



Utilidad de la consulta oncogenética molecular en individuos adultos con cáncer familiar

Víctor M. Valdespino-Gómez,^a Víctor E. Valdespino-Castillo^b

Usefulness of the oncogenetic molecular counselling in adults with familial cancer

More than 200 cancer susceptibility syndromes (CSS) have been recognized through performing classic epidemiologic studies and genetic linkage analysis. In most CSSs clinical conditions of the patients have been identified as well as their hereditary patterns and the predisponent genes to cancer development. Cancer hereditary identification is a useful condition, since cancer family integrants may benefit of efficient strategies in early screening and in tumor prevention strategies; this consultation is performed by oncogenetic molecular medical consultants who must be scientifically competent for Human Genetics and Cancer molecular biology domains. The oncogenetic molecular consult of patients and family relatives of cancer predisposition families is a medical service in health programs of developed and developing countries; in our country this type of medical service needs to be organized and settled to be part of the integral oncology medical service. The oncogenetic molecular consultation is a structural process of assessment and communication of the associated integral problems of the cancer inherited susceptibility in familial cancer.

Key words Palabras clave

Genetic predisposition to disease	Predisposición genética a la enfermedad
Cancer genes	Genes relacionados con las neoplasias
Cancer	Cáncer
Genetic counseling	Asesoramiento genético

La alta prevalencia de neoplasias malignas es una condición frecuente en las distintas poblaciones de diferentes países. Desde el punto de vista de su patogénesis, globalmente se distinguen dos tipos, los cánceres esporádicos y los cánceres con elevada predisposición hereditaria. Los de tipo esporádico se presentan en un rango que oscila entre el 90 y el 95 % de los casos, ocurren en edades avanzadas y se relacionan con la acumulación adquirida de alteraciones genéticas y epigenéticas en determinadas células somáticas. Un porcentaje absolutamente menor, del 5 al 10 % corresponden a cánceres de predisposición hereditaria y entre un 15 y un 20 % con agregación familiar, en los cuales varios miembros de la familia presentan cáncer, pero no se identifica un claro patrón de herencia mendeliana. Estos dos últimos subgrupos de cánceres se desarrollan en edades iniciales o intermedias y constituyen síndromes de cáncer hereditario debidos a mutaciones germinales en genes de susceptibilidad al cáncer que se transmiten entre generaciones. Estas mutaciones afectan todas las células del organismo de una persona (*germlines*). Adquirir dos mutaciones en el mismo gen toma más tiempo que adquirir una, por lo cual los cánceres que se desarrollan en células con una mutación nativa o heredada tienden a ocurrir más temprano en la vida. Sin embargo, el hecho de heredar una alteración genética con susceptibilidad a desarrollar cáncer no significa directamente que se vaya a generar un tumor, sino que el riesgo o la susceptibilidad para ello es significativamente superior al observado en la población general. En los últimos años se han identificado alrededor de 114 genes implicados en los diferentes síndromes de predisposición hereditaria al cáncer.¹ El principal desafío en el cáncer de predisposición hereditaria es aplicar los avances de la genómica del cáncer en el beneficio clínico de las familias e individuos en riesgo.

Se han descrito más de 200 síndromes de susceptibilidad hereditaria humana para desarrollar cáncer (SSHDC), identificados a partir estudios clásicos epidemiológicos y análisis de ligamiento genético. En estos SSHDC, las mutaciones de algunos genes

^aDepartamento de Atención a la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, Distrito Federal

^bHospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Campeche, Campeche

México

Comunicación con: Víctor Manuel Valdespino-Gómez

Teléfono: (55) 5674 3439

Correo electrónico: vvaldespinog@yahoo.com.mx

Recibido: 23/12/2014

Aceptado: 12/02/2015

Se han descrito más de 200 síndromes de susceptibilidad hereditaria humana para desarrollar cáncer (SSHDC), los cuales han sido identificados a partir de estudios clásicos epidemiológicos y de análisis de ligamiento genético. En la mayoría de los SSHDC se han identificado las condiciones clínicas de los pacientes, sus patrones de herencia y los genes que predisponen al desarrollo del cáncer. La identificación de cánceres hereditarios es de gran utilidad, ya que los familiares de los pacientes podrán beneficiarse de medidas eficaces no solo en la detección precoz, sino también en la prevención de los tumores; esta identificación se realiza por medio de la consulta de especialistas en onco-

genética molecular, quienes deben ser competentes en las áreas de genética humana y biología molecular del cáncer. La consulta oncogenética molecular de los pacientes y de los integrantes de familias con predisposición al cáncer es un servicio de atención médica en países desarrollados y en algunos en vías de desarrollo que se realiza desde hace más de una década; en nuestro país, este tipo de consulta requiere organizarse y establecerse para formar parte de la atención médica integral oncológica. La consulta oncogenética es un proceso estructurado de evaluación y comunicación de los problemas integrales asociados con la susceptibilidad hereditaria de padecer cáncer.

Resumen

de predisposición al cáncer (GPC) les confieren a los portadores un alto riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer en etapas tempranas de la vida.¹⁻⁴ El ejemplo más evidente de SSHDC en la población infantil es el retinoblastoma hereditario, en el que un alelo del gen *RBI* se hereda deletado o mutado y el otro alelo es bloqueado por una alteración génica que provoca la pérdida de la heterocigosidad. Los SSHDC más conocidos en la población adulta son el síndrome hereditario de cáncer de mama-ovario y los síndromes hereditarios de cáncer colorrectal. En estos, desde hace más de dos décadas las mutaciones de los genes *BRCA1* /*BRCA2* y *APC*, *MSH1* y *MSH2* fueron identificadas como moléculas conductoras implicadas en el proceso de carcinogénesis de los cánceres de mama-ovario y colorrectal, respectivamente, y por medio de estudios de análisis de ligamiento se demostró su heredabilidad familiar siguiendo un patrón mendeliano autosómico dominante. Años más tarde en los familiares descendientes de pacientes jóvenes que desarrollaron este tipo de cánceres, ambos con mutaciones germinales de dichos genes, se demostraron los beneficios del tamizaje (*screening*) de la colonoscopia periódica junto con el efecto de la colectomía profiláctica en los individuos afectados por la poliposis adenomatosa familiar, junto con la salpingooforectomía bilateral profiláctica en la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama/ovario en portadoras de mutación de *BRCA1/2*.^{2,3}

En la mayoría de estos SSHDC, la alteración de un gen (modelo monogénico) se hereda de un modo autosómico dominante, de tal manera que existe un 50 % de probabilidades de que se transmita un alelo alterado y por lo tanto se manifieste la enfermedad. De manera general se han identificado algunas características clínicas en la frecuencia y presentación de pacientes con tumores, las cuales orientan a considerarlos como integrantes de familias con susceptibilidad a desarrollar cáncer. Esas características son las

siguientes: 1) dos o más familiares diagnosticados con cáncer, 2) un miembro de la familia diagnosticado con cáncer a edad más temprana comparativamente con el de la población general, 3) presencia del mismo cáncer en los miembros de una familia, 4) bilateralidad del tumor, cuando este se presenta en órganos pares, 5) multifocalidad de tumores en un órgano, 6) presentación de tumores benignos o malignos asociados con defectos del desarrollo, como sobrecrecimiento corporal asimétrico, dismorfias, malformaciones congénitas o retraso mental, 7) la presentación de un tipo de cáncer en individuos del género que usualmente no es el afectado, y 8) la presentación de un cáncer raro en uno o más miembros de la familia.^{3,5-7} En ocasiones un SSHDC no se puede reconocer fácilmente debido a la variabilidad en la penetrancia (por ejemplo, incompleta), la expresividad e impronta genómica, y porque una elevada incidencia de casos de un cáncer en una misma familia podría ocurrir debido a su asociación con factores epigenéticos.

Desde hace más de una década, la organización y el ejercicio de la consulta oncogenética molecular se ha llevado a cabo por profesionales capacitados o por unidades de consejo genético en hospitales de concentración que atienden pacientes con cáncer (por ejemplo, en las distintas comunidades autónomas de España, o en los centros regionales del Reino Unido). Estos profesionales valoran el riesgo de desarrollar cáncer en los integrantes de las familias con cáncer familiar, con la finalidad de informar e indicar medidas de prevención primarias y secundarias que permitan prolongar en tiempo y calidad la vida de los individuos/pacientes con riesgo elevado de desarrollar diferentes cánceres;⁸ particularmente en nuestro medio, este tipo de consulta se practica fuera del contexto de la atención médica otorgada en los sistemas de seguridad social.⁹⁻¹¹ Los profesionales que practican este tipo de consulta tienen el objetivo de mejorar la atención a este grupo de individuos, realizan actividades forma-

tivas y de investigación, y frecuentemente se agrupan constituyendo secciones o capítulos académicos dentro de las diferentes sociedades de profesionales oncólogos, como es el caso de este tipo de secciones en la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica de los Estados Unidos (ASCO, por sus siglas en inglés), en el Instituto Nacional del Cáncer (INC) en Argentina, en la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y muchas más sociedades de oncólogos. Estos grupos incluso han establecido acuerdos colaborativos con sociedades de atención médica primaria en la coordinación y ejecución de los cuidados clínicos de los individuos con cáncer hereditario. La identificación de familias con posibles cánceres hereditarios es importante, ya que sus miembros podrán beneficiarse de medidas eficaces no solo en la detección precoz, sino en la prevención de los tumores. La evaluación clínica de un individuo en particular con base en la información genética y genómica de la enfermedad es un área importante en el ejercicio de la medicina personalizada.^{4,12} La valoración de los orígenes y el perfil moleculares de los tumores tiene importantes implicaciones para el diagnóstico, la determinación del pronóstico y la decisión terapéutica.¹²

El objetivo del presente artículo es describir los principales elementos aplicativos empleados en el ejercicio de una consulta oncogenética molecular, orientados a brindar apoyo y beneficio a los diferentes integrantes de las familias que padecen cáncer familiar.

Alteraciones genéticas asociadas con el desarrollo del cáncer

El proceso de la transformación celular se debe a la disregulación de una gran cantidad de proteínas codificadas por oncogenes y genes supresores tumorales, los cuales han sufrido mutaciones, deleciones, multiplicaciones, o alteraciones en su expresión nativa. En los distintos síndromes tumorales hereditarios, se ha demostrado que las alteraciones predominantes corresponden a la inactivación de algunos genes supresores tumorales (GST). Los GST pueden clasificarse en dos tipos: 1) los genes guardianes del ciclo celular, los cuales regulan la división celular junto con la decisión de la apoptosis celular (*gatekeepers*) y 2) los genes cuidadores de la integridad del genoma o reparadores de los errores en el DNA (*caretakers*), cuyas mutaciones o deleciones pueden condicionar la carcinogénesis. Los SSHDC en mucho menor número se pueden asociar a mutaciones de protooncogenes (P/O; muchos de ellos codifican cinasas) transmitidas en línea germinal (P-O).^{1,2}

Sin embargo, las mutaciones de los GST con alta penetrancia y las de las P/O en los SSHDC explican

solo un 10 % de los casos de cáncer hereditario, por lo que muy probablemente en la mayoría de los casos se deba considerar un modelo poligénico.³ En este modelo, la transmisión de varios alelos de penetrancia moderada y baja, cada uno con un efecto individual pequeño, pueden causar gran parte del riesgo observado en la población; la detección de este tipo de alelos de regiones codificantes y regiones reguladoras en diferentes cánceres es actualmente motivo de investigación por medio de estudios de asociación y secuenciación masiva, aunados al estudio de identificación de los patrones epigenéticos.^{4,13,14}

Detección e identificación de los principales síndromes de susceptibilidad al cáncer en los adultos

En la mayoría de los SSHDC las perturbaciones genéticas corresponden a alteraciones monogénicas y se heredan siguiendo patrones mendelianos relativamente sencillos de identificar. Los datos de la historia familiar son los indicadores más importantes para sospechar la probabilidad de que una familia curse con un SSHDC y canalizar al paciente/individuo hacia la consulta oncogenética molecular. La valoración oncogenética de los integrantes de las familias afectadas les beneficiará en el logro de mejores medidas de prevención y detección precoz del cáncer o cánceres a los que son más susceptibles de desarrollar esta enfermedad. Cuando en un paciente o en una familia se observen alguna o varias de las características clínicas de aumento de susceptibilidad de desarrollar cáncer anotadas en los ocho puntos previos (ver la Introducción), es conveniente remitirlos a la consulta especializada de cáncer familiar para valoración, eventual realización de las pruebas genéticas específicas y asesoramiento integral. Tras la evaluación y estudio, los integrantes de la familia conocerán los riesgos para desarrollar cánceres específicos, las recomendaciones para establecer oportunas medidas de vigilancia y seguimiento, y la programación de aquellas que le permitan realizar una prevención primaria de los tumores en los individuos en riesgo. Finalmente con la ejecución de todo esto se producirá una efectiva reducción de la mortalidad por cáncer en el grupo de alto riesgo. En el cuadro I se anotan los síndromes más comunes de predisposición hereditaria al cáncer, en los que se ha identificado el gen o los genes responsables, la incidencia del síndrome en la población, la penetrancia y el riesgo estadístico para desarrollar cáncer.^{2,6} Los signos clínicos y los datos familiares para establecer la susceptibilidad a los diferentes cánceres familiares son heterogéneos y varían de un síndrome a otro; sin embargo, en la mayoría de los distintos tipos de cáncer

familiar han sido identificados criterios clínicos particulares que se emplean como preindicadores de sospecha de esta condición para así canalizar al paciente a que sea valorado por los profesionales que realizan la consulta oncogenética molecular. El producto de múltiples reuniones de profesionales sanitarios interdisciplinarios ha favorecido la elaboración de criterios o guías clínicas que permiten identificar a las familias que cursan con riesgos altos o moderados para desarrollar diferentes cánceres; esos criterios y guías se emplean como referencias de evaluación por los especialistas que realizan las consultas oncogenéticas.^{15,16}

Síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario (SHCSO)

Los criterios clínicos para reconocer a las familias con riesgo alto/moderado de cáncer de mama y ovario se describen en el cuadro II.^{17,18} La presentación de una de estas características clínicas es suficiente para sospechar que existe un riesgo aumentado de cáncer de mama y ovario familiar, y así derivar al paciente o la familia a la consulta de oncogenética molecular.

El 20 % de todos los cánceres mamarios corresponden a sus formas familiares, dentro de los cuales en los diferentes SHCSO participan genes que se heredan con penetrancia alta (*BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *STK11*), moderada (*CHEK2*, *BRIPI*, *ATM*, *PALB2*) y baja (*FGFR2* y muchos otros conocidos y genes candidatos a susceptibilidad poligénica).^{18,19} Entre el 5 y el 10 % de los casos de mama se consideran de tipo hereditario por mutaciones de genes *caretakers* de alta penetrancia, como el ya mencionado *BRCA1* (ubicado en *17q21*) y el *BRCA2* (ubicado en *13q12*). El *BRCA1*, además de participar en el mantenimiento de la integridad genómica, interviene en otras vías de señalización intracelulares básicas. El *BRCA2* interviene específicamente en la reparación del ADN e interacciona directamente con el *RAD51*.

En los SHCSO el estudio molecular de las mutaciones de *BRCA1/2* es actualmente el único recomendado en la aplicación clínica; estos genes también aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas y próstata. La prevalencia de mutaciones de *BRCA1/2* es moderadamente diferente en diversas poblaciones. Así, en poblaciones de ascendencia judía askenazi es importantemente mayor, lo cual se asocia con una mayor incidencia de cáncer de mama; otro factor genético asociado a mayor incidencia son algunos polimorfismos en el gen *RAD51*.^{17,18}

Frecuentemente los carcinomas mamarios asociados a mutaciones en *BRCA1* presentan fenotipo basal (triple negativo para receptores hormonales y *HER2*) y expresan citoqueratinas basales 5/6 y factor de creci-

miento epidérmico. Estos tumores representan un reto desde el punto de vista terapéutico, ya que no pueden ser manejados con tratamientos hormonales, ni anticuerpos anti-*HER2*, por lo que la única opción es la quimioterapia. No obstante, debido a que la polimerasa poli-ADP-ribosa (PARP) interactúa en el reclutamiento de las proteínas *BRCA1/2* en el proceso de la reparación de los errores de la replicación del DNA, se ha demostrado que el empleo de inhibidores de PARP como terapia molecular dirigida contra las clonas tumorales portadoras de mutaciones en *BRCA1/2* ha producido un efecto terapéutico (a causa de la letalidad sintética) en estudios clínicos fase 1; por lo tanto, actualmente se investiga su uso combinado con algunos agentes quimioterapéuticos en estudios fase 2.^{20,21}

Las familias con alto riesgo de cáncer de mama y ovario hereditario requieren consulta oncogenética molecular, análisis de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, medidas de seguimiento clínico personalizado y de ser positiva la mutación de los genes, un estudio integral de los familiares susceptibles con riesgo elevado para desarrollar el síndrome.^{17,18} Las mujeres portadoras de mutaciones de *BRCA1/2* tienen entre 50 y 85 % de riesgo de desarrollar cáncer mamario (riesgo relativo de 10 a 30 veces más que la población general) y entre un 15 y un 20 % de riesgo de desarrollar cáncer de ovario.¹⁸ En general, los integrantes de las familias con riesgo moderado requerirán valoración oncogenética (sin estudio de *BRCA1/2*) y medidas de seguimiento clínico personalizado. Particularmente a mediados de 2013 en el Reino Unido se presentó un incremento de más del doble de consulta oncogenética por parte de la población, lo cual fue asociado con la publicación de la actualización de las guías sobre el cáncer mamario familiar en el Reino Unido.²² Esto también estuvo relacionado con la decisión de la actriz Angelina Jolie de someterse a mastectomía bilateral profiláctica, por motivo de cursar con alto riesgo de desarrollar cáncer mamario calculado a partir de la evaluación oncogenética molecular.²³

Síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC)

Se ha estimado que aproximadamente el 30 % de todos los cánceres colorrectales (CCR) tienen un componente de susceptibilidad de transmisión familiar, como formas hereditarias (asociadas a mutaciones de alta penetrancia a nivel germinal) o por agregación familiar. La mayoría de las familias con síndromes de susceptibilidad a desarrollar cáncer colorrectal se relacionan con el síndrome de Lynch y, en menor proporción, con la poliposis adenomatosa familiar (PAF) clásica (presentación de más de 100 pólipos)

y atenuada (menos de 100 pólipos), y con otros síndromes de presentación de pólipos hamartomatosos (cuadro I).^{15,24,25} Los síndromes de HNPCC y de PAF provocan respectivamente el 2-4 y el 1 % de los casos prevalentes de CCR; los restantes 20-25 % de los casos no son aún del todo conocidos desde el punto de vista de asociaciones con genes de transmisión autosómica y se denominan globalmente CCR familiar, por lo que las estrategias de seguimiento para el individuo y su familia se basan predominantemente en criterios clínicos (cuadro III).²⁴⁻²⁶

Los individuos con HNPCC presentan pocos pólipos colónicos y el CCR que aparece en este síndrome se desarrolla a una edad más temprana (44 años o más), frecuentemente en el colon proximal, con mayor incidencia de tumores múltiples, sincrónicos y metacrónicos y con algunas alteraciones histopatológicas particulares. Los individuos de las familias con síndrome de Lynch presentan un riesgo acumulado de 25 a 75 % de desarrollar tanto CCR como cáncer de endometrio (mujeres) y entre 1 y 13 % de cánceres en otras localizaciones. Los CCR desarrollados en el síndrome de Lynch muestran una elevada variación o inestabilidad de microsatélites (MSI-Hi) en las secuencias genómicas del tumor, así como una baja expresión en las proteínas del sistema de reparación del DNA en

estudios de inmunohistoquímica (IHQ) de los cortes histopatológicos del tumor; particularmente, la determinación de estos marcadores se emplea como exámenes de segunda aproximación (despistaje) de sospecha del síndrome, antes del estudio en busca de las mutaciones por secuenciación. En particular los estudios de IHQ permiten precisar cuál proteína no se expresa o lo hace con menor intensidad, lo cual se asocia con la mutación del gen correspondiente; esto orienta sobre qué gen realizar la búsqueda de mutaciones.²⁶

El HNPCC resulta de las mutaciones de línea germinal de algunos genes que codifican las proteínas que participan en la reparación de los errores que suceden durante la replicación del DNA, particularmente *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1* y *PMS2*;²⁷ las mutaciones de estos genes se heredan con penetrancia alta. Cuando uno de los genes de reparación tiene inactivados sus dos alelos, esto se refleja en la acumulación de errores en la estructura del ADN, predominantemente en segmentos que contienen secuencias repetidas múltiples y cortas (dinucleótidos), llamadas microsatélites. La inestabilidad de microsatélites alta (MSI-Hi) se considera como una manifestación de inestabilidad genómica y se emplea como un indicador de deficiencia en el sistema de reparación del DNA, la cual se observa tanto en los

Cuadro I Síndromes de susceptibilidad al cáncer más frecuentes^{4,6}

Nombre del síndrome*	Genes responsables	Otros genes identificados con NSG	Modelo de herencia	Penetrancia (%)	Incidencia	Riesgo de desarrollo de cáncer (%)
Cáncer de mama y ovario hereditarios	<i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	<i>XRCC2</i> , <i>FAN1</i> , <i>PPM1D</i> (mosaicismos)	AD	60	1/500-1/2500	60
Síndrome de Lynch	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>	<i>GREM1</i> , <i>POLE</i> , <i>POLD1</i>	AD	80-90	1/200-1/100	80
Neurofibromatosis	<i>NF1</i>		AD	100	1/3500	2-5
Esclerosis tuberosa	<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>		AD	95-100	1/6000-1/10000	¿?
Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i>	<i>GREM1</i> , <i>POLE</i> , <i>POLD1</i>	AD	100	1/6000-1/13000	100
Melanoma maligno familiar	<i>CDKN2A</i> y <i>CDK4</i>	<i>MITF</i> , <i>TERT</i>	AD	30 [a los 50 años]	1/10000	90
Retinoblastoma hereditario	<i>RB1</i>		AD	90	1/13500-1/25000	90
Tumor de Wilms familiar	<i>WT1</i>		AD	10	1/10000	100
Neoplasia endocrina múltiple-2	<i>RET</i>		AD	70-100	1/25000	70 [a los 70 años]

AD = autosómico dominante; NSG = secuenciación de DNA de siguiente generación

*Se han descrito otros 30 síndromes de susceptibilidad para desarrollar cáncer, los cuales presentan una incidencia mayor de 1/25000

Cuadro II Criterios clínicos de familias con cáncer de mama y ovario hereditario^{14,15}

Presentación de casos en familias con riesgo alto	Presentación de casos en familias con riesgo moderado
Un caso de cáncer mama a una edad < 42 años	Dos casos de cáncer de mama en edades entre 51 y 60 años, en familiares de primer grado
Diagnóstico de cáncer de mama y de ovario en la misma paciente	Un caso de cáncer de mama y otro caso en familiares de primer o segundo grado, si la suma de edades al diagnóstico es > 118 años
Dos o más casos de cáncer de mama u ovario, uno de ellos bilateral o en edades < 50 años	
Un caso de cáncer de mama a una edad < 50 años y uno de ovario en un familiar de primer o segundo grado	
Tres casos de cáncer de mama u ovario en familiares de primer o segundo grado	
Dos casos de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado	
Un caso de cáncer de mama en varón y otro de cáncer de mama (varón o mujer) u ovario en un familiar de primer o segundo grado	

CCR desarrollados en el HNPCC, como en el 15 % de los CCR esporádicos (debidos a hipermetilación del promotor *MLH1* o mutaciones del gen *BRAF*). Los casos de CCR-MSI-Hi tienen mejor pronóstico que los CCR-MSI-Lo (bajo nivel), pero muestran resistencia al tratamiento con 5-fluorouracilo.²⁵

Las guías clínicas para determinar las condiciones de riesgo elevado para desarrollar cáncer colorrectal familiar en el HNPCC se han establecido con base en las cuatro reuniones de expertos en Amsterdam (2) y en Bethesda (2);^{24,25} de ahí el nombre de las guías. Los elementos clínicos de las cuatro guías son complementarios para sospechar el diagnóstico de cáncer colorrectal familiar. La presentación de una de estas condiciones es suficiente para sospechar de la existencia de cáncer colorrectal familiar y derivar al paciente o a la familia a la consulta oncogenética molecular (cuadro III).

Así, los pacientes o los familiares que cumplan con el diagnóstico de HNPCC avalado por los criterios de Amsterdam I-II o de Bethesda deben completar su estudio buscando inestabilidad elevada de microsatélites en el genoma tumoral y valorar la expresión de las proteínas del sistema de reparación de errores del genoma mediante estudios de IHQ en los cortes histopatológicos. De identificarse alteraciones en alguno de estos grupos de marcadores, se indicará el estudio de análisis de secuenciación de los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1* y *PMS2*. En el HNPCC, las mutaciones de *MLH1* y *MSH2* se asocian predominantemente con el desarrollo de CCR, mientras que las de *MSH6* y *PMS2* con el desarrollo del cáncer de endometrio y otros cánceres asociados.^{25,26}

El seguimiento clínico y la profilaxis en pacientes o familiares con HNPCC se basan en revisiones médicas

periódicas, ya que esto reduce la incidencia y la mortalidad relacionada con el CCR y el cáncer de endometrio. Se sugiere llevar a cabo vigilancia mediante colonoscopia a intervalos de uno a dos años a partir de un rango que oscila entre los 20 y los 25 años,^{24,27} o con examen clínico ginecológico, ultrasonografía transvaginal y aspirado endometrial a intervalos de uno a dos años a partir de los 30 años. Debe considerarse la colectomía subtotal en casos de CCR con HNPCC, o la colectomía subtotal profiláctica cuando no es posible cumplir el seguimiento clínico, así como la histerectomía abdominal total profiláctica y la salpingooforectomía después de concluir las expectativas de natalidad o en la menopausia.^{25,26}

Dentro del grupo de otros síndromes de susceptibilidad para desarrollar cáncer colorrectal familiar destaca la ya mencionada PAF, la cual corresponde a otra enfermedad monogénica autosómica dominante con penetrancia cercana al 100 %. La PAF corresponde al segundo síndrome más frecuente de CCR hereditario que se caracteriza por el desarrollo de cientos de miles de adenomas a nivel del colon y recto; el gen afectado en esta enfermedad es el *APC* (*adenomatosis polyposis coli*), que corresponde a un gen supresor tumoral tipo *gatekeeper*, regulador de la beta-catenina en la vía de señalización intracelular WNT; las mutaciones de APC se asocian con el desarrollo de pólipos en el tracto digestivo (colon-recto, estómago-duodeno). Los pacientes con síndrome de PAF pueden desarrollar cánceres colorrectales a partir de la segunda década de la vida, por lo que las estrategias de vigilancia y profilaxis clínica deben iniciarse a edades tempranas.^{28,29} Otros síndromes parecidos corresponden a la PAF-atenuada, al síndrome de Gard-

Cuadro III Criterios clínicos para determinar familias con cáncer colorrectal hereditario^{21,22}

Criterios de Amsterdam I	Criterios de Amsterdam II	Criterios de Bethesda
Al menos tres familiares con cáncer colorrectal	Al menos tres familiares con cánceres asociados* al HNPCC	Un caso con cáncer colorrectal a una edad < 50 años
Un caso debe ser familiar de primer grado de los otros dos	Uno de los casos debe ser familiar de primer grado	Presentación de cánceres colorrectales sincrónicos y metacrónicos, u otros tumores asociados a HNPCC
Presentación del cáncer en dos generaciones sucesivas	Presentación de los diferentes tipos de cáncer en dos generaciones sucesivas	Presentación de un caso de cáncer colorrectal asociado a inestabilidad de microsatélites en una edad < 60 años
Uno de los casos a una edad < 50 años	Uno de esos casos ocurre a una edad < 50 años	Un caso de cáncer colorrectal o de cánceres asociados* al HNPCC que tenga menos de 50 años
Excluir los casos de poliposis adenomatosa familiar	Excluir los casos de poliposis adenomatosa familiar	Al menos dos familiares de primer o segundo grado con cáncer colorrectal o cánceres asociados* al HNPCC, de cualquier edad

HNPC = cáncer colorrectal hereditario no polipósico

*Cánceres asociados al HNPCC: cáncer colorrectal, de endometrio, de estómago, de ovario, de úter/pelvis renal, de cerebro, de intestino delgado, del conducto hepatobiliar y cutáneo

ner, a la poliposis adenomatosa asociada a *MUTYH* y al grupo de poliposis hamartomatosas, como el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de Cowden y el síndrome de poliposis juvenil.

Otros síndromes de cáncer familiar menos frecuentes

Otros síndromes en los cuales una o dos mutaciones de genes se heredan de modo autosómico dominante y que predisponen al desarrollo de cáncer son el síndrome linfoproliferativo autoinmune, el de Birt-Hogg-Dubé, el de Carney, el de cordoma familiar, el de nevos displásicos con melanoma familiar (P-O), el de cáncer gástrico difuso hereditario, el de cáncer esofágico con tilosis, el síndrome de Li-Fraumeni, la neoplasia endocrina múltiple 1/2, la osteocondromatosis múltiple, las neurofibromatosis 1 y 2 (P/O), el síndrome de carcinoma nevoide basocelular, el cáncer prostático familiar, la leiomiomatosis hereditaria y el cáncer renal, el cáncer renal papilar hereditario (P/O), el síndrome de paraganglioma/feocromocitoma hereditario, el retinoblastoma, la esclerosis tuberosa, el síndrome de von Hippel Lindau y el tumor de Wilms (cuadro I).

La consulta oncogenética como herramienta en la atención de familias con susceptibilidad genética al cáncer

La consulta oncogenética molecular, también llamada consejo o asesoramiento genético en personas con cáncer familiar, es el procedimiento destinado a informar

a la persona sobre las probabilidades de la susceptibilidad de desarrollar cáncer para él o su descendencia y asesorarla en las alternativas posibles para disminuir dicha susceptibilidad. La consulta oncogenética incluye 1) la valoración de los antecedentes personales y familiares de cáncer a través del análisis de la información clínica del paciente y la de tres generaciones de familiares, 2) la estimación del riesgo de cáncer y la selección del estudio molecular más apropiado de acuerdo con la información recogida, 3) la remisión al individuo con especialistas para que se haga estudios moleculares en un laboratorio competente, 4) la evaluación integral de la información clínica y los resultados del estudio molecular, 5) la información y discusión de los resultados con el paciente/individuo, 6) el establecimiento de las recomendaciones para reducir el riesgo, así como la remisión al paciente a los servicios de atención oncológica especializada, y 7) la realización de la planificación y ejecución del estudio familiar (consulta a los integrantes de la familia) además de, si procede, el seguimiento del caso (figura 1).^{4,7,8}

En la mayoría de las enfermedades humanas el componente genético es de importancia crucial; algunas de ellas se deben a la alteración de un gen (monogénicas), la cual se presenta en todas las células del cuerpo (mutación germinal), mientras que en las enfermedades crónico-degenerativas, que son las más abundantes, se deben a la alteración cooperativa de múltiples genes (poligénicas), que se desarrollan en algunos grupos específicos de células somáticas.

El cáncer es una enfermedad causada por alteraciones en cromosomas y genes que afectan predo-

minantemente diferentes células somáticas (cánceres esporádicos) y no afectan la línea germinal del individuo. Un bajo porcentaje de la incidencia del cáncer en toda la población, entre el 5 y el 10 %, se debe a mutaciones en genes que son heredados de los progenitores y pasan a los descendientes, quienes heredan una susceptibilidad elevada a desarrollar tumores.

La identificación de familias con un posible síndrome de predisposición al cáncer implica, como hemos anotado previamente, el reconocimiento de ocho condiciones clínicas. Su identificación puede facilitarse elaborando un árbol familiar con la información de por lo menos tres generaciones y los datos histopatológicos relevantes de los tumores, señalando los miembros afectados y los sanos, las edades al diagnóstico del tumor, los tipos de tumor, las fechas y las causas de la muerte, etcétera;³⁰ asimismo, en ese árbol hay que asentar la información de otras enfermedades genéticas o de defectos congénitos y datos sobre exposiciones ambientales potencialmente peligrosas.

El principal modelo de herencia que permite estimar la probabilidad de susceptibilidad de desarrollar cáncer es el monogénico, que en consecuencia se hereda siguiendo patrones mendelianos relativamente sencillos de identificar, particularmente los cuatro patrones básicos de herencia mendeliana: autosómico dominante, autosómico recesivo (MAR), ligado al sexo dominante (MALD), y ligado al sexo recesivo (MRLS). Los patrones de herencia mendelianos dependen de la localización cromosómica del gen responsable y de la expresión del fenotipo. El modelo autosómico dominante (MAD) es el modelo de herencia más común en los síndromes de predisposición al cáncer; se manifiesta tanto en heterocigosis como en homocigosis. El MAD es el modelo que siguen el cáncer de mama y el de ovario hereditario, el síndrome de Lynch, la PAF, y otros muchos.^{1,2} En los MAD de susceptibilidad a desarrollar cáncer, la transformación de células somáticas requiere la acumulación de otra mutación en el otro alelo del gen implicado. En el MAD, la probabilidad de que un individuo transmita el gen mutado a su descendencia es de 50 %, mientras que en el MAR y el MALD es de 25 y 50 %, respectivamente. Estas probabilidades de predisposición a desarrollar un cáncer específico también se encuentran modificadas por la penetrancia (probabilidad de que un gen se manifieste en el fenotipo), que puede ser completa e incompleta, y por la expresividad variable del fenotipo (variaciones en el desarrollo del mismo tipo de tumor en diferente localización, el número de tumores y la aparición de estos a diferentes edades).³¹ Si no se tienen presentes tanto la penetrancia incompleta como la expresividad variable pueden

conducir a estimaciones incorrectas. Para la estimación del riesgo para desarrollar cáncer de seno/ovario en los integrantes de familias con SHCSO, se puede recurrir al empleo de programas bioinformáticos que ayudan a estimar dicha probabilidad; tales programas son el Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (BOADICEA)³² y otros más.

En el ejercicio de la consulta oncogenética se cita el caso índice (paciente/individuo) interesado en el estudio y se lleva a cabo una entrevista, a partir de la cual se elabora el árbol familiar o genograma y se le informa en qué consiste el estudio, así como sus implicaciones y consecuencias. Los médicos deben estar capacitados para evaluar la historia familiar de manera que puedan discriminar entre una posible agregación familiar o un patrón hereditario de susceptibilidad al cáncer. Una vez que el paciente decide seguir adelante, debe firmar un consentimiento informado y se procede a enviarlo a un laboratorio de oncología molecular para el estudio de los genes implicados.

Indicación del estudio genético molecular

La indicación de cada estudio genético molecular deberá ser valorada por un profesional capacitado en las áreas de la genética humana y la biología molecular del cáncer. Ante las evidencias de identificar una historia clínica personal o familiar que sugiera predisposición al cáncer, la recomendación es realizar el estudio genético molecular del gen asociado al síndrome de susceptibilidad a desarrollar el cáncer específico. Es necesario que la prueba de determinación del gen que se va a explorar pueda ser interpretada de forma fácil y fiable, y que sus resultados ayuden al diagnóstico o influyan en el manejo médico o quirúrgico del paciente o el de sus familiares en situación de riesgo.

El paciente que ha sido tratado por un tumor con sospecha clínica de pertenecer a una familia con cáncer familiar, o el miembro dicha familia que en la valoración del algoritmo clínico curse con mayor probabilidad de ser portador de la alteración génica, será el candidato del estudio genético molecular. Por ejemplo, en las familias con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, las primeras candidatas para la búsqueda de mutaciones de los genes *BRCA* serán las mujeres jóvenes afectadas por cáncer de ovario, mujeres con cáncer de mama diagnosticadas a edad más precoz o de presentación bilateral, o varones diagnosticados con cáncer de mama. Los tests genéticos moleculares en población infantil solo estarán justificados en síndromes hereditarios en los que la susceptibilidad a enfermar empieza en la edad pediátrica.

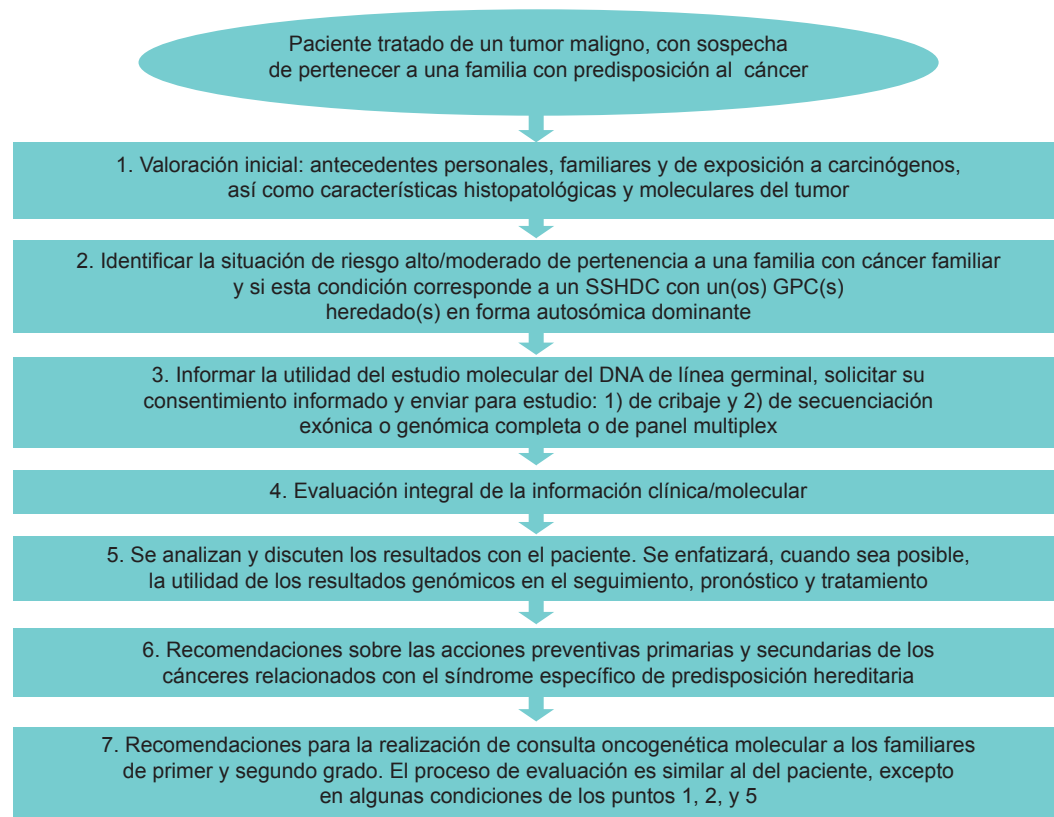


Figura 1 Diagrama de los pasos de la consulta oncogenética molecular en pacientes con sospecha de cáncer familiar. Se describen las principales actividades realizadas del profesional competente en dominios de genética humana y biología molecular del cáncer, en la evaluación de un paciente con un cáncer tratado, de quien se sospecha que pertenece a una familia con predisposición al cáncer.

SSHDC = síndrome de susceptibilidad al cáncer; **GPC** = genes de predisposición al cáncer

Técnicas disponibles para el estudio molecular

Para el estudio de los genes alterados en los síndromes de predisposición al cáncer, se emplean técnicas que exploran mutaciones génicas. El análisis fidedigno para la identificación de mutaciones es la secuenciación del ADN a partir del empleo de secuenciadores de segunda generación, con lo que se lleva a cabo el estudio del exoma completo, del genoma completo, o paneles multiplex comerciales (múltiples genes relacionados con un SSHDC particular).⁴ Un ejemplo de este último tipo es el panel HISPANEL, elaborado para la detección de 27 de las 40 mutaciones de los genes *BCRA* prevalentes en la población mexicana.¹¹ Sin embargo, frecuentemente se prefiere iniciar el estudio con técnicas moleculares más sencillas de cribado con menor resolución, las cuales identifican alteraciones genéticas sin identificar la mutación específica; algunas de estas técnicas corresponden a la SSPC (Single Stranded Conformation Polymorphism) que se emplea en la prueba de inestabilidad de microsatélites, la CSGE (Conformation Sensitive Gel Electrophoresis), la DGGE (Electroforesis en geles de gradientes desna-

turalizantes), la DHPLC (Cromatografía Líquida Desnaturalizante de Alto Rendimiento), el HRMA (High Resolution Melting Analysis) y la MLPA (Multiplex Ligation Dependant Probe Amplification),⁶ que, junto con la secuenciación, permite además detectar cambios en el número de copias de la secuencia problema. Los estudios moleculares deben ser aplicados por personal altamente entrenado en laboratorios de genética/oncología molecular.

Beneficios y limitaciones de las pruebas moleculares genéticas

La consulta oncogenética molecular en pacientes con cáncer familiar consiste en un proceso estructurado de análisis, evaluación y comunicación de los problemas asociados con la susceptibilidad hereditaria de padecer cáncer; busca la identificación de una alteración genética que pueda ser el indicador responsable del incremento de riesgo de cáncer y que ayude a definir niveles de riesgo y estrategias preventivas.^{6,30,33} Si el resultado es positivo, deberá extenderse el análisis a otros miem-

bros de la familia. En el caso que resulte negativo y persista el riesgo de la presencia de una mutación familiar no identificada, deberá considerarse que corresponde a una alteración poligénica, o eventualmente a un modelo monogénico con variabilidad en la penetrancia y en la expresividad génica. El principal objetivo de las pruebas es detectar la mutación responsable del cáncer en la familia y estudiar si sus miembros son portadores de la mutación familiar; los que resulten portadores podrán beneficiarse con el empleo de protocolos de seguimiento intensivo y aquellos destinados a reducir el riesgo de desarrollar cáncer.

La comunicación de los resultados al paciente o a la familia es una de las etapas cruciales del proceso de la consulta oncogenética. Los médicos deberán saber informar sobre la utilidad del consejo genético y apoyarse en profesionales de psicooncología, los cuales podrán observar desarreglos emocionales importantes. Se debe transmitir una información completa y objetiva manteniendo una actitud empática, revisando la comprensión de esta por parte del paciente, particularmente los riesgos para desarrollar tumores específicos, los riesgos para la descendencia, las medidas de prevención, etcétera.

El objetivo principal de la consulta oncogenética en el cáncer familiar es reducir la mortalidad por cáncer, por medio de la valoración, prevención e investigación de las formas familiares y hereditarias de esta enfermedad. Para los síndromes más comunes de predisposición al cáncer existen guías de práctica clínica, o recomendaciones de expertos para la prevención primaria (reducción del riesgo), prevención secundaria (detección precoz), propias de cada síndrome

de cáncer hereditario, orientadas a la protección del paciente y de sus familiares. Las medidas generales relacionadas con un seguimiento clínico intensivo son la vigilancia médica periódica, la adopción de hábitos y estilos de vida saludables, la utilización de cirugía profiláctica para reducir el riesgo (por ejemplo en SHCSO, PAF y en menor medida en HNPCC) y el uso de la quimioprevención (por ejemplo la prescripción de aspirina en la prevención de CCR); estas medidas deben ser extensamente explicadas y debatidas con los pacientes, evaluando las distintas alternativas, beneficios e inconvenientes.^{6,29} La vigilancia clínica de los integrantes de las familias con alto riesgo de desarrollar diferentes neoplasias debe realizarse en unidades especializadas de atención oncológica.

Entre los principales retos presentes de la atención clínica de integrantes de familias con cáncer hereditario, está la aplicación de modernas técnicas de secuenciación masiva del genoma de segunda y tercera generación, que permitirán estudiar en menor tiempo y con mayor precisión los múltiples genes de predisposición al cáncer.^{4,34} El principal desafío para el futuro cercano es aplicar el conocimiento de los avances de la genómica en el manejo clínico de individuos con alta predisposición a desarrollar cáncer para realizar prevención oncológica.⁴

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*. 2014;505:302-8.
2. Berger AH, Pandolfi PP. Cancer susceptibility syndromes. En De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp.161-72.
3. Cascón AS. Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer. En Bandrés FM, Urioste MA, editores. *Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes*. Madrid: Fundación Tejerina/Instituto Roche; 2011. pp.15-26.
4. Stadler ZK, Sharader KA, Vijai J, Robson ME, Offit K. Cancer genomics and inherited risk. *J Clin Oncol*. 2014;32:687-98.
5. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*. 2008;359:2143-53.
6. Urioste MA. Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer. En Bandrés FM, Urioste MA, editores. *Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes*. Madrid: Fundación Tejerina/Instituto Roche; 2011. pp. 27-46.
7. Urioste MA. El cáncer familiar y hereditario. Unidad Clínica de Cáncer familiar. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid, España. Disponible en <https://www.cnio.es/es/programas/prog504a1.asp> [Consultado en diciembre de 2014].
8. Urioste MA. El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer. En Bandrés FM, Urioste MA, editores. *Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes*. Madrid: Fundación Tejerina/Instituto Roche; 2011. pp. 47-62.
9. Vidal SM. Cáncer de mama hereditario: identificación y elección de pacientes para estudio molecular de los genes BRCA. *Cancerología*. 2008;3:51-61.
10. Vaca-Paniagua F, Alvarez-Gomez RM, Frago-Ortíz V, Vidal-Millán S, Herrera LA, Cantu D, et al. Full-exon pyrosequencing screening of BRCA germline mutations in Mexican women with inherited breast and ovarian cancer. *PLoS ONE*. 2012;7:e37432.
11. Villareal-Garza C, Alvarez-Gomez RM, Perez-Plasencia C, Herrera LA, Herzog J, Castillo D, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer*. 2015;121:372-8.
12. Kucherlapati R. Biology of personalized cancer

- medicine. En De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp. 141-8.
13. Pilgrim SM, Pain SJ, Tischkowitz MD. Opportunities and challenges of next-generation DNA sequencing for breast units. *Br J Surg*. 2014;101:889-98.
14. Siggens L, Ekwall K. Epigenetics, chromatin and genome organization: recent advances from the ENCODE project. *J Int Med*. 2014;276:201-14.
15. Lynch HT, Lynch JF, Shaw TG. La historia del cáncer hereditario. En publicación de la Sociedad Española de Oncología Médica. Introducción al cáncer hereditario Madrid. SEOM; 2011. pp.21-68.
16. 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. *Genet Med*. 2015 Jan;17(1):70-87. doi: 10.1038/gim.2014.147. Epub 2014 Nov 13.
17. Osorio AC. Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario. En Bandrés FM, Urioste MA, editores. *Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes*. Madrid: Fundación Tejerina/Instituto Roche; 2011. pp. 63-84.
18. Hofstadter EW, Chung GG, Harris LH. Molecular biology of breast cancer. En De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp. 1392-400.
19. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int*. 2013;2013:ID 7473318.
20. Sullivan CC, Moon DH, Kohn EC, Lee JM. Beyond breast and ovarian cancers: PARP inhibitors for BCRA mutation-associated and BRCA-like solid tumors. *Front Oncol*. 2014;4:42. doi:10.3389.
21. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. PARP inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Ann Oncol*. 2014;25:32-40.
22. Evans DG, Graham J, O'Connell S, Arnold S, Fitzsimmons D. Familial breast cancer: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2013. 2013;346:f3839.
23. Evans DGR, Barwell J, Eccles DM, Collins A, Izatt L, Jacobs C, et al. The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services. *Breast Cancer Res*. 2014;16:442-7.
24. Perea JG. Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal. En Bandrés FM, Urioste MA, editores. *Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes*. Madrid: Fundación Tejerina/Instituto Roche; 2011. p.85-116.
25. Shivdasani RA. Molecular biology of colorectal cancer. En De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp.1074-83.
26. Dekker N, Hermens RPMG, Elwyn G, van der Weijden T, Nagengast FM, van Duijvendijk P, et al. Improving calculation, interpretation and communication of familial colorectal cancer risk: Protocol for randomized controlled trial. *Impl Science*. 2010;5:6. doi:10.1186
27. Steinke V, Engel C, Buttner R, Schackert HK, Schmiegell WH, Propping P. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrome. *Dtsch Arzteb Int*. 2013;110:32-8.
28. Esplin ED, Snyder MP. Genomic era diagnosis and management of hereditary and sporadic colon cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5:1036-47.
29. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:doi:10.1186/1750.
30. Samuel N, Villani A, Fernandez CV, Malkin D. Management of familial cancer: sequencing, surveillance and society. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:723-31.
31. Oliva R, Ballesta F. Aspectos de la expresión fenotípica y patrones no clásicos de herencia monogénica. En Oliva R, Ballesta F, Oriola J, Claria J. *Genética Médica*. 3th ed. Barcelona: Publicacions/Edicions de la Universitat de Barcelona; 2004. pp. 85-94.
32. Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker KB, Mavaddat N, Easton DF, Antoniou AC, et al. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *BJC*. 2013;110:535-45.
33. Lakdawalla A, Fisher J, Ronaghi M, Fan J-B. Cancer genome sequencing. En Gelmann EP, Sawyers CL, Rauscher FJ III. *Molecular Oncology*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2014. pp. 1-9.
34. Pilgrim SM, Pain SJ, Tischkowitz MD. Opportunities and challenges of next-generation DNA sequencing for breast units. *Br J Surg*. 2014;101:889-98.