



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y**  
**NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**VALORACIÓN DE CONOCIMIENTOS DE RIESGO GENÉTICO**  
**EN PORTADORES DE MUTACIÓN GERMINAL EN**  
**POBLACIÓN MEXICANA**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD EN:**  
**ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**SALVADOR GONZÁLEZ SANTIESTEBAN**

**ASESOR DE TESIS**

**DRA. YANIN CHÁVARRI GUERRA**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.**  
**OCTUBRE 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales**

**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**VALORACIÓN DE CONOCIMIENTOS DE RIESGO GENÉTICO EN  
PORTADORES DE MUTACIÓN GERMINAL EN POBLACIÓN MEXICANA**



---

Dra. Yanin Chávarri Guerra  
Tutora de Tesis  
Profesora Adjunto Oncología Médica  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



---

Dr. Eucario León Rodríguez  
Profesor Titular de Oncología Médica  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



---

Dr. Sergio Ponce de León Rosales  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

# ÍNDICE

I.	ABREVIATURAS.....	5
II.	RESUMEN .....	7
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	29
V.	JUSTIFICACIÓN.....	30
VI.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS .....	31
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
IV.	RESULTADOS.....	39
V.	DISCUSIÓN .....	45
VI.	CONCLUSIONES .....	48
VII.	BIBLIOGRAFÍA .....	49

## I. ABREVIATURAS

**ACMG:** American College of Medical Genetics and Genomics

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**ANOVA:** Análisis de varianza

**AT:** Ataxia-Telangiectasia

**BOADICEA:** Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm

**BER:** Base Excision Repair

**CDK1:** Cinasa dependiente de ciclina 1

**DE:** Desviación estándar

**IHQ:** Inmunohistoquímica

**INCMNSZ:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**LP:** Probablemente patogénica

**LS:** Síndrome de Lynch

**NF1:** Neurofibromatosis tipo 1

**MMR:** Mismatch repair

**MPF:** Factor promotor de maduración

**MSI:** Inestabilidad microsatelital

**NGS:** Next Generation Sequencing

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

**NSGC:** National Society of Genetic Counsellors

**OCDE:** Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa

**RM:** Resonancia magnética

**VP:** Variante patogénica

**VSI:** Variante de significado incierto

## **II. RESUMEN**

### **Antecedentes**

Estudio transversal que analizará el conocimiento de riesgo genético entre personas sometidas a estudio genético positivo para mutación germinal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ).

### **Métodos**

Se invitó a participar a portadores de mutaciones germinales en el INCMNSZ y el Hospital Zambrano Hellion TecSalud. Se utilizó la versión validada en español del *KnowGene cancer genetics questionnaire* que incluyó 16 preguntas de herencia, tamizaje, reducción de riesgo e interpretación de resultados. Todos los participantes recibieron consejería genética al menos 6 meses antes de participar en el estudio. Se calculó el puntaje medio de la prueba (proporción de respuesta correctas) y se utilizó prueba de Chi cuadrada para el análisis estadístico.

### **Resultados**

Entre agosto de 2020 a septiembre de 2021, se incluyeron 207 personas en el análisis. El 87.9% (182) fueron mujeres, el 63.8% (132) tenían diagnóstico previo de cáncer y el tumor primario más frecuente fue mama (81.8%). Los participantes contestaron correctamente el 57.8% de las preguntas, incorrectamente el 20.4% y el 21.8% como “No sé”. En el análisis estadístico se encontró una asociación entre el mayor nivel educativo y nivel socioeconómico a mejor rendimiento en la prueba. No existió asociación con el sexo, diagnóstico previo de cáncer y tipo de mutación.

### **Conclusión**

Estos resultados muestran que el entendimiento del resultado de una prueba genética positiva en población mexicana es subóptimo. Se deberán desarrollar nuevos modelos educativos que mejoren la consejería genética tradicional.

Se deberá evaluar si el nivel de entendimiento de los resultados de las pruebas genéticas influye en la adherencia a las estrategias de vigilancia y cirugías reductoras de riesgo en esta población.



### III. MARCO TEÓRICO

#### Introducción

El cáncer hereditario se desarrolla debido a una mutación en la línea germinal de un gen con predisposición al cáncer.<sup>1</sup> Aproximadamente del 5% al 10% de los cánceres tienen un componente hereditario.<sup>2</sup> Se han descrito más de 45 síndromes de cáncer hereditario, el riesgo de padecer cáncer en estos individuos es mayor que la población general, además son susceptibles a desarrollar más de un tipo de cáncer primario a edades tempranas.<sup>1</sup>

The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ha establecido las recomendaciones para el reporte de variantes genéticas en: 1) patogénica, 2) probablemente patogénica, 3) significado incierto, 4) probablemente benigna o 5) benigna.<sup>3</sup>

Actualmente, los síndromes de cáncer hereditario más frecuentes se localizan en los siguientes tipos tumorales:

Cáncer de mama: actualmente ocupa el 1º lugar en incidencia a nivel mundial y en México. Representa casi el 12% de los nuevos casos de cáncer en el mundo. Además es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres. Por el contrario, en los hombres es muy poco común, con una prevalencia menor del 1%.<sup>4</sup>

Aproximadamente, del 5 al 10% de los casos son hereditarios, causados mayoritariamente por mutaciones de la línea germinal en BRCA1 y BRCA2.<sup>5</sup>

Cáncer colorrectal: ocupa el tercer lugar en incidencia a nivel mundial y el segundo lugar en mortalidad.<sup>4</sup>

Cerca del 10% son de componente familiar, siendo el Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (HNPCC) y la Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP) los más significativos, debidos a alteraciones en los genes del sistema MMR y el gen APC respectivamente.<sup>6</sup>

Cáncer de ovario: el cáncer de ovario está asociado a mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2 hasta en el 20% de los casos y deficiencia de la recombinación homóloga hasta en otro 20%.<sup>7</sup>

Las indicaciones generales para referir a los pacientes a consejería genética y evaluación de riesgo de cáncer hereditario son: (1) pacientes con diagnóstico establecido de cáncer;

(2) pacientes y/o familiares que cumplan criterios diagnósticos de un síndrome genético asociado al cáncer; (3) pacientes con mutaciones genéticas conocidas;

Además existen criterios específicos por tipo de cáncer, se enlistan a continuación<sup>8,9</sup>:

### Cáncer de mama

- I. Diagnóstico de cáncer de mama  $\leq 50$  años
- II. Cáncer de mama triple negativo y edad  $\leq 60$  años
- III.  $\geq 2$  tumores primarios de mama en el mismo paciente
- IV. Herencia judía asquenazí y cáncer de mama a cualquier edad
- V.  $\geq 3$  casos de cáncer de mama, ovario, páncreas y/o cáncer de próstata agresivo en parientes cercanos (incluido el paciente)
- VI. Cáncer de mama y un tumor adicional relacionado con el síndrome de Li-Fraumeni (TABLA 1) en la misma persona o en dos familiares, uno diagnosticado  $\leq 45$  años
- VII. Cáncer de mama y  $\geq 1$  polipo hamartomatoso en la misma persona
- VIII. Cáncer de mama lobulillar y cáncer gástrico difuso en la misma persona
- IX. Cáncer de mama lobulillar en un familiar y cáncer gástrico difuso en otro, uno diagnosticado antes de los 50 años
- X. Cáncer de mama y dos criterios adicionales del síndrome de Cowden (TABLA 2) en la misma persona
- XI. Cáncer de mama en un hombre

### Cáncer colorectal

- I. Cáncer colorectal diagnosticado antes de los 50 años
- II. Cáncer colorectal diagnosticado  $\geq 50$  años si el paciente tiene un familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer colorectal o cáncer de endometrio diagnosticado a cualquier edad
- III. Cáncer colorectal y/o endometrial sincrónico o metacrónico en el mismo paciente
- IV. Cáncer colorectal con deficiencia de proteínas reparadoras de ADN
- V. Cáncer colorectal y dos casos adicionales de cánceres asociados al síndrome de Lynch (TABLA 3) en la misma persona o en familiares cercanos

- VI. Cáncer colorrectal y dos criterios adicionales del síndrome de Cowden (TABLA 2) en la misma persona
- VII. Cáncer colorrectal y un tumor adicional relacionado al síndrome de Li-Fraumeni (TABLA 1) en la misma persona o en dos familiares, uno diagnosticado  $\leq 45$  años
- VIII. Cáncer colorrectal con más de 10 pólipos adenomatosos acumulados en la misma persona

#### Cáncer de ovario, en trompas de falopio, o cáncer peritoneal primario

- I. Presente en una sola persona o en un familiar de primer grado

#### Melanoma

- I.  $\geq 3$  casos de melanoma y/o cáncer de páncreas en familiares cercanos
- II.  $\geq 3$  melanomas primarios en la misma persona
- III. Melanoma y cáncer de páncreas en la misma persona
- IV. Melanoma y astrocitoma en la misma persona o en dos familiares de primer grado

#### Cáncer de próstata

- I.  $\geq 2$  casos de cáncer de próstata diagnosticados  $\leq 55$  años en familiares cercanos
- II.  $\geq 3$  familiares de primer grado con cáncer de próstata
- III. Cáncer de próstata agresivo (puntaje de Gleason  $> 7$ ),  $\geq 2$  casos de cáncer de mama, ovario y/o de páncreas en familiares cercanos

#### Cáncer de tiroides

- I. Cáncer medular de tiroides
- II. Cáncer no medular de tiroides y un criterio adicional del complejo de Carney (TABLA 4) en la misma persona
- III. Cáncer no medular de tiroides y dos criterios adicionales del síndrome de Cowden (TABLA 2) en la misma persona

#### IV. Cáncer papilar de tiroides

#### Leucemia

- I. Leucemia diagnosticada <18 años, si se cumple algunos de los siguientes criterios:
  - a. Manchas café con leche y/u otros signos de neurofibromatosis tipo 1 o lesiones hipopigmentadas en piel
  - b. Padres consanguíneos
  - c. Historia familiar de cáncer asociado al síndrome de Li-Fraumeni (TABLA 1)
  - d. Segundo cáncer primario
  - e. Hermano con cáncer infantil
- II. Leucemia y un tumor adicional asociado al síndrome de Li-Fraumeni (TABLA 1) en la misma persona o en dos familiares cercanos, uno de ellos diagnosticado  $\leq 45$  años

**TABLA 1. Tumores asociados al síndrome de Li-Fraumeni**

Sarcoma de tejidos blandos
Osteosarcoma
Tumor cerebral
Cáncer de mama
Tumor adrenocortical
Leucemia
Cáncer broncoalveolar
Cáncer colorrectal

**TABLA 2. Criterios diagnósticos del síndrome de Cowden (National Comprehensive Cancer Network, 2013)**

Criterios mayores	
I.	Cáncer de mama
II.	Cáncer de endometrio (epitelial)
III.	Cáncer de tiroides (folicular)

<ul style="list-style-type: none"> <li>IV. Hamartomas gastrointestinales (incluidos ganglioneuromas pero excluyendo pólipos hiperplásicos; <math>\geq 3</math>)</li> <li>V. Enfermedad de Lhermitte-Duclos (adulto)</li> <li>VI. Macrocefalia (percentil <math>\geq 97</math>: 58cm para la mujer adulta, 60cm para el hombre adulto)</li> <li>VII. Pigmentación macular del glande del pene</li> <li>VIII. Lesiones mucocutáneas múltiples (cualquiera de las siguientes): <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Múltiples triquilemomas (<math>\geq 3</math>, al menos uno diagnosticado por biopsia)</li> <li>b. Queratosis actínica (queratosis palmoplantar y/o pápulas hiperqueratóticas acrales)</li> <li>c. Neuromas mucocutáneos (<math>\geq 3</math>)</li> <li>d. Papilomas orales (particularmente en lengua y encías), múltiples (<math>\geq 3</math>), o diagnosticadas por biopsia o por el dermatólogo</li> </ul> </li> </ul>
<p>Criterios menores</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Trastornos del espectro autista</li> <li>II. Cáncer de colon</li> <li>III. Acantosis glucogénica del esófago (<math>\geq 3</math>)</li> <li>IV. Lipomas (<math>\geq 3</math>)</li> <li>V. Discapacidad intelectual (coeficiente intelectual <math>\leq 75</math>)</li> <li>VI. Carcinoma de células renales</li> <li>VII. Lipomatosis testicular</li> <li>VIII. Cáncer de tiroides (papilar o variante folicular)</li> <li>IX. Lesiones estructurales de la glándula tiroides (adenoma, bocio multinodular)</li> <li>X. Anomalías vasculares</li> </ul>

**TABLA 3. Tumores asociados al síndrome de Lynch**

Adenocarcinoma colorrectal
Adenocarcinoma endometrial
Carcinoma urotelial (uréter y conductos colectores)
Cáncer gástrico
Cáncer de ovario
Cáncer de intestino delgado
Glioblastoma
Adenocarcinoma sebáceo
Cáncer del tracto biliar
Cáncer de páncreas

**TABLA 4. Criterios diagnósticos para el complejo de Carney**

2 o más criterios clínicos (confirmación histológica para los marcados con *)
I. Léntigo sin distribución típica (labios, conjuntiva y canto externo o interno, vagina y mucosa peneana)
II. Mixomas (cutáneos y/o mucosos)*
III. Mixoma cardiaco *
IV. Mixomatosis de mama* o imagen en resonancia magnética sugerente de este diagnóstico
V. Adenoma ductal de mama
VI. Enfermedad adrenocortical nodular pigmentaria primaria* o respuesta paradójica de CLU al test de Liddle
VII. Acromegalia por adenoma productor de GH*
VIII. Tumor de células gigantes de Sertoli calcificantes* o imagen característica de calcificaciones testiculares en ecografía
IX. Carcinoma tiroideo* o nódulos hipoeoicos múltiples en persona joven
X. Schwanoma psamomatoso melanótico*
XI. Nevus azules tipo epitelioide*
XII. Osteocondromixoma*

1 criterio anterior y 1 suplementario de los siguientes:

- I. Familiar de primer grado afectado con el complejo de Carney (según estos mismos criterios)
- II. Mutación germinal inactivante del gen PRKAR1A

## **Genes asociados a cáncer**

### ***RB1* (gen supresor de susceptibilidad al retinoblastoma)**

El gen del retinoblastoma 1 ( *Rb* 1) esta localizado en el cromosoma 13q14.2 y codifica proteínas que regulan el ciclo celular, la supervivencia y diferenciación celular.<sup>10,11</sup>

La inactivación de RB1 potencialmente conduce a la interrupción del patrón de crecimiento de las células de la retina y da como resultado un crecimiento celular incontrolable.

Alrededor del 60% de los pacientes con retinoblastoma (los casos no hereditarios) desarrollan la enfermedad a través de dos mutaciones (somáticas) o delección del gen RB1.<sup>11</sup> Estos pacientes tienen enfermedad unilateral, en la que los tumores aparecen solo en un ojo. Un menor porcentaje (alrededor del 40%) de los pacientes posee una mutación de la línea germinal RB1; la mayoría de ellos tienen enfermedad bilateral, es decir, desarrollan retinoblastoma de manera bilateral. Aproximadamente el 2% de los casos esporádicos unilaterales también pueden ser portadores de mutaciones en la línea germinal.<sup>12</sup>

Además de su papel causal en el retinoblastoma, la pérdida de Rb tiene efectos profundos en la diferenciación, supervivencia, senescencia y estabilidad del genoma, jugando un papel excepcionalmente destacado en el desarrollo de diversos tipos de cáncer.<sup>13</sup>

### ***TP53***

El gen TP53 se encuentra en el cromosoma 17p13.1 y codifica la proteína supresora de tumores p53. El supresor de tumores p53 es el principal respondedor celular a diversas señales de estrés como la activación de oncogenes, daño del ADN, hipoxia, especies reactivas de oxígeno, etc. Tras la activación, p53 induce numerosas respuestas celulares, incluida la detención del ciclo celular para restaurar la integridad genética o apoptosis, senescencia o ferroptosis para eliminar células irrecuperables. Por lo tanto,

p53 se considera el “guardián del genoma” para prevenir la acumulación de mutaciones oncogénicas.<sup>14,15</sup>

Sobre la base de las bases de datos de GLOBOCAN y TP53, las mutaciones de TP53 están presentes en aproximadamente el 29% de todos los casos de cáncer diagnosticados a nivel mundial (n=25, ~92% de la incidencia total de la tasa de incidencia y mortalidad estandarizada por edad) y el 32% de los casos de tumores sólidos, es decir, excluyendo leucemia y mieloma múltiple (n=23, ~88%). Las mutaciones se encuentran en aproximadamente 1 de cada 3 de todos los tumores malignos que ocurren en la población mundial.<sup>16</sup> Las mutaciones TP53 no solo elevan la susceptibilidad al cáncer si no que también son una característica hereditaria del síndrome de Li-Fraumeni.<sup>17</sup>

### **APC**

El gen APC se localiza en el cromosoma 5q21-q22 y codifica una proteína de 310 kDa que se compone de 2843 aminoácidos.<sup>18</sup> La proteína APC es un regulador negativo en la señalización de la vía Wnt cuya función es controlar la proliferación celular y diferenciación en el tracto gastrointestinal.<sup>19</sup> Las alteraciones del gen del APC tiene múltiples roles en la tumorigénesis colorrectal. Tanto la pérdida de las funciones supresoras como la ganancia de funciones contribuyen al inicio, progresión y mantenimiento del cáncer colorrectal.<sup>18</sup>

Aproximadamente el 75% de la secuencia codificada se encuentra en el exon 15, la región más asociada a mutaciones germinales y somáticas del APC.<sup>20</sup> Las mutaciones germinales del APC se asocian a poliposis adenomatosa familiar, la condición hereditaria mayormente relacionada con el cáncer de colon.<sup>21</sup> Las mutaciones somáticas del APC se encuentran hasta en el 80% de cáncer colorrectal y pérdida de heterocigosidad del cromosoma 5q se ha reportado en 30 a 40% de los casos de cáncer colorrectal.<sup>22,23</sup>

### **ATM**

Ataxia-telangiectasia (AT) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por ataxia cerebelar, anomalías oculomotoras, telangiectasias, inmunodeficiencia, infecciones sinopulmonares, radiosensibilidad e incremento en el riesgo de malignidad.<sup>24</sup> Debido a que *ATM* se asocia con un patrón de herencia autosómico recesivo, solo aquellos individuos con 2 copias dañadas serán afectados por la enfermedad



neurodegenerativa. En cambio, los heterocigotos son fenotípicamente normales, pero su riesgo de cáncer de mama es mayor al de la población general.<sup>25</sup> En un metaanálisis de tres cohortes, el riesgo relativo de cáncer de mama en portadores de mutación *ATM* fue de 2.8 [Intervalo de confianza 95% (IC): 2.2 a 3.7;  $p = <.00001$ ]<sup>26,27</sup>

Las guías NCCN recomiendan el tamizaje para cáncer de mama con mastografía anual con consideración de tomosíntesis, y considerar RM de mama contrastada a partir de los 40 años. No hay evidencia suficiente para recomendar mastectomía reductora de riesgo.

### ***BRCA1***

El gen *BRCA1* se encuentra en el cromosoma 17q21.31, contiene 22 exones que abarcan aproximadamente 110 kb de ADN y codifica una fosfoproteína nuclear de 190 kD que desempeña un papel en el mantenimiento de la estabilidad genómica y también actúa como supresor de tumores. El exón más grande tanto en *BRCA1* como en *BRCA2* es el exón 11, que alberga las mutaciones más importantes y frecuentes en pacientes con cáncer de mama.

La proteína codificada por *BRCA1* se combina con otros supresores de tumores, sensores de daño del ADN y transductores de señal para formar un gran complejo de proteínas de múltiples subunidades conocido como complejo de vigilancia del genoma asociado a *BRCA1*. Esta proteína desempeña un papel en la transcripción, reparación y recombinación del ADN.<sup>28</sup>

Las mutaciones en este gen confieren un riesgo del 46 al 87% de cáncer de mama, y del 1.2% de cáncer de mama en hombres, del 39 al 63% de cáncer de ovario, de 8.6% de cáncer de próstata a la edad de 65 años y del 1 al 3% de cáncer de páncreas.<sup>29</sup>

### ***BRCA2***

Al igual que *BRCA1*, *BRCA2* está involucrado en el mantenimiento de la estabilidad del genoma. El gen *BRCA2* se encuentra en el cromosoma 13q12.3.

Los portadores de mutaciones de *BRCA2* tienen riesgo de padecer cáncer de mama (del 38 al 84% en mujeres y más del 8.9% en hombres), cáncer de ovario (del 16 al 27%), cáncer de próstata (15% a los 65 años y aproximadamente del 20% durante toda la vida) y cáncer de páncreas (del 2 al 7%).<sup>29</sup>

### ***BRIP1***

El gen *BRIP1* se encuentra en el cromosoma 17q23.2 y codifica una proteína una adenosina trifosfatasa y ADN helicasa dependiente de ADN, necesaria para las funciones de reparación del daño del ADN asociadas con BRCA.<sup>30</sup>

*BRIP1* se describió por primera vez en 2006 como un gen de predisposición al cáncer de mama.<sup>31</sup> Sin embargo, en la actualidad el papel de *BRIP1* el papel de *BRIP1* en la patogénesis del cáncer de mama es controversial<sup>32</sup>. Sin embargo, las mutaciones de la línea germlinal en *BRIP1* confieren un riesgo moderado para cáncer de ovario, especialmente el subtipo epitelial seroso de alto grado.<sup>33-36</sup>. Para portadores de la mutación *BRIP1* se ha calculado un riesgo acumulado para cáncer de ovario a los 80 años del 5,8%.<sup>35</sup>

### ***CHEK2***

*CHEK2* es una serina / treonina quinasa que se activa tras el daño del ADN y está implicada en las vías que gobiernan la reparación del ADN, la detención del ciclo celular o la apoptosis en respuesta al daño inicial.

El gen *CHEK2* se activa mediante la fosforilación de Thr68 por *ATM*, lo que provoca la dimerización del gen que le permite adquirir actividad quinasa. *CHEK2* luego reacciona con la fosfatasa *CDC25*, la proteína quinasa de serina / treonina *NEK6*, el factor de transcripción *FOXM1*, la proteína *p53* y *BRCA1* o *BRCA2*.<sup>37</sup> *CHEK2* regula la división celular evitando que las células entren en la mitosis o detengan el ciclo celular en la fase G1, en respuesta al daño del ADN. Por lo tanto, *CHEK2* es esencial para la regulación del ciclo celular y la pérdida de la función quinasa se ha correlacionado con la susceptibilidad hereditaria al cáncer.<sup>38</sup>

Se detectaron diferentes mutaciones de *CHEK2* entre pacientes con síndrome de Li-Fraumeni.<sup>39</sup> Además, las mutaciones de este gen se correlacionaron con otros tipos de cáncer. Los portadores masculinos tienen un mayor riesgo de cáncer de próstata, ya que la sobreexpresión de *CHEK2* disminuye el crecimiento celular, mientras que su regulación a la baja afecta la actividad del receptor de andrógenos.<sup>40,41</sup>

La variante I157T se asocia con otros tipos de cáncer, incluidos los de mama (odds ratio [OR] 1,4;  $p = 0,02$ ), próstata (OR 1,7;  $p = 0,002$ ), riñón (OR 2,1;  $p = 0,0006$ ), colon (OR 2,0;  $p = 0,001$ ) y cáncer de tiroides (OR 1,9;  $p = 0,04$ ).<sup>42</sup>

### ***NF1***

NF1, también conocida como enfermedad de Recklinghausen o neurofibromatosis periférica es un síndrome de predisposición tumoral autosómico dominante. Las neoplasias asociadas a NG1 incluyen tumores de la vaina del nervio periférico, gliomas, leucemia, feocromocitomas, tumores del estroma gastrointestinal y otros.<sup>43</sup>

Criterios diagnósticos para neurofibromatosis tipo 1 (dos o más de los siguientes):

-Al menos 6 máculas café con leche (>5mm de diámetro en individuos prepuberales y >15mm en individuos pospuberales)

-Pecas en región axilar o inguinal

-Glioma óptico

-Al menos dos nódulos de Lisch (hamartomas del iris)

-Al menos dos neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme

-Una lesión ósea distintiva (displasia esfenoidal o pseudoartrosis tibial)

-Familiar de primer grado con NF1

Aproximadamente 30% de los pacientes con NF1 cumplirán al menos 1 criterio a la edad de 1 año, 97% cumplirá 2 criterios a los 8 años y todos los pacientes cumplirán los criterios diagnósticos a los 20 años.<sup>44</sup>

### ***PALB2***

El gen *PALB2* se encuentra en el brazo corto del cromosoma 16.<sup>45</sup> Este gen codifica para la proteína PALB2 que juega un papel central en la reparación de daño del ADN mediante la modulación de BRCA2 con RAD51 en los sitios de ruptura de ADN de doble cadena. *PALB2* es un gen de susceptibilidad para cáncer de mama y anemia de fanconi.<sup>46</sup> Se ha reportado que *PALB2* tiene un patrón de penetrancia incompleto.<sup>47</sup> En otros estudios las mutaciones en *PALB2* están asociados a 2 a 30 veces más riesgo de cáncer de mama.<sup>48</sup>

### ***PTCH1***

Ptch es el receptor para la proteína Hh. El gen *PTCH1* se localiza en el cromosoma 9q22.3.<sup>49</sup> *PTCH1* se expresa principalmente en células mesenquimales que expresan la proteína SHh.<sup>50</sup> El ciclo celular es regulado por Ptch y Hh en dos formas: 1) Ptch sin Hh se une al factor promotor de maduración (MPF), compuesto por ciclina B1 y la cinasa

dependiente de ciclina 1 (CDK1). 2) La transmisión de la señal Hh lleva a la transcripción de ciclina D y ciclina E.<sup>51</sup> La disfunción de la vía de señalización de Hh se asocia al síndrome de carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin), meduloblastoma, rhabdomyosarcoma, meningioma y carcinoma basocelular.<sup>52</sup>

### ***PTEN***

El síndrome de tumor hamartoma PTEN en realidad se refiere a un espectro de enfermedades con mutaciones asociadas al gen *PTEN*. Estas enfermedades incluyen el síndrome de Cowden (TABLA 2), síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, enfermedad de Lhermitte-Duclos y macrocefalia asociada a espectro autista.

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba: Síndrome caracterizado por macrocefalia, pólipos intestinales, lipomas y máculas peneanas pigmentadas.<sup>53</sup>

### ***RAD50***

El complejo MRN está formado por Mre11, Rad50 y Nbs1, el cual juega un papel crítico en la reparación de la ruptura del ADN de doble cadena. La forma deficiente de Rad50 hace que falle la activación de ATM.<sup>54</sup> El gen *RAD50* se considera de baja penetrancia y actualmente hay evidencia insuficiente de una asociación con cáncer de mama y/u ovario. No se puede hacer alguna recomendación de tamizaje de cáncer de mama con RM, salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo y mastectomía bilateral reductora de riesgo.<sup>55</sup>

### ***SDHB***

SDH es un complejo de enzimas mitocondriales que forma parte del ciclo del ácido tricarboxílico. Los genes *SDH* funcionan como genes supresores de tumores.<sup>56</sup> El mecanismo preciso por el cual la mutación *SDH* genera transformación tumoral no está completamente comprendido, pero podría deberse al succinato como oncometabolito.<sup>57</sup> La mayoría de los casos familiares de feocromocitomas y paragangliomas extraadrenal, y el 10-20% de los casos esporádicos van a ser portadores de mutaciones germinales. Los paragangliomas y feocromocitomas relacionados a *SDHB* generalmente se diagnostican como un tumor único pero tienen mayor incidencia de enfermedad metastásica.<sup>58</sup>

## **MAX**

El factor X asociado a Myc (MAX) es una proteína expresada en el tejido normal y tumoral. La proteína MAX media varias funciones celulares como proliferación, diferenciación y apoptosis a través del complejo proteico MYC-MAX.<sup>59</sup> La expansión en el estudio de feocromocitomas y paragangliomas hereditarios han incluido al gen *MAX* como gen de susceptibilidad para este tumor. Sin embargo, debido al número limitado de registros de pacientes con este gen, no existen recomendaciones clínicas específicas.<sup>60</sup>

## **MLH1, MSH2 y MSH6**

El sistema de reparación de *mismatch* (MMR) tiene una importancia central en la rectificación de la secuencia de ADN durante su replicación. Este sistema está integrado principalmente por cuatro proteínas (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) que interactúan para detectar los sitios de *mismatch* y cortarlos para que la ADN polimerasa y ADN ligasa puedan corregirlos.<sup>61</sup>

Los microsatélites son motivos cortos de AND de 1 6 bases repetidas y distribuidas a lo largo del genoma en regiones codificantes y no codificantes. Debido a su estructura repetida, los microsatélites tiene una alta tasa de errores que normalmente se reparan por el sistema de MMR. La pérdida de función de una de las proteínas del sistema de MMR lleva a la acumulación de errores en los microsatélites, como inserciones o deleciones, lo que resulta en inestabilidad genética.<sup>62</sup> La inestabilidad microsatelital (MSI) se puede detectar por PCR mediante la amplificación de marcadores microsatelitales específicos o por la pérdida inmunohistoquímica de alguna de las proteínas del sistema de MMR. El síndrome de Lynch está relacionado a la mutación germinal de uno de los genes del sistema de MMR (usualmente MLH1 o MSH2). En el caso del cáncer colorrectal esporádico con MSI, usualmente hay una inactivación epigenética del gen hMLH1 por la metilación del gen promotor.<sup>63</sup>

Criterios para la evaluación de síndrome de Lynch (LS):

- I. Variante patogénica de LS documentada en la familia
- II. Historia personal de un tumor con deficiencia de MMR determinada por PCR, NSG o IHQ

- III. Historia personal de cáncer colorrectal o endometrial con uno de los siguientes:
  - a. Diagnóstico antes de los 50 años
  - b. Cáncer sincrónico o metacrónico relacionado a LS a cualquier edad
  - c. Familiares de primer grado o segundo grado con un cáncer relacionado a LS diagnosticado antes de los 50 años
  - d. 2 o más familiares de primer grado o segundo grado con un cáncer relacionado a LS diagnosticado a cualquier edad
- IV. Historia familiar de cualquiera de los siguientes:
  - a. 1 o más familiares de primer grado con cáncer colorrectal o endometrio diagnosticado antes de los 50 años
  - b. 1 o más familiares de primer grado con cáncer colorrectal o endometrio y un cáncer sincrónico o metacrónico relacionado a LS a cualquier edad
  - c. 2 o más familiares de primer o segundo grado con cáncer relacionado a LS, incluyendo 1 diagnosticado antes de los 50 años
  - d. 3 o más familiares de primer o segundo grado con cáncer relacionado a LS diagnosticado a cualquier edad
- V. Riesgo incrementado de síndrome de Lynch por el modelo de predicción:
  - a. Un individuo con  $\geq 5\%$  de tener una variante patogénica de un gen de MMR basado en modelos predictivos (ej. PREMM5, MMRpro, MMRpredict)
    - i. Personas con historia personal de cáncer colorrectal o endometrio con un puntaje PREMM5  $\geq 2.5\%$  se deben considerar para panel genético
    - ii. Personas sin historia personal de cáncer, algunos datos estudios sugieren utilizar el puntaje PREMM5  $\geq 2.5\%$  para realizar estudio genético

Estrategias de vigilancia/prevención de acuerdo al gen afectado<sup>64</sup>:

#### *MLH1*

Cáncer de colon: Colonoscopia a los 20-25 años o 2-5 años antes del caso de cáncer de colon más temprano si este se diagnosticó antes de los 25 años y repetir cada 1-2 años

Cáncer de endometrio: Educación de síntomas de cáncer de endometrio. La histerectomía no reduce la mortalidad por cáncer de endometrio pero reduce la incidencia de cáncer de endometrio, por lo que puede ser considerada. Se puede considerar biopsia endometrial cada 1-2 años iniciando a los 30-35 años, aunque no se ha probado su beneficio. No se recomienda el ultrasonido transvaginal como tamizaje de cáncer de endometrio.

Cáncer de ovario: La salpingooforectomía bilateral puede reducir la incidencia de cáncer de ovario. La decisión de realizar este procedimiento debe ser individualizado.

Cáncer urotelial: No hay evidencia clara que apoye el tamizaje de cáncer urotelial. Se puede realizar con análisis urinario anual iniciando a los 30-35 años.

Cáncer de páncreas: Considerar tamizaje de cáncer de páncreas iniciando a los 50 años (o 10 años antes del caso familiar de cáncer de páncreas más temprano) para individuos con 1 o más familiares de primer o segundo grado con antecedente de cáncer de páncreas. Se recomienda realizar tamizaje con RM contrastada anual o ultrasonido endoscópico.

Cáncer de próstata: Se puede considerar iniciar tamizaje anual a partir de los 40 años.

Cáncer de mama: No hay evidencia para realizar un tamizaje especial.

### *MSH2 y EPCAM*

Cáncer de colon: Colonoscopia a los 20-25 años o 2-5 años antes del caso de cáncer de colon más temprano si este se diagnosticó antes de los 25 años y repetir cada 1-2 años

Cáncer de endometrio: Educación de síntomas de cáncer de endometrio. La histerectomía no reduce la mortalidad por cáncer de endometrio pero reduce la incidencia de cáncer de endometrio, por lo que puede ser considerada. Se puede considerar biopsia endometrial cada 1-2 años iniciando a los 30-35 años, aunque no se ha probado su beneficio. No se recomienda el ultrasonido transvaginal como tamizaje de cáncer de endometrio.

Cáncer de ovario: La salpingooforectomía bilateral puede reducir la incidencia de cáncer de ovario. La decisión de realizar este procedimiento debe ser individualizado.

Cáncer urotelial: No hay evidencia clara que apoye el tamizaje de cáncer urotelial. Se puede realizar con análisis urinario anual iniciando a los 30-35 años.

Cáncer de páncreas: Existe información limitada del riesgo de cáncer de páncreas en portadores de variante patogénica de *MSH2*. Considerar tamizaje de cáncer de páncreas iniciando a los 50 años (o 10 años antes del caso familiar de cáncer de páncreas más temprano) para individuos con 1 o más familiares de primer o segundo grado con antecedente de cáncer de páncreas. Se recomienda realizar tamizaje con RM contrastada anual o ultrasonido endoscópico.

Cáncer de próstata: Se puede considerar iniciar tamizaje anual a partir de los 40 años.

Cáncer de mama: No hay evidencia para realizar un tamizaje especial.

#### *MSH6*

Cáncer de colon: Colonoscopia a los 30-35 años o 2-5 años antes del caso de cáncer de colon más temprano si este se diagnosticó antes de los 30 años y repetir cada 1-2 años

Cáncer de endometrio: Educación de síntomas de cáncer de endometrio. La histerectomía no reduce la mortalidad por cáncer de endometrio pero reduce la incidencia de cáncer de endometrio, por lo que puede ser considerada. Se puede considerar biopsia endometrial cada 1-2 años iniciando a los 30-35 años, aunque no se ha probado su beneficio. No se recomienda el ultrasonido transvaginal como tamizaje de cáncer de endometrio.

Cáncer de ovario: La salpingooforectomía bilateral puede reducir la incidencia de cáncer de ovario. La decisión de realizar este procedimiento debe ser individualizado.

Cáncer urotelial: No hay evidencia clara que apoye el tamizaje de cáncer urotelial. Se puede realizar con análisis urinario anual iniciando a los 30-35 años.

Cáncer de páncreas: Considerar tamizaje de cáncer de páncreas iniciando a los 50 años (o 10 años antes del caso familiar de cáncer de páncreas más temprano) para individuos con 1 o más familiares de primer o segundo grado con antecedente de cáncer de páncreas. Se recomienda realizar tamizaje con RM contrastada anual o ultrasonido endoscópico.



Cáncer de próstata: Se puede considerar iniciar tamizaje anual a partir de los 40 años.

Cáncer de mama: No hay evidencia para realizar un tamizaje especial.

### *PMS2*

Cáncer de colon: Colonoscopia a los 30-35 años o 2-5 años antes del caso de cáncer de colon más temprano si este se diagnosticó antes de los 30 años y repetir cada 1-2 años

Cáncer de endometrio: Educación de síntomas de cáncer de endometrio. La histerectomía no reduce la mortalidad por cáncer de endometrio pero reduce la incidencia de cáncer de endometrio, por lo que puede ser considerada. Se puede considerar biopsia endometrial cada 1-2 años iniciando a los 30-35 años, aunque no se ha probado su beneficio. No se recomienda el ultrasonido transvaginal como tamizaje de cáncer de endometrio.

Cáncer de ovario: Los portadores de mutación en *PMS2* tienen un riesgo similar a la población general. La salpingooforectomía bilateral puede reducir la incidencia de cáncer de ovario. La decisión de realizar este procedimiento debe ser individualizado.

Cáncer urotelial: No hay evidencia clara que apoye el tamizaje de cáncer urotelial. Se puede realizar con análisis urinario anual iniciando a los 30-35 años.

Cáncer de páncreas: Los portadores de mutación *PMS2* no se ha documentado que tengan riesgo incrementado de cáncer de páncreas.

Cáncer de próstata: Se puede considerar iniciar tamizaje anual a partir de los 40 años.

Cáncer de mama: No hay evidencia para realizar un tamizaje especial.

### ***MUTYH***

La proteína MUTYH es una glucosilasa involucrada en la reparación de bases por excisión (BER). Este daño al ADN está asociado al estrés oxidativo, específicamente a la oxidación de guanina a 8-oxo-7,8,-dihidro-2'-deoxiguanosina (8-oxoG) que lleva a la falla en el apareamiento de la guanina.<sup>65</sup> La disfunción de la proteína MUTYH genera transversiones somáticas G>T en múltiples genes, incluyendo APE y K-ras.<sup>66</sup> Existe

información limitada del fenotipo asociado con las variantes patogénicas bialélicas de *MUTYH*. Se puede clasificar el fenotipo como<sup>67</sup>:

- I. Fenotipo dominado por múltiples pólipos adenomatosos colorrectales o poliposis adenomatosa colorrectal, más frecuentemente en su forma atenuada
- II. Alta frecuencia de cáncer colorrectal al diagnóstico en los casos índice (más del 50% de los casos)
- III. Posible poliposis adenomatosa duodenal o pólipos adenomatosos duodenales
- IV. No manifestaciones extragastrointestinales asociadas a excepción de lesiones derivadas de glándulas sebáceas (lesiones hiperplásicas sebáceas, adenomas sebáceos o carcinoma sebáceo)

### **Consejería genética**

La *National Society of Genetic Counselors* define a la consejería genética como “el proceso de ayudar a las personas a comprender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas a la enfermedad” e integra la historia clínica personal y familiar, los estudios de patología e imagen y los exámenes genéticos, comprende la percepción que tiene el paciente de su afección, implica la educación sobre la herencia e historia natural del cáncer y finalmente asesora sobre la disponibilidad, ventajas y desventajas de las pruebas genéticas disponibles, las implicaciones de los resultados, las intervenciones y estrategias dirigidas para el tratamiento oportuno y la reducción del riesgo de cáncer en los pacientes afectados y en los miembros de la familia. <sup>8,68</sup>

La asesoría preprueba genética que se ofrece a los pacientes incluye explicar el concepto de riesgo de cáncer heredado, una revisión detallada de los antecedentes personales, información de los principales genes de interés, opciones y limitaciones de las estrategias de prevención y vigilancia, mencionar estrategias de manejo de algunos genes de alta penetrancia (por ejemplo, cirugías reductoras de riesgo), las categorías de las variantes genéticas e impacto de los resultados en sus familiares.

Una vez que se ha realizado la prueba genética, se debe explicar el resultado con una explicación cualitativa y cuantitativa del riesgo de cáncer y hacer recomendaciones de

estrategias de reducción de riesgo y detección temprana de cáncer (incluyendo evaluaciones clínicas, imagen, procedimientos quirúrgicos y quimioprevención).<sup>69</sup>

Las pruebas genéticas para susceptibilidad hereditaria a cáncer son cada vez más informativas en la atención oncológica y también una oportunidad para guiar el tratamiento y la atención preventiva. Históricamente la mayor proporción de pruebas genéticas para cáncer de mama y ovario se realizaron para los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Actualmente, se han podido identificar una mayor cantidad de genes con un riesgo de cáncer variable.<sup>70</sup> La información de un riesgo incrementado de desarrollar cáncer hereditario después de completar la consejería genética, tiene implicaciones para el individuo sometido a la prueba y para sus familiares.

Tras la identificación de genes cuyas mutaciones se asocian a un alto riesgo de cáncer, es muy importante realizar intervenciones que benefician a los pacientes afectados y a sus familiares y el asesoramiento genético nace ante esta necesidad.

## **¿Cómo realizar consejería genética en oncología?**

### **Preparación del paciente**

Una conversación entre el médico remitente y el paciente es esencial para preparar al paciente y hacer que la cita de asesoramiento genético sea lo más útil posible.

La preparación de la consulta antes de la entrevista implica revisar los registros médicos, exámenes y estudios pertinentes que asistan en la evaluación de riesgos así como en la identificación de posibles diagnósticos, además de conocer las expectativas y motivaciones del paciente sobre la consulta además de evaluar los conocimientos generales que posee el paciente previo a la consejería genética.<sup>71</sup>

### **Recolección de antecedentes médicos personales y familiares**

La información de los antecedentes familiares en combinación con los antecedentes personales de cáncer del paciente, deben determinar si el paciente puede o no tener un síndrome hereditario que le confiera susceptibilidad al cáncer, si se beneficia o no de la consejería genética y si es o no candidato para una prueba genética o si solo requiere un seguimiento más intensivo que un paciente con cáncer esporádico.

La historia familiar debe estar clara y completamente documentada en el registro médico y debe contener información de los familiares de primer (hermanos, padres, hijos) y segundo grado (abuelos, tías, tíos, nietos, sobrinos, medios hermanos) en ambos lados de la familia, es decir, tanto por el lado materno como paterno, la etnia y para cada caso de cáncer en la familia establecer la edad al diagnóstico y el tipo de cáncer, también deben incluirse los resultados de pruebas genéticas<sup>2</sup>.

Una adecuada historia familiar puede mostrar diversos factores de riesgo para desarrollar cáncer, tales como edad temprana de aparición del cáncer, múltiples parientes afectados con cáncer en el mismo lado de la familia, y múltiples tumores primarios, especialmente en el mismo órgano (como mama, colon riñón) en un mismo individuo<sup>2</sup>.

La evaluación de la genealogía permite discriminar los factores de riesgo genéticos (hereditarios) de los factores ambientales (estilo de vida, exposición a tóxicos, etc.) siendo de gran utilidad como herramienta de educación en la promoción en salud y la prevención de enfermedades y se considera estándar de oro en la evaluación integral de los pacientes en genética médica, consejería genética e investigación. Siempre debe evaluarse el pedigrí íntegral de tres generaciones además permite evaluar el tipo de herencia: autosómica dominante, autosómica recesiva, recesiva ligado al cromosoma X, dominante ligado al cromosoma X.<sup>72</sup>

### **Contenido de la consejería genético**

Una vez que se recopilan los antecedentes personales y familiares, se utilizan para evaluar la posibilidad de una etiología hereditaria e identificar la posibilidad de que la enfermedad se presente o reaparezca. Hay dos aspectos adicionales en el proceso de consejería genético: ayudar al individuo (y la familia) a comprender las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas a la enfermedad, y ayudarlo a adaptarse a estas implicaciones. <sup>68</sup>

### **Asesoramiento genético antes de la prueba genética<sup>69</sup>**

- I. Concepto de riesgo cáncer hereditario
- II. Información de mutaciones genéticas de interés incluyendo discusiones cualitativas y cuantitativas de riesgos de cáncer
- III. Opciones y limitaciones de vigilancia médica y estrategias de prevención
- IV. Mención específica de síndromes de alta penetrancia con estrategias de manejo

- V. Categorías de resultados (ejemplo; VIS, LP)
- VI. Implicaciones posibles para los miembros de la familia y la importancia de compartir los hallazgos con otros familiares, impacto en las decisiones reproductivas e impacto psicológico y/o ansiedad
- VII. Costos asociados y cobertura de seguro de gastos médicos
- VIII. Revisión de los paneles multigenes disponibles y decisión conjunta del más apropiado
- IX. Riesgos y protecciones contra la discriminación genética por empresas o aseguradoras
- X. Problemas de confidencialidad

#### **Asesoramiento después de la prueba genética<sup>69</sup>**

- I. Explicación de los riesgos cualitativos y cuantitativos de cáncer de acuerdo a resultado.
- II. Si se encuentra VP o LP, discutir la herencia (materna versus paterna versus indeterminada), identificación de los familiares que hay que referir a la valoración genética
- III. Discusión de cuál es la mejor forma de contactar a los familiares (carta, llamada telefónica, red social)
- IV. Si no se encuentra VP o LP, explicar la diferencia entre variantes conocidas versus desconocidas (negativo verdadero versus VSI)
- V. Recomendaciones de seguimiento genético
- VI. Recomendar estrategias de detección temprana y reducción de riesgo, incluyendo evaluaciones clínicas, imagen, procedimientos o cirugía y quimioprevención
- VII. Realizar referencia a servicios pertinentes (ejemplo; cirugía oncológica para mastectomía profiláctica)

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A pesar de que cada vez se realizan más estudios genéticos en población de alto riesgo, existe poca información a nivel mundial del nivel de entendimiento de la consejería genética en personas con mutaciones conocidas. El proceso de consejería genética no solo consiste en la selección de pacientes y realización de pruebas genéticas, es muy importante la comunicación del resultado de tal forma que la persona entienda las implicaciones clínicas de su resultado.

La mayoría de los estudios que han evaluado los conocimientos de los resultados de pruebas genéticas se centran en la percepción del riesgo de desarrollar cáncer en un futuro o valoran la ansiedad asociada al resultado genético. Estos estudios se han realizado principalmente en poblaciones de países desarrollados con características sociodemográficas distintas a países latinoamericanos.

Existe poca información del nivel de comprensión de la asesoría genética en pacientes con mutaciones conocidas, pero esto no significa que este deba de ser un procedimiento de transmisión de información unidireccional.

## **V. JUSTIFICACIÓN**

Las recomendaciones internacionales para la asesoría genética se han desarrollado en países con características culturales, educativas y socioeconómicas muy distintas a nuestro país. En México no se ha evaluado el nivel de conocimientos de personas con mutaciones conocidas que han recibido consejería genética. La identificación de los factores que dificulten el entendimiento de la información genética puede ayudar a mejorar los métodos tradicionales de consejería genética.

Es posible que el nivel de conocimientos del resultado de una prueba genética pueda tener un impacto en la comunicación de información a los familiares, implementación de tamizajes y cirugías reductoras de riesgo.

## **VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS**

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es nivel de conocimientos de riesgo genético en personas con mutaciones germinales documentadas después de haber recibido consejería genética?

### **Hipótesis**

Los factores sociodemográficos influyen en el entendimiento de la consejería genética en pacientes con mutaciones germinales documentadas.

### **Hipótesis nula**

Los factores sociodemográficos no influyen en el entendimiento de la consejería genética en pacientes con mutaciones germinales documentadas.

### **Objetivo principal**

1. Identificar factores que se asocian a pobre entendimiento de la consejería genética.

### **Objetivos específicos**

1. Evaluar el nivel de conocimiento de riesgo genético de pacientes con mutación conocida después de recibir consejería genética en población mexicana.
2. Describir las características demográficas de los pacientes sometidos a panel genético.
3. Describir la frecuencia de mutaciones en pacientes con un panel genético positivo



## **VII. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

El presente trabajo es un estudio transversal y analítico, realizado en dos centros de atención de tercer nivel en Ciudad de México y Monterrey. El objetivo del estudio fue evaluar el nivel de entendimiento de la consejería genética otorgada a pacientes con mutaciones germinales conocidas. El presente estudio se apegó a las normas y directivas del Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del INCMNSZ, entendiendo el Capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

### **Universo del estudio**

Se incluyeron las personas mayores de 18 años con cualquier mutación germinal documentada en panel genético y que hayan recibido consejería genética por lo menos 6 meses antes de ingresar a este estudio. Se realizó la aplicación del cuestionario de conocimientos durante el periodo comprendido entre agosto de 2020 y septiembre de 2021.

### **Criterios de inclusión**

- I. Cumplir algún criterio de inclusión para estudio genético en sangre:
  - I. Tener antecedentes personales de cáncer y/o antecedentes familiares de cáncer que indiquen la existencia de una predisposición genética. Esta predisposición genética puede manifestarse como:
    - 1) diagnóstico de cáncer a una edad temprana
    - 2) múltiples neoplasmas primarios en el miembro afectado
    - 3) presencia de tipos de tumores raros en la familia
    - 4) malformaciones congénitas
    - 5) otros tipos de brotes de cáncer dentro de la familia
    - 6) cualquier otra enfermedad o afección genética que predisponga al cáncer.

II. Las personas también podrían reunir los requisitos si pertenecen a un grupo que se sabe o se sospecha que podría tener más probabilidades de ser portadores de una alteración genética o de estar expuestas a sustancias que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer. (Entre los ejemplos se incluyen a personas que trabajan con asbestos, personas con nevos displásicos (lunares atípicos) sin antecedentes familiares de cáncer).

- II. Tener resultado positivo para mutación germinal en estudio multigen.
- III. Haber recibido por lo menos una sesión de consejería genética presencial o por teleconsulta al menos 6 meses antes de ingresar al estudio.

### **Criterios de exclusión**

- I. Contar con panel genético negativo para mutación germinal.
- II. Haber recibido la primera sesión de consejería genética menos de 6 meses antes de ingresar al estudio.
- III. Pacientes que no dominen el idioma español.

### **Criterios de eliminación**

- I. No completar la totalidad del cuestionario

### **Métodos**

Se trata de un estudio observacional, transversal, analítico, en el que se incluyeron todas las personas mayores de 18 años con resultado de panel genético positivo para mutación germinal y que hubieran recibido al menos una sesión de consejería genética al menos 6 meses antes. El reclutamiento del estudio se realizó en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y el Hospital Zambrano Hellion TecSalud.

Al ingreso se recabó la información sociodemográfica de todos los pacientes y después se realizó la aplicación del cuestionario *KnowGene Cancer Genetics Questionnaire* en su versión validada en español. La aplicación del cuestionario podía realizarse vía internet o por llamada telefónica.

Para la validación de la versión en español del cuestionario se realizó una primera traducción por dos traductores certificados, después una retrotraducción por dos

traductores certificados y se hizo una evaluación de la comprensión del contenido en la población.

### **Características del cuestionario de conocimientos *KnowGene Cancer Genetics Questionnaire***

El cuestionario *KnowGene* se desarrolló como parte de un estudio realizado en el *Dana-Farber/Harvard Cancer Center* que valoraba la experiencia de los pacientes sometidos a panel genético multigen. Consta de 16 enunciados enfocados en dominios clave de conocimiento de cáncer genético: 1) Implicaciones clínicas, 2) tamizaje y reducción de riesgo, 3) interpretación de resultados y 4) herencia

Cada participante debía clasificar cada enunciado como “verdadero”, “falso” o responder “no sé” en caso de no estar seguro de la respuesta. Las respuestas “verdadero” o “falso” podían considerarse correctas o incorrectas dependiendo del enunciado. A continuación se presentan los enunciados con las respuestas correctas entre paréntesis:

1. Saber sobre el riesgo hereditario (transmitido dentro de una familia) puede afectar las elecciones sobre tratamientos contra el cáncer (por ejemplo, medicamentos o cirugía). (Verdadero)
2. Las personas con riesgo hereditario para cáncer (y sus parientes en riesgo) son más propensas a desarrollar más de un tipo de cáncer. (Verdadero)
3. Una persona con riesgo hereditario para cáncer definitivamente tendrá cáncer algún día. (Falso)
4. La probabilidad de tener cáncer a lo largo de la vida depende de cuál es el gen de cáncer alterado que se herede. (Verdadero)
5. Las personas con riesgo hereditario para cáncer podrían tener cáncer a una edad más joven que las personas con riesgo promedio. (Verdadero)
6. En el futuro, podría estar disponible más información que podría alterar el significado de los resultados de las pruebas genéticas. (Verdadero)
7. El riesgo de cáncer específico de la mujer, tal como el cáncer de ovario, generalmente puede transmitirse del padre o de la madre. (Verdadero)

8. Los parientes de sangre (por ejemplo, hermana, padre o hijos) de una persona con una mutación en un gen de riesgo de cáncer (alteración o error en algún gen de riesgo de cáncer) podrían compartir la misma mutación genética. (Verdadero)
9. Una persona con riesgo hereditario para cáncer puede tener parientes lejanos (por ejemplo, primos) que también tengan riesgo aumentado de cáncer. (Verdadero)
10. Todos los hijos de una persona con riesgo hereditario para cáncer también tendrán riesgo hereditario para cáncer. (Falso)
11. En la mayoría de los casos, las hermanas y hermanos de una persona con riesgo hereditario para cáncer tienen una probabilidad de 50% de tener riesgo hereditario para cáncer también. (Verdadero)
12. Todas las mutaciones genéticas (alteraciones o errores en algún gen) que podrían aumentar el riesgo de cáncer han sido descubiertas. (Falso)
13. Si una persona tiene un resultado negativo en una prueba genética, las recomendaciones del seguimiento dependerán de si alguien en la familia tiene un resultado positivo para una mutación (alteración o error en algún gen) asociada con riesgo de cáncer. (Verdadero)
14. Algunas mutaciones genéticas (alteraciones o errores en algún gen) significan un mayor aumento en el riesgo de cáncer mientras que otras significan un menor aumento en el riesgo de cáncer. (Verdadero)
15. Un panel que estudia varios genes podría encontrar una mutación genética (alteración o error en algún gen) que no esté claramente asociada con el patrón de cáncer en la familia. (Verdadero)
16. Una Variante de Significado Incierto (VSI) probablemente no influirá en las recomendaciones para tamizaje o prevención. (Verdadero)

### **Análisis estadístico**

Se utilizaron estadísticas descriptivas incluyendo medias, rangos y desviaciones estándar para analizar los datos. Todo el análisis estadístico se llevó a cabo utilizando SPSS versión 28.0. Se analizaron asociaciones univariadas entre grupos. Un valor de  $p \leq .05$  indicó significancia estadística.

## Definición de variables

<b>Variable</b> (Definición operacional y conceptual)	<b>Tipo</b> (Escala)	<b>Codificación</b> (Unidad de medición)
<b>Edad</b> Edad cronológica cumplida en años	Continua	Años
<b>Sexo</b> Género con el que se identifica el paciente	Nominal	0= Hombre 1= Mujer
<b>Nivel educativo</b> Grado de estudios terminado	Ordinal	1= Básico (primaria o ninguno) 2= Medio (secundaria y bachillerato) 3= Superior (Técnica, universidad y posgrado)
<b>Ingreso mensual</b>	Ordinal	0= \$2,600 - \$6,600 1= \$6,601 - \$11,600 2= \$11,601 o más 3= No contestó
<b>Tipo de asentamiento</b> Tipo de población de vivienda	Nominal	1= Rural 2= Urbano
<b>Estado de residencia</b> Entidad federativa de residencia	Nominal	1= Baja California 2= Ciudad de México 3= Coahuila 4= Estado de México 5= Guerrero 6= Hidalgo 7= Michoacán

		8= Nuevo León 9= Oaxaca 10= Puebla 11= Querétaro 12= Quintana Roo 13= San Luis Potosí 14= Tabasco 15= Tamaulipas 16= Veracruz 17= Chihuahua
<b>Diagnóstico previo de cáncer</b> Antecedente de neoplasia maligna	Nominal	0= No 1= Sí
<b>Sitio de tumor primario</b> Sitio de neoplasia previa en caso de tener antecedente	Nominal	1= Cáncer de cérvix 2= Cáncer de colon 3= Cáncer de esófago 4= Cáncer de mama 5= Cáncer de ovario 6= Cáncer de piel 7= Cáncer de próstata 8= Cáncer de tiroides 9= Cáncer de vejiga 10= Leucemia 11= Retinoblastoma
<b>Gen mutado</b>	Nominal	1= <i>ATM</i> 2= <i>BRCA1</i> 3= <i>BRCA2</i> 4= <i>BRIP1</i> 5= <i>CHEK2</i> 6= <i>MAX</i>

		<p>7= <i>MLH1</i></p> <p>8= <i>MSH2</i></p> <p>9= <i>MUTYH</i></p> <p>10= <i>NF1</i></p> <p>11= <i>PALB2</i></p> <p>12= <i>PTEN</i></p> <p>13= <i>RAD51C</i></p> <p>14= <i>RB1</i></p> <p>15= <i>SDHB</i></p> <p>16= <i>TP53</i></p>
<p><b>Calificación de respuesta</b></p> <p>Evaluación de respuesta del cuestionario</p>	<p>Continua</p>	<p>0= Incorrecta</p> <p>1= Correcta</p> <p>2= No sé</p>

## IV. RESULTADOS

### Características sociodemográficas

Entre agosto de 2020 a septiembre de 2021, se incluyeron 207 participantes en el análisis (Tabla 1). El 87.9% (182) fueron mujeres y 12.1% (25) hombres. La edad media fue de 43 años (20 – 77). Participaron personas residentes de 17 estados de la república mexicana. Los principales sitios de residencia (Figura 1) de los participantes fueron Nuevo León (40.6%), Ciudad de México (23.7%), Estado de México (9.7%) y Coahuila (9.2%). El 13.0% pertenecían a medio rural y 87.0% a medio urbano.

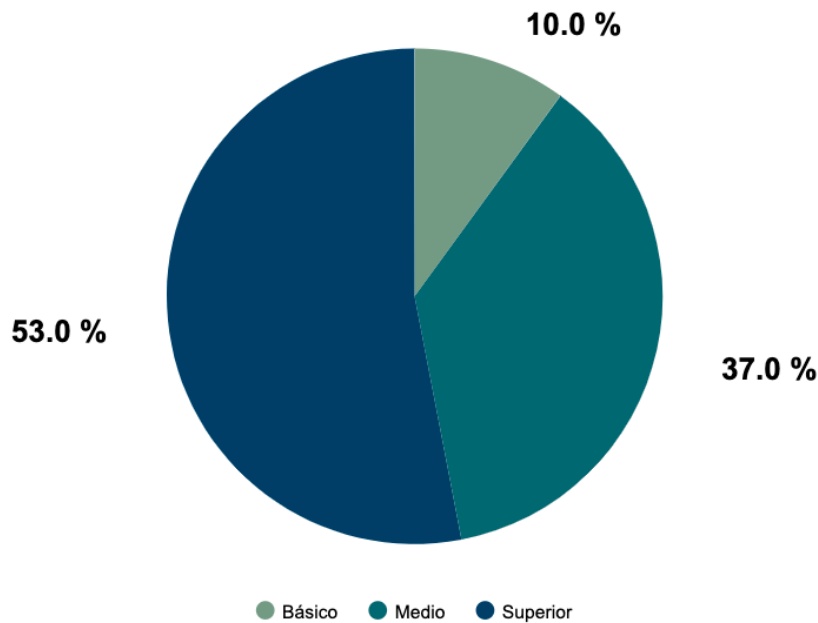
**Figura 1. Lugar de residencia de los participantes**



La distribución por nivel educativo (Figura 2) fue de nivel básico 10.0% (20), nivel medio 37.0% (76) y nivel superior 53.0% (111). Se clasificó el ingreso mensual en bajo (hasta \$6,600 MXN), medio (\$6,601 MXN a \$11,600 MXN) y alto (>\$11,601 MXN). De los participantes, el 38.6% (80) tenía ingreso mensual bajo, 22.2% (46) medio y 22.7% (47) alto. El 16.4% (34) prefirió no dar información de su ingreso mensual.



**Figura 2. Distribución por nivel educativo**



El 63.8% (132) de los participantes tenían diagnóstico previo de cáncer. De los pacientes con antecedente de cáncer, los sitios del tumor primario fueron mama (81.8%), colon (9.1%), ovario (3.8%), retinoblastoma (1.5%), cérvix (<1%), piel (<1%), próstata (<1%), vejiga (<1%) y leucemia (<1%). La edad media al diagnóstico de cáncer fue de 36 años (1 – 71).

**Tabla 1.**

<b>Característica</b>	<b>% (n = 207)</b>
<b>Sexo</b>	
Hombre	12.5 (25)
Mujer	87.9 (182)
<b>Edad</b>	43 años (20-77)
<b>Nivel educativo</b>	
Básico	9.7 (20)
Medio	36.7 (76)
Superior	53.6 (111)

<b>Ingreso mensual</b>	
Bajo	38.6 (80)
Medio	22.2 (46)
Alto	22.7 (47)
<b>Diagnóstico previo de cáncer</b>	
Sí	63.8 (132)
No	36.2 (75)
<b>Tipo de cáncer</b>	
Ninguno	36.2 (75)
Cérvix	0.5 (1)
Colon	5.8 (12)
Mama	52.2 (108)
Ovario	2.4 (5)
Piel	0.5 (1)
Próstata	0.5 (1)
Vejiga	0.5 (1)
Leucemia/Linfoma	0.5 (1)
Retinoblastoma	1.0 (2)
<b>Vía para contestar cuestionario</b>	
Teléfono	24.2 (50)
Internet	75.8 (157)

### **Frecuencia de genes mutados**

Se detectaron mutaciones en 16 genes: *BRCA1* (36.7%), *BRCA2* (27.1%), *CHEK2* (7.2%), *MLH1* (5.3%), *PALB2* (5.2%), *MSH2* (4.3%), *ATM* (3.4%), *MUTYH* (1.9%), *RAD51C* (1.9%), *MAX* (1.4%), *TP53* (1.4%), *BRIP1* (1.0%), *PTEN* (1.0%), *RB1* (1.0%), *NF1* (0.5%) y *SDHB* (0.5%).

**Tabla 2. Frecuencia de mutaciones**

	Frecuencia (n = 207)	%
<i>BRCA1</i>	76	36.7
<i>BRCA2</i>	56	27.1
<i>CHEK2</i>	15	7.2
<i>MLH1</i>	11	5.3
<i>PALB2</i>	11	5.3
<i>MSH2</i>	9	4.3
<i>ATM</i>	7	3.4
<i>MUTYH</i>	4	1.9
<i>RAD51C</i>	4	1.9
<i>MAX</i>	3	1.4
<i>TP53</i>	3	1.4
<i>BRIP1</i>	2	1
<i>PTEN</i>	2	1
<i>RB1</i>	2	1
<i>NF1</i>	1	0.5
<i>SDHB</i>	1	0.5

**Satisfacción de información recibida**

El 89.9% (186) de los participantes refirió que le gustaría mayor información sobre lo que implica tener una mutación. No hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p=.59$ ) entre los que tenían diagnóstico previo de cáncer (88.6%) y los que no tenían antecedente (92%).

**Valoración de miedo a presentar cáncer en un futuro**

Los participantes evaluaron su miedo a tener cáncer en un futuro mediante una escala del 0 a 100 puntos (menor a mayor miedo). El valor medio en toda la población fue de 59.9 (DE 37.36), en aquellos con diagnóstico previo de cáncer fue de 63.2 (DE 34) y en los que no tenían antecedente de cáncer fue de 58.14 (DE 39). El valor medio de miedo a tener cáncer en un futuro de acuerdo a nivel educativo fue 35.00 (DE 40.45) en nivel

básico, 58.09 (de 38.20) en nivel medio y 65.79 (DE 34.44) en nivel alto. Se realizó comparación de medias encontrando diferencia estadísticamente significativa entre nivel básico versus superior ( $p=.011$ ). No hubo diferencia significativa entre el nivel educativo básico y nivel medio ( $p=.085$ )

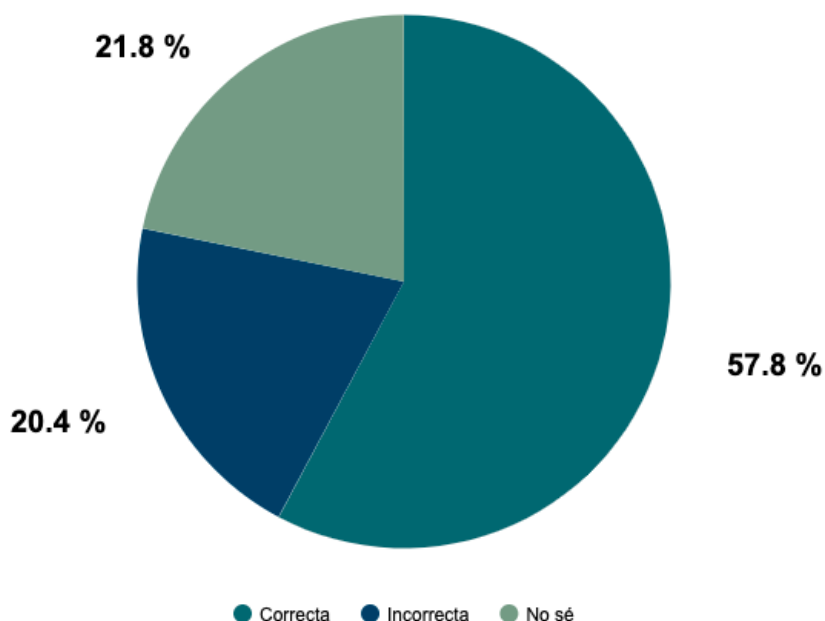
### Resultados de cuestionario KnowGene

El 75.8% (157) de los participantes contestaron el cuestionario mediante una página de internet y el 24.1% (50) por teléfono.

Se calculó el porcentaje de respuestas correctas, incorrectas y “No sé” en la población general y por subgrupos, de acuerdo a características sociodemográficas. Además se realizó un análisis por cada área de conocimiento evaluada por el cuestionario (implicaciones clínicas, herencia e interpretación clínica).

La población general respondió correctamente el 57.8%, incorrectamente el 20.4% y “No sé” en un 21.8% del cuestionario (Figura 3).

**Figura 3. Evaluación global de respuestas**



Debido al número reducido de participantes con nivel educativo básico, se decidió analizar en conjunto con la población de nivel medio. En el grupo de nivel educativo

básico/medio contestaron correctamente el 54.1% de las preguntas, incorrectamente el 22.6% y “No sé” en el 23.3%, en comparación con la población de nivel educativo superior que contestaron correctamente el 61.0%, incorrectamente el 18.4% y “No sé” en el 20.6% de las preguntas, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=.0002$ ).

En el análisis de respuestas de acuerdo a ingreso mensual, el grupo de ingreso mensual bajo respondió correctamente el 55.4% del cuestionario, incorrectamente el 24.5% y “No sé” el 20.1%. El grupo de ingreso mensual medio respondió correctamente el 57.5%, incorrectamente el 21.1% y “No sé” el 21.5%. El grupo de ingreso mensual alto respondió correctamente el 65.0%, incorrectamente el 15.2% y “No sé” el 19.8%. Se realizó análisis estadístico encontrando diferencia significativa entre el grupo de ingreso mensual bajo y alto ( $p=<.001$ ).

### **Resultados por área de conocimiento**

Las áreas de conocimiento evaluadas en las 16 preguntas fueron: implicaciones clínicas (5 preguntas), interpretación de resultados (5 preguntas) y herencia (6 preguntas). Las preguntas que evaluaban conocimientos de herencia tuvieron el mejor rendimiento con 68.5% de respuestas correctas, seguido de las que evaluaban implicaciones clínicas con 55.9% y por último las preguntas de interpretación clínica tuvieron el peor desempeño con 46.9% de respuestas correctas. El porcentaje de preguntas contestadas como “No sé” fue de 34.2% en interpretación de pruebas, 18.8% en implicaciones clínicas y 14.0% en herencia. La pregunta que tuvo mayor porcentaje de respuestas correctas (84.1%) fue “En la mayoría de los casos, las hermanas y hermanos de una persona con riesgo hereditario para cáncer tienen una probabilidad de 50% de tener riesgo hereditario para cáncer también”. La pregunta con mayor porcentaje de respuestas incorrectas con 50.2% fue “Todos los hijos de una persona con riesgo hereditario para cáncer también tendrán riesgo hereditario para cáncer”. La pregunta con mayor porcentaje de respuesta “No sé” con 53.6% fue “Una Variante de Significado Incierto (VSI) probablemente no influirá en las recomendaciones para tamizaje o prevención”.

## V. DISCUSIÓN

En este estudio la mayoría de los participantes fueron mujeres (87.9%), la edad media fue de 43 años, el 63.8% tenían diagnóstico previo de cáncer y de las personas con antecedente de cáncer, el tumor primario de mama (81.8%) fue el más frecuente. Los genes afectados más frecuentemente fueron *BRCA1/2* y *CHEK2*, lo que está en relación a que la mayoría de los participantes incluidos tenían antecedente de cáncer de mama o familiares con mutaciones conocidas en estos genes.

El nivel educativo en nuestra población fue principalmente nivel superior (53.5%), seguido de nivel medio (36.7%) y la minoría contaban solo con educación básica (9.7%). De acuerdo a datos de la OCDE, México tiene la proporción más baja de adultos de 25 a 64 años con un título de educación superior (17%) entre los países que integran esta organización. En el caso de adultos jóvenes, la proporción es del 23%.<sup>73</sup> Si bien la escolaridad en nuestro grupo de estudio no es igual a la reportada en México, el hecho de que haya una proporción similar de personas con educación básica/media (46.5%) y superior (53.3%), facilita analizar el impacto de esta variable demográfica en el desempeño de la prueba de conocimientos.

Este trabajo se llevó a cabo en el INCMNSZ (Ciudad de México) en conjunto con el Hospital Zambrano Hellion (Monterrey). Al ser centros de alta especialidad, reciben una cantidad importante de pacientes foráneos. En nuestro estudio, participaron personas originarias de 17 estados de la república mexicana.

Estudios previos han detectado las barreras en los países latinoamericanos para ofrecer una consejería genética: falta de educación adecuada de genética médica, poca educación médica, la distribución geográfica de los centros de atención y las dificultades para realizar pruebas genéticas.<sup>26,74</sup> En un estudio realizado por Bucio et al. se buscó identificar las necesidades de la consejería genética en México. En este estudio encontraron que la mayoría de los servicios de consejería genética en México son ofrecidos por médicos genetistas certificados y la mayoría de ellos se encuentran localizados en Ciudad de México. Otras barreras que identificaron para el acceso a una valoración genética fueron que existe poca oferta laboral para genetistas, falta de acceso para pruebas genéticas debido a altos costos, falta de conocimiento de cuándo referir

pacientes a genetistas y el hecho de que la especialidad de genética médica no es vista como una necesidad básica en los hospitales.<sup>75</sup>

En este estudio valoramos el miedo a presentar cáncer en un futuro mediante una escala de 0 a 100. El valor medio de presentar cáncer en un futuro fue de 59.9 puntos. Existió un mayor puntaje medio en aquellos con nivel educativo superior (65.79) y diagnóstico previo de cáncer (63.2). En un estudio alemán dirigido por Speiser et al. se reclutaron mujeres portadoras de mutación *BRCA1/2* o con alto riesgo de desarrollar cáncer por BOADICEA y se hizo una evaluación de la precisión de las participantes para determinar su riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario en los próximos 10 años. El 22.6% subestimó y el 52.2% sobreestimó su riesgo para desarrollar cáncer de mama. No encontraron factores demográficos que influyeran en la percepción del riesgo.<sup>76</sup> En un estudio similar realizado por Grover et al. se incluyeron individuos con mutaciones germinales en genes de reparación de ADN. De las personas con variantes patogénicas, el 90% estimó correctamente su riesgo de cáncer de colon como “alto” o “muy alto” en comparación a personas de su edad.<sup>77</sup>

En la evaluación global de conocimientos las personas contestaron correctamente el 57.8% del cuestionario e incorrectamente el 20.4%. Cuando se hizo el análisis de acuerdo a nivel educativo, encontramos que hubo una mayor proporción de respuesta correctas en aquellos con nivel educativo alto (61.0%) versus nivel educativo básico/medio (54.1%). A pesar de que las personas con nivel educativo alto tuvieron un puntaje más alto, el entendimiento del riesgo genético sigue siendo subóptimo.

Cuando hicimos el análisis por área de conocimiento, encontramos que las preguntas que evaluaban herencia tuvieron el mejor rendimiento con 68.5% de respuestas correctas, seguido de las que evaluaban implicaciones clínicas con 55.9% y por último, las preguntas de interpretación clínica tuvieron el peor desempeño con 46.9% de respuestas correctas.

Conforme se incrementa el acceso a pruebas genéticas y hay un mayor uso de paneles genéticos extensos, también se incrementa la detección de genes con penetrancia moderada y VSI. En un estudio realizado por Lumish et al. se evaluó el impacto psicológico y entendimiento de personas con mutaciones detectadas en una prueba

genética. De los pacientes con VSI de genes asociados a cáncer, el 64.3% interpretó el resultado como negativo y menor nivel de estrés en comparación con pacientes con VP. Otros estudios han valorado el estrés de pacientes con VSI en comparación con aquellos con resultado negativo. O'Neill et al. encontraron que en mujeres con VSI en *BRCA1/2* experimentan un estrés persistente mayor a las pacientes con resultados negativos. En nuestro estudio, la pregunta "Una Variante de Significado Incierto (VSI) probablemente no influirá en las recomendaciones para tamizaje o prevención" tuvo el mayor porcentaje de respuestas "No sé" con un 53.6% y solo el 27.1% la contestó correctamente. Nuestros resultados son congruentes con lo reportado en estudios internacionales en los que parece que el concepto de VSI sigue siendo muy difícil de entender para la población general.

La identificación de personas con alto riesgo de cáncer hereditario tiene implicaciones clínicas y personales. La consejería genética es una oportunidad para discutir a profundidad el riesgo genético, beneficios y limitaciones de pruebas genéticas y las opciones de manejo de un síndrome hereditario.

Conforme se incrementa el acceso a pruebas genéticas en el país, surgen barreras socioeconómicas. Se tienen que desarrollar herramientas con el fin de superar esta desigualdad y optimizar la consejería genética en México.

Dentro de las limitaciones de este estudio, encontramos que la proporción de participantes con nivel educativo superior y nivel socioeconómico alto fue mayor al de la población mexicana, lo que representa un sesgo para la interpretación del desempeño global en la prueba de conocimientos. Por otra parte, aunque la mayoría de las personas incluidas recibieron solo una sesión de consejería genética, no se cuantificó el número exacto de sesiones y por lo tanto no se pudo analizar si esto pudiera influir en el desempeño de la prueba de conocimientos. Por último, se deberá confirmar posteriormente el impacto del nivel de conocimientos en la implementación de tamizaje y cirugías reductoras de riesgo en personas mexicanas con mutación documentada.



## **VI. CONCLUSIONES**

La mayoría de la información que existe acerca de la consejería genética en México se limita a describir el acceso y la implementación de pruebas genéticas. No existe suficiente información acerca de la efectividad de la consejería genética en nuestra población. Las estrategias tradicionales de entrega de resultado de prueba genética, han sido desarrolladas en países con características sociodemográficas muy diferentes a nuestra población. Gracias al apoyo y al trabajo organizado de los dos centros en los que se realizó este estudio, fue posible reunir una muestra de 207 personas con panel genético positivo. Aunque fue muy alto el nivel de satisfacción reportado por las personas que recibieron consejería genética, nuestros resultados muestran que el entendimiento de las implicaciones de una prueba genética es subóptimo. Se debe replantear la forma en la que se otorga la consejería genética en México para superar las barreras sociodemográficas de nuestra población.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. 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):151-161. DOI: 10.1007/s10897-011-9462-x.
2. Lu KH, Wood ME, Daniels M, et al. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: Collection and Use of a Cancer Family History for Oncology Providers. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(8):833-840. DOI: 10.1200/jco.2013.50.9257.
3. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine* 2015;17(5):405-423. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021;71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
5. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrris A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev* 2015;41(1):1-8. (In eng). DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.10.008.
6. Snyder C, Hampel H. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *Semin Oncol Nurs* 2019;35(1):58-78. (In eng). DOI: 10.1016/j.soncn.2018.12.011.
7. Manchana T, Phoolcharoen N, Tantibirojn P. BRCA mutation in high grade epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol Rep* 2019;29:102-105. (In eng). DOI: 10.1016/j.gore.2019.07.007.
8. Stanislaw C, Xue Y, Wilcox WR. Genetic evaluation and testing for hereditary forms of cancer in the era of next-generation sequencing. *Cancer Biol Med* 2016;13(1):55-67. (In eng). DOI: 10.28092/j.issn.2095-3941.2016.0002.
9. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL. 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. *Genetics in Medicine* 2015;17(1):70-87. DOI: 10.1038/gim.2014.147.
10. Cress D, Engel B, Santiago-Cardona P. The retinoblastoma protein: a master tumor suppressor acts as a link between cell cycle and cell adhesion. *Cell Health and Cytoskeleton* 2014;1. DOI: 10.2147/chc.s28079.
  11. Yun J, Li Y, Xu CT, Pan BR. Epidemiology and Rb1 gene of retinoblastoma. *Int J Ophthalmol* 2011;4(1):103-9. (In eng). DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.01.24.
  12. Draper G, Sanders B, Brownbill P, Hawkins M. Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counselling. *British Journal of Cancer* 1992;66(1):211-219. DOI: 10.1038/bjc.1992.244.
  13. Chinnam M, Goodrich DW. RB1, Development, and Cancer. Elsevier; 2011:129-169.
  14. Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358(6381):15-16. DOI: 10.1038/358015a0.
  15. Issaeva N. p53 Signaling in Cancers. *Cancers* 2019;11(3):332. DOI: 10.3390/cancers11030332.
  16. Richardson RB. p53 mutations associated with aging-related rise in cancer incidence rates. *Cell Cycle* 2013;12(15):2468-2478. DOI: 10.4161/cc.25494.
  17. Malkin D. Li-Fraumeni Syndrome. *Genes & Cancer* 2011;2(4):475-484. DOI: 10.1177/1947601911413466.
  18. Zhang L, Shay JW. Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2017;109(8). DOI: 10.1093/jnci/djw332.
  19. Klaus A, Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8(5):387-98. (In eng). DOI: 10.1038/nrc2389.
  20. Beroud C. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Research* 1996;24(1):121-124. DOI: 10.1093/nar/24.1.121.
  21. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from Hereditary Colorectal Cancer. *Cell* 1996;87(2):159-170. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81333-1.

22. Fearnhead NS. The ABC of APC. *Human Molecular Genetics* 2001;10(7):721-733. DOI: 10.1093/hmg/10.7.721.
23. Rowan AJ, Lamlum H, Ilyas M, et al. APC mutations in sporadic colorectal tumors: A mutational "hotspot" and interdependence of the "two hits". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000;97(7):3352-3357. DOI: 10.1073/pnas.97.7.3352.
24. Teive HAG, Moro A, Moscovich M, et al. Ataxia-telangiectasia — A historical review and a proposal for a new designation: ATM syndrome. *Journal of the Neurological Sciences* 2015;355(1-2):3-6. DOI: 10.1016/j.jns.2015.05.022.
25. Dombernowsky SL, Weischer M, Allin KH, Bojesen SE, Tybjjrg-Hansen A, Nordestgaard BG. Risk of Cancer by ATM Missense Mutations in the General Population. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(18):3057-3062. DOI: 10.1200/jco.2007.14.6613.
26. Penchaszadeh VB. Genetic Services in Latin America. *Public Health Genomics* 2004;7(2-3):65-69. DOI: 10.1159/000080773.
27. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, et al. Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *New England Journal of Medicine* 2015;372(23):2243-2257. DOI: 10.1056/nejmsr1501341.
28. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nature Reviews Cancer* 2012;12(1):68-78. DOI: 10.1038/nrc3181.
29. Petrucelli N, Daly MB, T P. BRCA1- and BRCA2- Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer.
30. Cantor SB, Bell DW, Ganesan S, et al. BACH1, a Novel Helicase-like Protein, Interacts Directly with BRCA1 and Contributes to Its DNA Repair Function. *Cell* 2001;105(1):149-160. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00304-x.
31. Seal S, Thompson D, Renwick A, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nature Genetics* 2006;38(11):1239-1241. DOI: 10.1038/ng1902.
32. Easton DF, Lesueur F, Decker B, et al. No evidence that protein truncating variants inBRIP1are associated with breast cancer risk: implications for gene panel testing.

- Journal of Medical Genetics 2016;53(5):298-309. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103529.
33. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncology* 2016;2(4):482. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.5495.
  34. Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nature Genetics* 2011;43(11):1104-1107. DOI: 10.1038/ng.955.
  35. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2015;107(11). DOI: 10.1093/jnci/djv214.
  36. Kanchi KL, Johnson KJ, Lu C, et al. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer. *Nature Communications* 2014;5(1). DOI: 10.1038/ncomms4156.
  37. Magni M, Ruscica V, Buscemi G, et al. Chk2 and REGγ-dependent DBC1 regulation in DNA damage induced apoptosis. *Nucleic Acids Research* 2014;42(21):13150-13160. DOI: 10.1093/nar/gku1065.
  38. Apostolou P, Papatirou I. Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017;9:331-335. (In eng). DOI: 10.2147/bctt.S111394.
  39. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999;286(5449):2528-31. (In eng). DOI: 10.1126/science.286.5449.2528.
  40. Cybulski C, Huzarski T, Górski B, et al. A Novel Founder CHEK2 Mutation is Associated with Increased Prostate Cancer Risk: Table 1. *Cancer Research* 2004;64(8):2677-2679. DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-0341.
  41. Ta HQ, Ivey ML, Frierson HF, et al. Checkpoint Kinase 2 Negatively Regulates Androgen Sensitivity and Prostate Cancer Cell Growth. *Cancer Research* 2015;75(23):5093-5105. DOI: 10.1158/0008-5472.can-15-0224.
  42. Cybulski C, Górski B, Huzarski T, et al. CHEK2 Is a Multiorgan Cancer Susceptibility Gene. *The American Journal of Human Genetics* 2004;75(6):1131-1135. DOI: 10.1086/426403.

43. Walsh M, Kresak J. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *Journal of Pediatric Genetics* 2016;05(02):098-104. DOI: 10.1055/s-0036-1579766.
44. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health Criteria for Diagnosis of Neurofibromatosis 1 in Children. *Pediatrics* 2000;105(3):608-614. DOI: 10.1542/peds.105.3.608.
45. Chen C-C, Feng W, Lim PX, Kass EM, Jasin M. Homology-Directed Repair and the Role of BRCA1, BRCA2, and Related Proteins in Genome Integrity and Cancer. *Annual Review of Cancer Biology* 2018;2(1):313-336. DOI: 10.1146/annurev-cancerbio-030617-050502.
46. Nepomuceno T, De Gregoriis G, De Oliveira FMB, Suarez-Kurtz G, Monteiro A, Carvalho M. The Role of PALB2 in the DNA Damage Response and Cancer Predisposition. *International Journal of Molecular Sciences* 2017;18(9):1886. DOI: 10.3390/ijms18091886.
47. Rahman N, Seal S, Thompson D, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nature Genetics* 2007;39(2):165-167. DOI: 10.1038/ng1959.
48. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *Journal of Medical Genetics* 2016;53(12):800-811. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-103839.
49. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 1996;272(5268):1668-71. (In eng). DOI: 10.1126/science.272.5268.1668.
50. Deneff N, Neubüser D, Perez L, Cohen SM. Hedgehog Induces Opposite Changes in Turnover and Subcellular Localization of Patched and Smoothed. *Cell* 2000;102(4):521-531. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)00056-8.
51. Fan H, Khavari PA. Sonic Hedgehog Opposes Epithelial Cell Cycle Arrest. *Journal of Cell Biology* 1999;147(1):71-76. DOI: 10.1083/jcb.147.1.71.
52. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, et al. Mutations of the Human Homolog of *Drosophila* patched in the Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Cell* 1996;85(6):841-851. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81268-4.

53. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011;48(8):505-12. (In eng). DOI: 10.1136/jmg.2011.088807.
54. Lee JH, Paull TT. ATM activation by DNA double-strand breaks through the Mre11-Rad50-Nbs1 complex. *Science* 2005;308(5721):551-4. (In eng). DOI: 10.1126/science.1108297.
55. Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2021;19(1):77-102. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0001.
56. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocrine-Related Cancer* 2011;18(6):R253-R276. DOI: 10.1530/erc-11-0170.
57. Sajjani K, Islam F, Smith RA, Gopalan V, Lam AK. Genetic alterations in Krebs cycle and its impact on cancer pathogenesis. *Biochimie* 2017;135:164-172. (In eng). DOI: 10.1016/j.biochi.2017.02.008.
58. Neumann HPH. Distinct Clinical Features of Paraganglioma Syndromes Associated With *SDHB* and *SDHD* Gene Mutations. *JAMA* 2004;292(8):943. DOI: 10.1001/jama.292.8.943.
59. Yamashita T, Higashi M, Momose S, et al. Decreased MYC-associated factor X (MAX) expression is a new potential biomarker for adverse prognosis in anaplastic large cell lymphoma. *Scientific Reports* 2020;10(1). DOI: 10.1038/s41598-020-67500-w.
60. Bausch B, Schiavi F, Ni Y, et al. Clinical Characterization of the Pheochromocytoma and Paraganglioma Susceptibility Genes *SDHA*, *TMEM127*, *MAX*, and *SDHAF2* for Gene-Informed Prevention. *JAMA Oncology* 2017;3(9):1204. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0223.

61. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2010;7(3):153-162. DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.237.
62. Duval A, Hamelin R. Mutations at coding repeat sequences in mismatch repair-deficient human cancers: toward a new concept of target genes for instability. *Cancer Res* 2002;62(9):2447-54. (In eng).
63. Vasen H, Wijnen J, Menko F, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110(4):1020-1027. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8612988.
64. Weiss JM, Gupta S, Burke CA, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(10):1122-1132. (In eng). DOI: 10.1164/jnccn.2021.0048.
65. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple Colorectal Adenomas, Classic Adenomatous Polyposis, and Germ-Line Mutations in MYH. *New England Journal of Medicine* 2003;348(9):791-799. DOI: 10.1056/nejmoa025283.
66. Castells A. MYH-Associated Polyposis: Adenomas and Hyperplastic Polyps, Partners in Crime? *Gastroenterology* 2008;135(6):1857-1859. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.11.002.
67. Colas C, Bonadona V, Baert-Desurmont S, et al. MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer institute (INCa). *Eur J Med Genet* 2020;63(12):104078. (In eng). DOI: 10.1016/j.ejmg.2020.104078.
68. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, et al. A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. *Journal of Genetic Counseling* 2006;15(2):77-83. DOI: 10.1007/s10897-005-9014-3.
69. Shah PD, Nathanson KL. Application of Panel-Based Tests for Inherited Risk of Cancer. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2017;18(1):201-227. DOI: 10.1146/annurev-genom-091416-035305.
70. Underhill-Blazey M, Stopfer J, Chittenden A, et al. Development and testing of the KnowGene scale to assess general cancer genetic knowledge related to multigene



- panel testing. *Patient Education and Counseling* 2019;102(8):1558-1564. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.04.014>.
71. Metcalfe A, Werrett J, Burgess L, Clifford C. Psychosocial impact of the lack of information given at referral about familial risk for cancer. *Psycho-Oncology* 2007;16(5):458-465. DOI: <https://doi.org/10.1002/pon.1081>.
  72. Systematic Review: Family History in Risk Assessment for Common Diseases. *Annals of Internal Medicine* 2009;151(12):878-885. DOI: 10.7326/0000605-200912150-00177 %m 19884616.
  73. OECD. Higher Education in Mexico 2019.
  74. Horovitz DDG, De Faria Ferraz VE, Dain S, Marques-De-Faria AP. Genetic services and testing in Brazil. *Journal of Community Genetics* 2013;4(3):355-375. DOI: 10.1007/s12687-012-0096-y.
  75. Bucio D, Ormond KE, Hernandez D, Bustamante CD, Lopez Pineda A. A genetic counseling needs assessment of Mexico. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 2019;7(5):e668. DOI: 10.1002/mgg3.668.
  76. Speiser D, Rebitschek FG, Feufel MA, Brand H, Besch L, Kendel F. Accuracy in risk understanding among BRCA1/2-mutation carriers. *Patient Education and Counseling* 2019;102(10):1925-1931. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.05.007>.
  77. Grover S, Stoffel EM, Mercado RC, et al. Colorectal Cancer Risk Perception on the Basis of Genetic Test Results in Individuals at Risk for Lynch Syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(24):3981-3986. DOI: 10.1200/jco.2008.18.6940.