoscopia de la ileostomía cada 1-3 años, en caso de encontrar pólipos planos con un componente histológico vellosos y/o displasia de alto grado la valoración deberá ser cada 6 meses.

Para los tumores extracolónicos las guías recomiendan la panendoscopia a partir de los 20-25 años, perfil tiroideo y ultrasonido tiroideo anual iniciando en la adolescencia, así como una valoración clínica anual. En las familias

que hayan presentado tumores desmoides intra-abdominales sintomáticos se deberá considerar una resonancia magnética o tomografía computarizada de abdomen 1-3 años posterior a la colectomía y después cada 5-10 años.

Para el **síndrome de Li-Fraumeni**, debido a mutaciones en *TP53*, las medidas de prevención en cuanto al cáncer de mama son la autoexploración mensual a partir de los 18 años, valoración por un profesional de la salud cada 6-12 meses a partir de los 20-25 años, resonancia magnética de mama o mastografía de forma anual a partir de los 20 años, posterior a los 30 años se recomienda mastografía y resonancia magnética alternada de mama de forma anual. Existe una limitación en cuanto al tamizaje de todos los tumores asociados al síndrome de Li-Fraumeni. Se deberá notificar a los pediatras el riesgo de cáncer durante la infancia en las familias afectadas. Se recomienda una valoración anual por un profesional de la salud con un alto grado de sospecha para el cáncer y segundos primarios en sobrevivientes de cáncer. Se debe evitar en la medida de lo posible la radioterapia. Considerar realizar una colonoscopia cada 2-5 años iniciando a los 25 años o 5 años antes de la edad diagnóstica más temprana de cáncer de colon en la familia. Valoración por dermatología de forma anual. El tamizaje con resonancia magnética completa, incluyendo cerebro, se sugiere de forma anual. Es importante tomar en cuenta el tipo de cánceres que se han presentado en la familia para ofrecer otros tipos de estudios.

Seguimiento quirúrgico

Las cirugías reductoras de riesgo son las medidas preventivas más eficaces para disminuir el riesgo de cáncer y la mortalidad. Sin embargo tienen un impacto significativo en la vida de los pacientes quienes pueden perder su autoestima por una alteración en su imagen corporal y cambios en su estilo de vida.

Se deben considerar aspectos importantes como riesgo residual posterior a la cirugía, evidencia limitada en cuanto a los resultados de las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas y que a pesar de haberse realizado una cirugía preventiva aún existe la posibilidad del desarrollo de otros tumores.

En el síndrome de mama/ovario hereditario las posibles cirugías reductoras de riesgo son la mastectomía bilateral, mastectomía profiláctica contralateral y salpingo-ooforectomía bilateral. La mastectomía total disminuye el riesgo de cáncer de mama en un 90%, la salpingo-ooforectomía disminuye el riesgo de cáncer de ovario en un 90% y el riesgo de cáncer de mama en un 50%. Es importante comunicar el riesgo de carcinoma de peritoneo, del riesgo cardiovascular y de osteoporosis posterior a la salpingo-ooforectomía, así como de la sintomatología de la menopausia.

En el síndrome de Lynch la cirugía reductora de riesgo para el cáncer de colon es la colectomía subtotal con anastomosis ileorectal o la

proctocolectomía. Los pacientes con resecciones limitadas deberán realizar un seguimiento estrecho mediante colonoscopias; aquellos con resecciones extensas deberán realizarse proctoscopias seriadas. Para los tumores extracolónicos se pueden ofrecer una histerectomía y salpingo-ooforectomía en pacientes con paridad satisfecha para disminuir el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario.

En la poliposis adenomatosa familiar la cirugía reductora de riesgo para el cáncer de colon más recomendada es la colectomía total con anastomosis ileorectal. Existen otras técnicas quirúrgicas como la proctocolectomía total con ileostomía y la proctocolectomía con anastomosis ileal-anal con reservorio. La elección de la técnica deberá individualizarse de acuerdo a las condiciones de cada paciente.

¿Y el pronóstico?

Síndrome cáncer mama/ovario hereditario: el ser portador de una mutación en *BRCA1* le confiere un riesgo del 50-85% para el desarrollo de cáncer de mama, del 50% para cáncer de ovario y del 1% para cáncer de mama en varones. Los portadores de una mutación en *BRCA2* tienen un riesgo de hasta el 50% de desarrollar cáncer de mama, del 15-20% de riesgo para cáncer de ovario y del 6% para cáncer de mama en varones. El ser portador de una mutación en éstos genes también da mayor riesgo para cáncer de próstata, páncreas y melanoma.

La presencia de mutaciones en *BRCA* no influye de forma significativa a la supervivencia a 10 años, la cual se ha reportado en un 49% para portadores de mutación en *BRCA1*, 48% para portadores de mutación en *BRCA2* y 51% en no portadores. Sin embargo, se ha observado una mejor respuesta a la quimioterapia con platinos en pacientes con cáncer de ovario portadoras de una mutación en *BRCA1* o *BRCA2*. Al igual que los pacientes con cáncer de mama portadores de una mutación en *BRCA* presentan mayor respuesta a la quimioterapia con antraciclinas y platinos.

Actualmente se cuenta con nuevos medicamentos como los inhibidores de PARP, terapia dirigida a células con deficiencia en la reparación del DNA por medio de la recombinación homóloga; uno de ellos (Olaparib) en un estudio en fase III mostró incrementar en la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario portadores de una mutación germinal en *BRCA* vs. pacientes sin mutación.

Síndrome de Lynch: el ser portador de una mutación en *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* o *EPCAM* confiere mayor riesgo principalmente para cáncer de colon (80% de riesgo), 50-70% para cáncer de endometrio y 13.5% para cáncer de ovario. También pueden desarrollar otros tipos de cáncer como gástrico, renal, en vías biliares, de intestino delgado, sistema nervioso central, páncreas y en glándulas sebáceas.

En cuanto al tratamiento, los pacientes con cáncer de colon deficientes del mecanismo de reparación por bases mal apareadas, en etapa temprana no han mostrado un beneficio con 5-fluorouracilo (5-FU) como monoterapia adyuvante, sin embargo, el pronóstico es significativamente mejor comparado con los tumores de colon con este mecanismo de reparación eficiente.

Síndrome de Li-Fraumeni: los pacientes portadores de una mutación en *TP53* tienen riesgo del 50% de desarrollar cáncer a los 40 años y del 90% de desarrollarlo a los 60 años. Los tumores clásicos son sarcomas, carcinoma adrenocortical, cáncer de mama, tumores de sistema nervioso central y leucemia. Otros tipos de tumores que pueden presentar son en sistema digestivo, pulmón, endometrio, ovario, de células germinales, próstata, piel, tiroides y renales.

Poliposis adenomatosa familiar: en los individuos portadores de la mutación en *APC* el riesgo para el desarrollo de cáncer de colon es del 100%. Esto significa que todos los individuos con la mutación desarrollarán cáncer de colon antes de los 40 años. También tendrán mayor riesgo para el desarrollo de adenocarcinomas gástricos, tumores desmoide y cáncer de tiroides.

Abordaje psicológico

Los pacientes con diagnóstico de cáncer se encuentran muy vulnerables y el hecho de saber que existe la posibilidad de que su enfermedad se deba a causa de una alteración genética, la cual los predispone al desarrollo de un nuevo tumor y que existe el riesgo de haberla transmitido a su descendencia les genera mayor ansiedad y preocupación, por lo que deben de contar con un adecuado asesoramiento genético para aclarar dudas y explicar los beneficios y repercusiones que implica realizarse un estudio molecular para identificar si es o no portador de una mutación en alguno de los genes responsables de los síndromes de cáncer hereditario.

Es importante conocer el estado emocional del pacientes antes de realizar un análisis molecular e incluso antes de entregar resultados de dicha prueba. Es frecuente que los pacientes experimenten ansiedad, pérdida de control sobre su propia salud, preocupación por desarrollar cáncer y depresión.

La evaluación por parte de psicología es importante en diferentes etapas del estudio:

- En pacientes y familiares que van a realizarse un estudio genético.
- Previo a realizarse una cirugía reductora de riesgo.
- En caso de presentar depresión y ansiedad.
- Pensamientos intrusivos y recurrentes en relación al riesgo de desarrollar cáncer.
- Sentimiento de culpa por la transmisión de la mutación a su descendencia.

En el caso de mujeres con síndrome de mama/ovario hereditario es frecuente que opten por seguimiento clínico y no por una cirugía reductora de riesgo, debido a que el seguimiento es la opción menos invasiva y conlleva menor repercusión clínica y psicológica. En las mujeres que optan por una cirugía de reducción de riesgo se observa un importante impacto emocional sobre su imagen corporal, cambios en cuanto a su sexualidad y en algunos casos persisten niveles elevados de malestar emocional relacionados con el riesgo del desarrollo de cáncer, por lo que es indispensable una valoración por psico-oncología previo y después de realizarse una cirugía.

FAMILIAS CON CÁNCER HEREDITARIO: PREVENCIÓN EFECTIVA EN CÁNCER

El beneficio de conocer la mutación germinal en una familia con cáncer hereditario no es sólo para el paciente en estudio sino para el resto de la familia. Debemos recordar que el riesgo de que padre o madre, hermanos e hijos del paciente tienen un riesgo del 50% de ser portadores de la misma mutación.

Es muy importante que antes de realizarse cualquier estudio molecular se otorgue un correcto asesoramiento, el cual debe ser brindado por un médico genetista para explicar los beneficios y limitaciones de la prueba, así como los posibles resultados.

El asesoramiento genético debe ser tanto para el paciente como para su familia, la decisión de realizarse o no la prueba es personal y en ningún momento se deberá obligar a realizarla.

Una vez identificada la mutación que confirme un síndrome de cáncer hereditario, se puede ofrecer un estudio de extensión familiar para que de forma dirigida se busque la mutación en los demás miembros de la familia sean sanos o enfermos para identificar a los portadores de esta alteración genética.

El estudio de extensión familiar debe ser ordenado, iniciando con los familiares de primer grado (mamá, papá, hermanos e hijos). Si el síndrome de cáncer hereditario no se asocia con cáncer de presentación durante la infancia, sólo se deberá de realizar el estudio molecular a mayores de 18 años.

En aquellos individuos en quienes no se identifique la mutación no tendrán un riesgo elevado con respecto al desarrollo de cáncer y las recomendaciones y seguimiento serán las mismas que la de la población general; de igual manera quienes no sean portadores de la mutación no tienen riesgo de haberla transmitido a su descendencia.

Por lo contrario, en los individuos en quienes se confirme la mutación deberán tener un seguimiento más estricto y deberán seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica de medidas preventivas de acuerdo al síndrome de cáncer hereditario diagnosticado en la familia.

Casos clínicos: Practicando con el ejemplo

EL PACIENTE SIN RIESGO PARA CÁNCER HEREDITARIO

Se presenta a la consulta de genética una paciente de 52 años de edad con diagnóstico de carcinoma lobulillar *in situ* de mama derecha detectado por una mastografía de tamizaje. Se confirma el diagnóstico mediante reporte histopatológico. La paciente desea que se le realice una mastectomía reductora de riesgo contralateral y una salpingooforectomía. La genealogía que se le realiza presenta hallazgos representados en la figura 14.

Todos los antecedentes fueron documentados; presenta familiares afectados por cáncer en primer, segundo y tercer grado. Sin embargo, no se integra ningún síndrome de cáncer hereditario, de acuerdo a los tipos histológicos. Las edades de presentación son las esperadas, para cada neoplasia, de acuerdo al riesgo poblacional.

Se brinda asesoramiento genético, como un caso de cáncer familiar, donde se resalta que no es posible identificar un patrón de herencia clásica o mendeliana, como en los casos hereditario (autosómica dominante).

Por tanto, no existe la evidencia que sustente la indicación de realizar un estudio molecular, ni de realizar cirugías reductoras de riesgo.

La paciente muestra inquietud por la información recibida, en un primer momento, ya que tenía múltiples opiniones médicas, que habían hecho que llegara a la conclusión de que requería de forma prioritaria procedimientos quirúrgicos de reducción de riesgo.

Solicita una consulta de asesoramiento genético para sus hijos, donde se aclaran ampliamente dudas, como las recomendaciones de

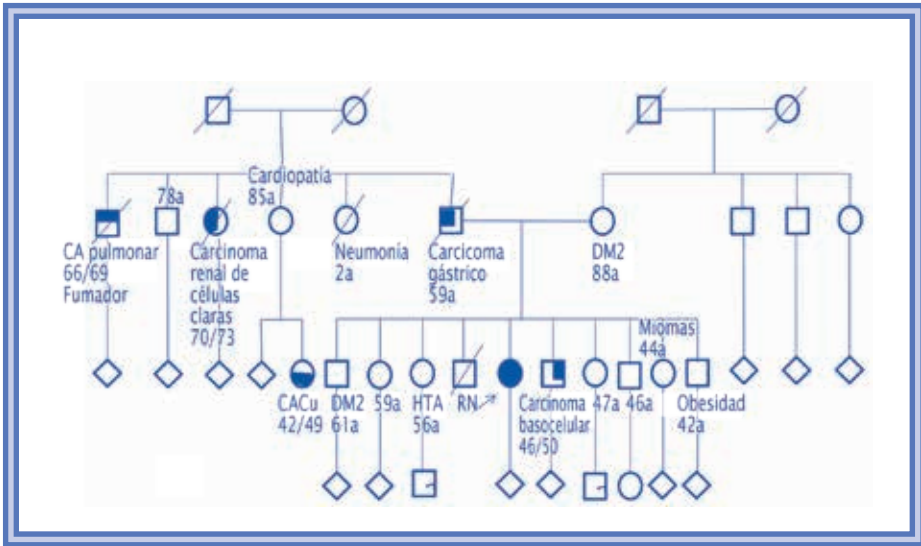


Figura 14. Genealogía de la paciente.

detección oportuna de cáncer, al resto de la familia, y el tipo de seguimiento médico que requiere la paciente.

Finalmente, la paciente expresa como aspecto positivo de las consultas que su familia no amerite la realización de estudios genéticos o medidas invasivas como cirugías.

EL RETO DE LOS REPORTES DE RESULTADOS SIN INTERPRETACIÓN

Acude a la consulta una paciente de 51 años de edad con los siguientes antecedentes: madre con diagnóstico comprobado de cáncer de mama derecho metastásico a pulmón diagnosticado a los 42 años, que falleció a los 48; tío materno con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica a los 47 años, que falleció a los 57; tío materno con cáncer de origen desconocido a los 80 años, que murió; primo hermano materno con diagnóstico de cáncer de páncreas a los 58 años, y tres hermanas menores sanas. Con estos antecedentes, se realizó el estudio molecular de los genes *BRCA1* y *BRCA2* a los 49 años, con el reporte representado en la tabla 7.

Como puede observarse, existen diversas inconsistencias e irregularidades en el reporte, como las siguientes:

- La metodología referida evidencia que no se hizo un estudio completo de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, sino parcial.

Tabla 7. Detección de mutaciones en el gen *BRCA1* y *BRCA2*

Metodología

- Genes y exones explorados
- Gen *BRCA1*: Se exploraron los exones 2, 11, 16 y 20, los cuales suman 4,500 pares de nucleótidos. Las secuencias investigadas en esta región representan el 80% de los exones (región codificante) del gen *BRCA1*. En estos exones se han identificado el 90% de las mutaciones detectadas en el cáncer de seno familiar
- Gen *BRCA2*. Se exploraron los exones 9, 10, 11 y 25, los cuales suman 7,401 pares de nucleótidos. Las secuencias investigadas en esta región representan el 75% de los exones (región codificante) del gen *BRCA2*. En estos exones se han identificado el 90% de las mutaciones detectadas en el cáncer de seno familiar

Resultados

Se encontró 1 mutación en el exón 16 del gen *BRCA1* (ver tabla y secuencias anexas). La mutación del exón 16 es A126647A/G (heterocigota). La mutación de este exón produce un cambio en la secuencia aminoacídica en uno de los alelos, el cambio es de ácido glutámico por alanina

Exón	Mutación	Cambio de aminoácido	Observaciones
16	A126647A/C	Glu-Ala	La mutación es heterocigota y genera cambio de aminoácido

- Se refiere haber encontrado una mutación en el gen *BRCA1* en el exón 16, pero no se utiliza la nomenclatura internacional para el reporte de variantes en estos genes.
- Existe discordancia respecto a la base que sufrió una modificación, ya que en el escrito se menciona un cambio de A>G y en el cuadro, un cambio de A>C.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos internacionales de este cambio, con la nomenclatura correcta, y se encontró que podría tratarse, en efecto, de un cambio de un aminoácido por otro. Sin embargo, no se tiene la certeza de qué aminoácido puede ser, ya que son dos bases diferentes las que se reportan cambiadas.

La paciente ya había sido sometida a una salpingooforectomía bilateral y solicitaba la opinión médica en realización a la realización de una mastectomía bilateral reductora de riesgo.

Debido a que ya había sido asesorada como paciente de alto riesgo, con una «mutación comprobada» en *BRCA1*, se aconsejó repetir el estudio en un laboratorio certificado y con experiencia en el estudio molecular de cáncer hereditario.

El segundo estudio está representado en la tabla 8.

Tabla 8. Secuenciación masiva y estudio de deleciones/duplicaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*

Metodología

Secuenciación masiva de los genes *BRCA1/BRCA2*

1. Extracción y purificación del ADN genómico a partir de la muestra remitida
2. Preparación de una librería de fragmentos de genoma
3. Selección de las regiones objeto de estudio mediante hibridación con sondas en solución. Estas regiones incluyen los exones y regiones adyacentes (+/-20nt) de los genes del panel
4. Amplificación clonal y secuenciación de las regiones seleccionadas en la plataforma illumina MiSeq siguiendo la estrategia de paired-ends
5. Estudio bioinformático de la secuencia de ADN obtenida por comparación con la secuencia nucleotídica de referencia: *BRCA1* (NM_007294.3) y *BRCA2* (NM_000059.3). Este análisis considera como variantes aquellas alteraciones con una cobertura > 20x y un ratio variante/depth > 0.2
6. Validación por Sanger de los cambios detectados con relevancia clínica y los de significado incierto
7. Estudios predictivos in silico de las variantes de significado incierto mediante el programa Alamut

MLPA de los genes *BRCA1/BRCA2*

1. Cuantificación de las sondas correspondientes a los genes *BRCA1* y *BRCA2* mediante MLPA según las recomendaciones del fabricante (MRC-Holland). Sondas *BRCA1*: P002-C2. Sondas *BRCA2*: P045-B3
2. Análisis de fragmentos mediante el secuenciador ABI 3730
3. Normalización de los datos e interpretación de los resultados, mediante coffalyser.net según las recomendaciones de MRC-Holland

Resultados

- No se ha detectado ningún cambio susceptible de ser considerado mutación asociada a Cáncer de Mama y Ovario en la muestra asociada a la referencia **GM20117** en los genes *BRCA1* y *BRCA2* mediante la metodología utilizada
- No se ha detectado la presencia de grandes deleciones ni duplicaciones en ninguna de las regiones analizadas de los genes *BRCA1* y *BRCA2*

Variantes raras, con frecuencias <1% descritas como probablemente no patogénicas en las bases de datos conocidas*

Gen	Exón	Cambio de nucleótido*	Proteína*	Efecto	ID_Bases de Datos	ALL_MAF
<i>BRCA2</i>	11	c.6100C>T	p.Arg2034Cys	Probablemente no patogénico	dbSNP: rs1799954 BIC: 3947 HGMD: CM994286 UMD- <i>BRCA1</i> : Neutral LOVD-HARC: Clase 1 o no patogénica	0.002/4

*Se ha empleado la nomenclatura recomendada por la Human Genome Variation Society (HGVS)
Las posiciones del ADN genómico están indicadas respecto a la secuencia de referencia GRCh37 (hg19)

Como puede verse en el resultado, no hay concordancia entre este reporte y el anterior, pues no se corresponden ni el gen ni la posición reportada anteriormente. Se consideró como una variante probablemente no patogénica. Por tanto, la alteración se buscó en al menos cuatro bases de datos internacionales, para asegurar que no representaba un cambio patogénico. Además, el reporte se encuentra de acuerdo a los estándares internacionales, donde se especifica el gen, la localización en el exón, el cambio de nucleótido y su repercusión a nivel proteico.

De acuerdo a este resultado, considerado confiable, se brindó un asesoramiento con la recomendación de tamizaje anual.

No estaba justificada la realización de una mastectomía reductora de riesgo. Adicionalmente se informó a la paciente de que cada seis meses se revisarían las bases de datos públicas e internacionales, con la finalidad de corroborar que no cambiara el estatus de la variante reportada, por lo que se solicitó continuar el contacto para conocer si había cambios al respecto.

También se dieron medidas de seguimiento para la detección oportuna de cáncer en las mujeres de la familia.

EL PORQUÉ DEL DESVESTIR AL PACIENTE: DESDE EL OJO DEL GENETISTA

Se presenta a la consulta una mujer de 35 años con diagnóstico de carcinoma ductal invasivo en la mama derecha, receptores de estrógeno y progesterona positivos, HER2 negativo y Ki-67 del 20%. Fue referida con sospecha de síndrome de cáncer hereditario, por la edad de presentación temprana.

Como parte del abordaje genético, se realizó un árbol genealógico, en el cual no se documentaron antecedentes familiares oncológicos.

En la exploración física se observaron más de seis manchas café con leche mayores a 1.5 cm, así como efélides en las ingles y axilas y dos neurofibromas cutáneos, que cumplían criterios diagnósticos para neurofibromatosis tipo 1. La neurofibromatosis tipo 1 es un síndrome genético, con un patrón de herencia autosómico dominante y con penetrancia dependiente de la edad. Se caracteriza por manchas café con leche, neurofibromas y nódulos de Lisch.

De acuerdo a lo reportado en la literatura, las pacientes con neurofibromatosis tipo 1 presentan hasta un 20% de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama (Fig. 15).



Figura 15. Imágenes de neurofibromatosis tipo 1 (adaptado de Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2015;0:1-10).

En este caso sin una exploración física detallada no se habría hecho el diagnóstico y, por lo tanto, el asesoramiento genético hubiera sido erróneo, o se podrían haber indicado estudios moleculares que hubieran resultado innecesarios.

LAS PACIENTES QUE NO SON ANGELINA JOLIE: CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Acude a la consulta una mujer de 30 años para conocer si tiene algún riesgo para cáncer, preocupada por su historia familiar. Como parte del abordaje genético se realiza un árbol genealógico, el cual se muestra en la figura 16.

De acuerdo a los antecedentes heredofamiliares, se integró un síndrome de mama/ovario hereditario. Se otorgó asesoramiento genético a la paciente, explicándole la posibilidad de realizar un estudio de biología molecular en su hermana, diagnosticada con cáncer de mama a los 34 años.

52

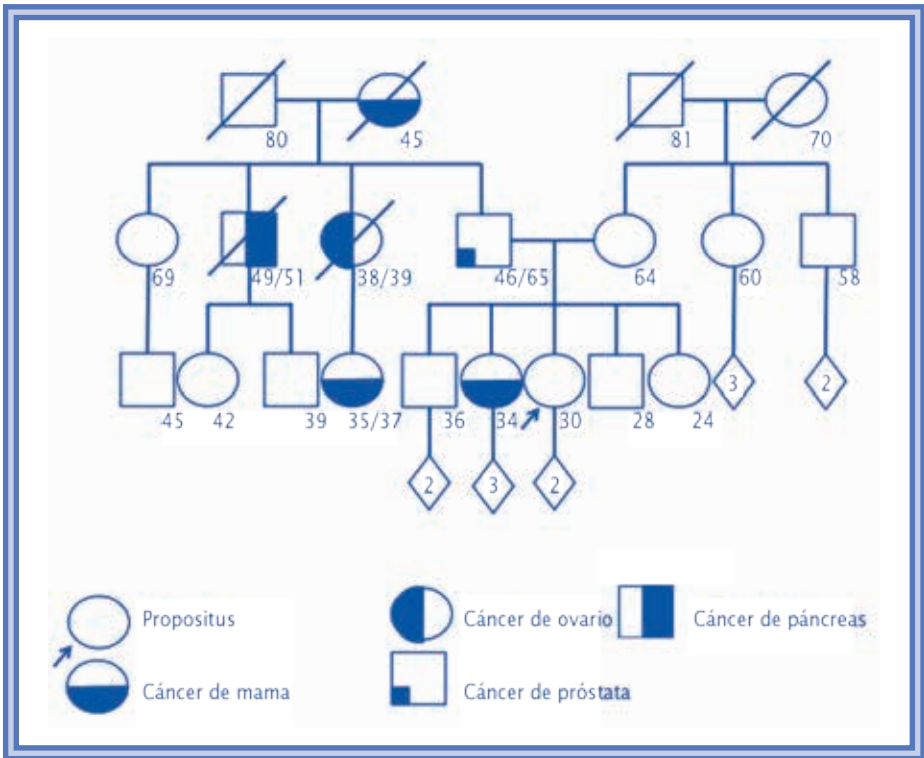


Figura 16. Árbol genealógico de la paciente.

El estudio molecular en búsqueda de mutaciones en los genes *BRCA1/BRCA2* reportó una mutación en *BRCA1* exón 9-12del. Una vez identificada la mutación, se realizó un estudio de extensión familiar en donde se identificó a la propósita como portadora de esta mutación.

Se explicaron a la paciente las medidas de prevención y la posibilidad de realizar cirugías reductoras de riesgo, como la mastectomía bilateral y la salpingooforectomía. La propósita eligió el seguimiento con medidas de prevención como la mastografía, la resonancia magnética de mama, el ultrasonido transvaginal y la medición del marcador sérico CA-125 anual.

Si bien las cirugías reductoras de riesgo disminuyen de manera significativa el desarrollo de cáncer, es importante recordar los efectos físicos y psicosexuales que conllevan, por lo que el abordaje de estos pacientes ha de ser multidisciplinario, y en ningún momento se les debe obligar a tomar una decisión.

En un artículo de revisión publicado recientemente por *The New England Journal of Medicine* en un total de 2,580 mujeres portadoras de una mutación en *BRCA1* o *BRCA2*, el 21.55% eligieron una mastectomía reductora de riesgo y el 78.44%, vigilancia estrecha.

VIVIENDO CON CÁNCER DE COLON HEREDITARIO

53

Paciente femenina de 38 años con cáncer de endometrio y colon sincrónico diagnosticado a los 36 años. Como parte de su abordaje se realizó el árbol genealógico, con los hallazgos representados en la figura 17.

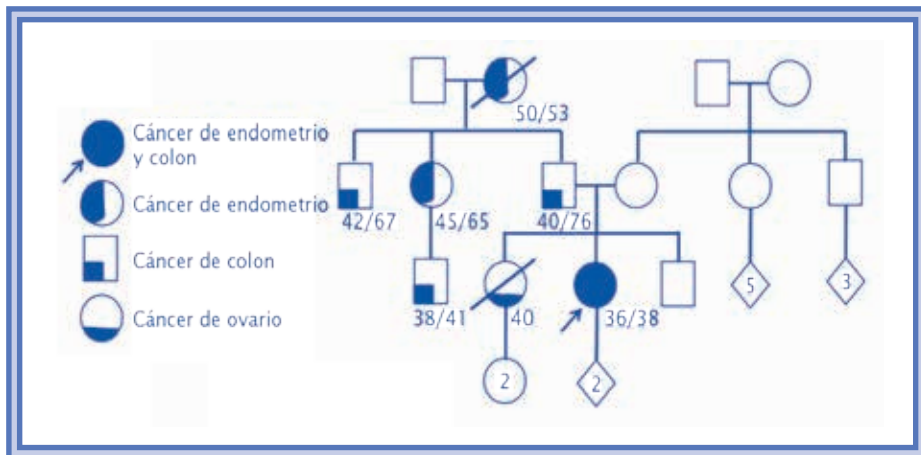


Figura 17. Árbol genealógico de la paciente.

Con los antecedentes heredofamiliares oncológicos y el diagnóstico de la propósa se integró el síndrome de Lynch. En el estudio de patología de los tumores se reportó inestabilidad de microsatélites. Se solicitó un estudio molecular, el cual identificó una mutación en el gen *MSH6*. Como parte del tratamiento, se realizó una histerectomía + colectomía total; como cirugía reductora de riesgo, se ofreció una salpingo-ooforectomía, que la paciente aceptó.

Se realizó un estudio de extensión familiar para identificar a los familiares portadores de la mutación. En los que se identifica la mutación el seguimiento recomendado es realizar una colonoscopia de forma anual o cada dos años a partir de los 20-25 años o 2-5 años antes de la edad diagnóstica más temprana en la familia. Para los tumores extracolónicos se sugiere el ultrasonido transvaginal y la medición del marcador sérico CA-125 para la valoración del ovario y el endometrio a partir de los 30-35 años; duodenoscopia cada 3-5 años a partir de los 30-35; examen general de orina anual a partir de los 25-30 años; evaluación clínica y neurológica anual a partir de los 25-30 años. Como cirugía reductora de riesgo se puede ofrecer la colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal y en el caso de las mujeres con paridad satisfecha, la histerectomía + salpingooforectomía.

La sospecha clínica para la detección de pacientes con síndrome de Lynch es muy importante, ya que permite la identificación de la mutación presente en una familia para realizar un adecuado abordaje, tratamiento y seguimiento multidisciplinario tanto del paciente como del resto de familiares de alto riesgo.

Bibliografía recomendada en cáncer hereditario

- American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, Cooper DS, Doherty GM, Haugen, BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
- Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int*. 2013;2013:747318.
- Bayraktar S, Jackson M, Gutierrez-Barrera AM, et al. Genotype-Phenotype Correlations by Ethnicity and Mutation Location in BRCA Mutation Carriers. *Breast J*. 2015;21(3):260-7.
- Bensend TA, Veach PM, Niendorf KB. What's the harm? Genetic counselor perceptions of adverse effects of genetics service provision by non-genetics professionals. *J Genet Couns*. 2014;23:48-63.
- Boletín Epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información. 2015;5:32:1-67 (<http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2015>).
- Brierley KL, Blouch E, Cogswell W, et al. Adverse events in cancer genetic testing: medical, ethical, legal, and financial implications. *Cancer J*. 2012;18:303-9.
- Broca, P. Traite des tumeurs. Asselin. 1866.
- Calderón-Garcidueñas AL, Ruíz-Flores P, Cerda-Flores RM, Barrera-Saldaña HA. Clinical follow up of Mexican women with early onset of breast cancer and mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Pública Mex*. 2005;47:110-5.
- Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:1748-57.
- Chappuis PO, Foulkes WD. Risk assessment & genetic testing. *Cancer Treat Res*. 2002;107:29-59.
- Cloud AJ, Thai A, Liao Y, Terry MB. The impact of cancer prevention guideline adherence on overall mortality in a high-risk cohort of women from the New York site of the Breast Cancer Family Registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(2):537-46.
- Cussenot O, Cancel-Tassin G. Update on genetic predisposition to prostate cancer. *Bull Cancer*. 2015;102(1):53-6.
- Cuzick J, DeCensi A, Arun B, et al. Preventive therapy for breast cancer: a consensus statement. *Lancet Oncol*. 2011;12:496-503.
- Desmond A, Kurian AW, Gabree M, et al. Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):943-51.
- Domchek SM, Bradbury A, Garber JE, Offit K, Robson ME. Multiplex genetic testing for cancer susceptibility: out on the high wire without a net? *J Clin Oncol*. 2013;31(10):1267-70.
- Doufeka K, Olaitan A. Clinical epidemiology of epithelial ovarian cancer in the UK. *Int J Womens Health*. 2014;6:537-45.
- Euhus DM, Robinson L. Genetic predisposition syndromes and their management. *Surg Clin North Am*. 2013;93:341-62.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-917.
- Ferlay J. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase 11.
- Foulkes WD, Rosenblatt J, Chappuis PO. The contribution of inherited factors to the clinicopathological features and behavior of breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2001;6(4):453-65.
- Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2143-53.
- Fung YK, et al. Structural evidence for the authenticity of the human retinoblastoma gene. *Science*. 1987;236:1657-61.
- Gangi A, Cass I, Paik D, et al. Breast cancer following ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *JAMA Surg*. 2014;149(12):1306-13.

- Garber J, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):276-92.
- Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL; Guideline Development Group, American College of Medical Genetics and Genomics Professional Practice and Guidelines Committee and National Society of Genetic Counselors Practice Guidelines Committee. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*. 2015;17(1):70-87.
- Hampel H, Sweet K, Westman JA, Offit K, Eng C. Referral for cancer genetics consultation: a review and compilation of risk assessment criteria. *J Med Genet*. 2004;41(2):81-91.
- Holland JC. NCCN Practice guidelines for the management of psycho-social distress. *Oncology*. 1999;13(15A):113-47.
- Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer*. 2000;89:202-17.
- Informe mundial sobre el cáncer 2014, IARC.
- Instituto Nacional del Cáncer, de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. (Revisión 12 mayo 2015): www.cancer.gov
- Kalady MF, Church JM. Prophylactic colectomy: Rationale, indications, and approach. *J Surg Oncol*. 2015;111(1):112-7.
- Kang E, Seong MW, Park SK, et al. The prevalence and spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean population: recent update of the Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBCA) study. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151(1):157-68.
- Khadim MF, Eastwood P, Price J, Morrison P, Khan K. Multidisciplinary one-stage risk-reducing gynaecological and breast surgery with immediate reconstruction in BRCA-gene carrier women. *Eur J Surg Oncol*. 2013;25.
- Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e27130. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0027130>.
- Kloos R, Eng C, Evans DB, et al.: Medullary thyroid cancer: Management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19:565-612.
- Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci*. 1971;68:820-3.
- Lang M, Gasche C. Chemoprevention of colorectal cancer. *Dig Dis*. 2015;33(1):58-67.
- Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud pública Méx*. 2000;42:230-41.
- Lewis KM. Identifying hereditary cancer: genetic counseling and cancer risk assessment. *Curr Probl Cancer*. 2014;38(6):216-25.
- Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes – second edition. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2008;38:1-93.
- Lizarraga IM, Sugg SL, Weigel RJ, Scott-Conner CE. Review of risk factors for the development of contralateral breast cancer. *Am J Surg*. 2013;206(5):704-8.
- Lu KH, Skates S, Hernandez MA, et al. A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early-stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value. *Cancer*. 2013;119:3451-61.
- Lung MS, Trainer AH, Campbell I, Lipton L. Familial colorectal cancer. *Intern Med J*. 2015;45(5):482-91
- Lynch H, Lynch P, Lanspa S, Snyder C, Lynch J, Boland C. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet*. 2009;76(1):1-18.
- Maehata Y, Esaki M, Nakamura S, et al. Risk of cancer in the rectal remnant after ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis: single center experience. *Dig Endosc*. 2015;27(4):471-8.
- Mersch J, Jackson MA, Park M, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015;121(2):269-75.
- Metcalfe K, Lynch HT, Foulkes WD, et al. Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA Oncol*. 2015;1(3):306-13.
- Milas M, Mester J, Metzger R, et al. Should patients with Cowden syndrome undergo prophylactic thyroidectomy? *Surgery*. 2012;152:1201-10.
- Miller CE, Krautscheid P, Baldwin EE, et al. Genetic counselor review of genetic test orders in a reference laboratory reduces unnecessary testing. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:1094-101.
- Morris LF, Waguespack SG, Edeiken-Monroe BS, et al. Ultrasonography should not guide the timing of thyroidectomy in pediatric patients diagnosed with multiple endocrine neoplasia syndrome 2A through genetic screening. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:53-9.
- Nacional Comprehensive Cancer Network http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
- Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*. 2004;23(38):6445-70.
- National Cancer Institute. PDQs Cancer genetics risk assessment and counseling. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/risk-assessment-and-counseling/HealthProfessional/> Acceso 08/11/2015.
- Noh JM, Choi DH, Baek H, et al. Genetic anticipation of familial breast cancer with or without BRCA mutation in the Korean population. *Cancer Genet*. 2014;207(4):160-3.
- Nussbaum R, McInnes R, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine, 7th edition. Saunders. New York. 2007:527-45.
- O'Daniel JM, Lee K. Whole-genome and whole-exome sequencing in hereditary cancer: impact on genetic testing and counseling. *Cancer J*. 2012;18(4):287-92.
- Pinheiro H, Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary diffuse gastric cancer - pathophysiology and clinical management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(6):1055-68.
- Pino M, Chung D. Application of molecular diagnostics for the detection of Lynch syndrome. *Expert Rev Mol Diagn*. 2010;10(5):651-65.

- Porter R. The Greatest Benefit to Mankind: a medical history of humanity from antiquity to the present. Harper Collins, London. 1997.
- Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*. 2014;505(7483):302-8.
- Rainville IR, Rana HQ. Next-generation sequencing for inherited breast cancer risk: counseling through the complexity. *Curr Oncol Rep*. 2014;16(3):371.
- Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA*. 2015;313(13):1347-61.
- Reimers L, Crew KD. Tamoxifen vs Raloxifene vs Exemestane for Chemoprevention. *Curr Breast Cancer Rep*. 2012;4(3):207-15.
- Resta RG. Defining and redefining the scope and goals of genetic counseling. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C(4):269-75.
- Rice MS, Murphy MA, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: a meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2012;5:13.
- Rich TA, Salazar M. Genetic risk assessment, counseling and testing. *Surg Oncol Clin N Am*. 2009;18(1):19-38.
- Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling*. 2012;21(2):151-61.
- Robson ME, Storm CD, Weitzel J, Wolins DS, Offit K. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):893-901.
- Rosenberg SM, Tracy MS, Meyer ME, et al. Perceptions, knowledge, and satisfaction with contralateral prophylactic mastectomy among young women with breast cancer: a cross-sectional survey. *Ann Intern Med*. 2013;159(6):373-81.
- Seigel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:212-36.
- Semple J, Metcalfe KA, Lynch HT, et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. International Rates of Breast Reconstruction After Prophylactic Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3817-22.
- Sereno M, Aguayo C, Guillen Ponce C, et al. Gastric tumours in hereditary cancer syndromes: clinical features, molecular biology and strategies for prevention. *Clin Transl Oncol*. 2011;13:599-610.
- Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3058-65.
- Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert HK, Schmiegel WH, Propping P. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) / Lynch syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(3):32-8.
- Taschner PE, den Dunnen JT. Describing structural changes by extending HGVS sequence variation nomenclature. *Hum Mutat*. 2011;32(5):507-11.
- Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, et al. Version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncology*. 2009;10:108-10.
- Torres-Mejia G, Royer R, Llacuachachi M, et al. Recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexican women with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2015;24(3):498-505.
- Tracy MS, Rosenberg SM, Dominici L, Partridge AH. Contralateral prophylactic mastectomy in women with breast cancer: trends, predictors, and areas for future research. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;140(3):447-52.
- Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, et al. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns*. 2004;13(2):83-114.
- Vaca-Paniagua F, Álvarez-Gómez RM, Frago-Ontiveros V, et al. Full-Exon pyrosequencing screening of BRCA germline mutations in Mexican women with inherited breast and ovarian cancer. *PLoS ONE*. 2012;7:e37432.
- Van Der Post RS, Vogelaaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015;52(6):361-74.
- Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Mallorca group. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013;62(6):812-23.
- Vidal Millán S, Taja-Chayeb L, Gutiérrez-Hernández O, et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Mexican breast cancer patients. *Eur J Gynaec Oncol*. 2009;5:527-30.
- Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer*. 2015;121(3):372-8.
- Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Llacuachachi M, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(2):389-94.
- Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurler P, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol*. 2009;27:3235-58.
- Walker JL, Powell CB, Chen LM, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer*. 2015;121(13):2108-20.
- Weissman SM, Burt R, Church J, et al. Identification of Individuals at Risk for Lynch Syndrome Using Targeted Evaluations and Genetic Testing: National Society of Genetic Counselors and the Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer Joint Practice Guideline. *J Genet Couns*. 2012;21:484-93.
- Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: An update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3149-64.
- Wendt C, Lindblom A, Arver B, von Wachenfeldt A, Margolin S. Tumour spectrum in non-BRCA hereditary breast cancer families in Sweden. *Hered Cancer Clin Pract*. 2015;13(1):15.
- Wolf A, Buchanan A, Farkas L. Historical review of Lynch syndrome. *J Coloproctol*. 2013;33(2):95-110.
- Wu CC, Shete S, Amos CI, Strong LC. Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res*. 2006;66:8287-92.

Guía rápida

Los principales tipos de cáncer hereditario: una guía rápida para la sospecha diagnóstica			
Síndromes	Gen/genes	Riesgo para cáncer	Medidas de prevención
Cáncer de mama/ ovario hereditario	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	De mama De ovario De próstata De páncreas Melanoma	Mastectomía y salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo. Resonancia magnética de mama o mastografía anual. Ultrasonido transvaginal + Ca-125 anual.
Síndrome de Lynch	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i> <i>EPCAM</i>	De colon De endometrio De ovario Gástrico Renal De vías biliares De intestino delgado De páncreas	Colonoscopia anual Histerectomía y salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo. Ultrasonido transvaginal + Ca-125. Examen general de orina anual.
Síndrome de Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Sarcoma Carcinoma adrenocortical De mama Tumores cerebrales Leucemia/linfoma	Mastectomía reductora de riesgo. Resonancia magnética de mama anual o mastografía en caso de no contar con ella. Resonancia magnética de cuerpo completo.
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	De mama De endometrio De tiroides De colon Renal	Mastectomía e histerectomía reductora de riesgo. Resonancia magnética de mama o mastografía anual. Ultrasonido transvaginal, considerar biopsia de endometrio anual. Ultrasonido tiroideo anual. Colonoscopia. Ultrasonido renal cada año o cada 2 años.
Cáncer gástrico difuso hereditario	<i>CDH1</i>	Gástrico De mama	Gastrectomía total reductora de riesgo. Endoscopia anual. Resonancia magnética de mama o mastografía anual.
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2	<i>RET</i>	De tiroides (carcinoma medular)	Tiroidectomía total reductora de riesgo.