

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**Genotipificación de variantes germinales asociadas a síndromes de  
cáncer hereditario en pacientes del Noreste de México**

**Que Presenta:**

**Dr. Carlos Horacio Burciaga Flores**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE**

**DOCTOR EN MEDICINA**

**Monterrey, Nuevo León**

**12 de Febrero de 2022**

**Aprobación de la tesis:**



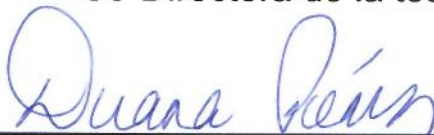
---

**Dr. med. Adelina Alcorta Garza**  
Directora de la tesis



---

**Dr. C. María de Lourdes Garza Rodríguez**  
Co-Directora de la tesis



---

**Dr. C. Diana Cristina Pérez Ibañez**  
Comisión de Tesis




---

**Dr. Juan Francisco González Guerrero**  
Comisión de Tesis



---

**Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez**  
Comisión de Tesis  
Jefe del Servicio de Oncología



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## **DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS**

A mi padre Horacio, a mi madre María Antonia y a mis hermanos por ser un ejemplo en mi vida y siempre impulsarme a conseguir las metas.

A mis profesores por estar siempre a la disposición de transmitir su conocimiento, en especial al Dr. Juan Francisco y a la Dra. Adelina por brindarme la oportunidad de desempeñarme en el área que me apasiona ya que sin su confianza y paciencia este proyecto jamás hubiera iniciado.

A mis compañeros y amigos por sus palabras de aliento y su apoyo, en especial a la Dra. Lourdes y a la Dra. Diana por integrarme y hacerme participe de la investigación médica.

A la genética por ser la luz que guía a la humanidad en la oscuridad de esta caverna llamada vida.

*“La mayor sabiduría que existe es conocerse a uno mismo”*

*Galileo Galilei (1564-1642).*

## Indice general

CAPITULO I: Resumen.....	6
I.I Introducción .....	6
I.II Objetivo .....	6
I.III Materiales y Métodos.....	7
I.IV Resultados .....	7
I.V Conclusión.....	8
CAPITULO II: Introducción .....	8
II.I Definición .....	8
II.II Historia .....	9
II.III Modelos de cáncer .....	9
II.IV Epidemiología .....	10
II.V Etiología.....	11
II.VI Diagnóstico .....	14
II.VII Asesoramiento genético en oncología .....	14
II.VIII Clínicas de cáncer hereditario .....	17
CAPITULO III: Materiales y Métodos.....	20
III.I Hipotesis .....	20
III.II Planteamiento del problema.....	20
III.III Justificación.....	20
III.IV Diseño de estudio.....	21
III.V Objetivos .....	21
III.VI Aprobación del comité de ética .....	21
III.VII Población de estudio.....	21
III.VIII Algoritmo de trabajo.....	22
III.IX Asesoramiento genético .....	26
III.X Estudio molecular a probandos .....	26
III.XI Estudio molecular a familiares.....	27
III.XII Análisis bioinformático y anotación de variantes.....	28
CAPITULO IV: Resultados .....	29
IV.I Análisis demográfico .....	29
IV.II Análisis de variantes .....	31

IV.II Análisis de los síndromes de cáncer hereditario .....	42
CAPITULO V: Discusión.....	44
CAPITULO VI: Conclusiones .....	52
CAPITULO VII: Bibliografía .....	53

## Índice de figuras

<b>Figura 1: Epidemiología del cáncer a nivel mundial y en México</b> (16, 17). .....	11
<b>Figura 2: Modelos de herencia mendeliano.</b> A) Representación gráfica de un modelo de herencia autosómico dominante donde se observa que un padre afectado el cual presenta un genotipo heterocigoto mutante tiene un 50% de posibilidad por embarazo de transmitir la enfermedad a su descendencia. B) Representación gráfica de un modelo de herencia autosómico recesivo en el cual se observa que pacientes con un genotipo heterocigoto mutante se consideran portadores libres de enfermedad, mientras aquellos que tengan un genotipo homocigoto mutante presentarán la enfermedad, se considera que en este modelo si dos padres portadores tienen descendencia tendrán un 25% de posibilidad de transmitir la enfermedad a la descendencia, un 50% de tener hijos portadores y 25% de posibilidad de tener hijos sanos. ....	12
<b>Figura 3: Línea de tiempo del asesoramiento genético en México y el mundo:</b> Inicia en 1947 con el Dr. Reed instaurando el término de asesoramiento genético y con el primer manual de asesoramiento genético (1955) y concluye con el reconocimiento de la figura del asesor genético en 28 países. ....	16
<b>Figura 4: Cuestionario para el filtrado de pacientes de cáncer hereditario:</b> .....	23
<b>Figura 5: Flujo de atención a pacientes del modelo de clínica de cáncer hereditario.</b> .....	24
<b>Figura 6: Diagrama de flujo de los pacientes atendidos en el modelo CECIL</b> .....	25
<b>Figura 7: Frecuencia de los síndromes de cáncer hereditario:</b> Distribución de los casos de cáncer hereditario en probandos y familiares el color azul representa los casos en probandos y el naranja en familiares. <b>SCHMO</b> Sd de Ca de mama y ovario hereditario, <b>CCNPH</b> Cáncer de colon no poliposico hereditario, <b>PAF</b> Poliposis adenomatosa familiar, <b>CGDH</b> Cáncer gástrico difuso hereditario, <b>PGL/PCC</b> Paraganglioma feocromocitoma hereditario. ....	42
<b>Figura 8: Mapamundi de las variantes fundadoras.</b> .....	49

## Índice de tablas

Tabla 1: Distribución de casos de cáncer. ....	30
Tabla 2: Distribución de pruebas genéticas utilizadas.....	32
Tabla 3: Patrocinio de los estudios moleculares.....	33
Tabla 4: Distribución de los pacientes analizados.....	33

# **CAPITULO I: Resumen**

## **I.I Introducción**

El cáncer es un grupo de enfermedades genéticas que se caracteriza por una transformación de células normales hacia células atípicas o displasias (1). La mayoría de los casos se explica por un modelo multifactorial donde no existe una causa determinada la cual explique la etiología, sin embargo, del 5 al 10% de los casos se les conoce como síndromes de cáncer hereditario (SCH). Los pacientes con SCH tienen un riesgo incrementado de padecer neoplasias debido a que presentan variantes patogénicas germinales en genes encargados de funciones vitales de la célula como: reparación, crecimiento y diferenciación. Los SCH se expresan con un patrón de herencia mendeliano (2). Este grupo de enfermedades son evaluadas por médicos genetistas, los cuales brindan un asesoramiento genético debido a que su diagnóstico adecuado puede conllevar a cambios en el tratamiento, seguimiento y prevención de nuevas neoplasias, tanto en el paciente como en los familiares. Actualmente en nuestro país existe una deficiencia en el asesoramiento genético de estos pacientes, principalmente por la falta de personal capacitado, o por la falta de la infraestructura o programas adecuados para la evaluación y seguimiento de estos pacientes (3).

## **I.II Objetivo**

El objetivo general de este estudio fue diseñar un programa de clínica de cáncer hereditario, con atención multidisciplinaria el cual pueda ser replicable enfocado en población abierta para ampliar el acceso a servicios genéticos.

### **I.III Materiales y Métodos**

Este fue un estudio observacional, transversal, ambispectivo en el cual los sujetos de estudio fueron pacientes oncológicos referidos de los centros oncológicos públicos y privados del estado de Nuevo León, así como población abierta que acudieron al modelo CECIL (CUCC Early Cancer Detection Clinic) de la clínica de prevención y detección oportuna de cáncer del CUCC, del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Los pacientes fueron evaluados por un médico genetista por sospecha de síndromes de cáncer hereditario. Todos los pacientes que cumplieron criterios para estas patologías fueron evaluados por psicooncología para una evaluación de salud mental con enfoque en trastorno de ansiedad generalizada, trastornos del ánimo y la capacidad de aceptar noticias adversas.

A todos los pacientes se les ofreció realizar estudio molecular por medio un panel de secuenciación de genes de alta penetrancia asociados a síndromes de cáncer hereditario. En dado caso de ser positivo se invitó también a sus familiares a ser evaluados por medio de secuenciación Sanger. Este proyecto se llevó a cabo de abril de 2016 a abril de 2022. El protocolo fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Universitario con el registro ON18-00015.

### **I.IV Resultados**

De un total de 3283 pacientes evaluados en la clínica de prevención y detección oportuna de cáncer 315 (9.59%) cumplían criterios para algún síndrome de cáncer hereditario, de estos 205 (65.07%) pudieron realizarse estudio molecular confirmatorio. En un periodo de 6 años se lograron analizar a 131 (63.90%) probandos y 74 (36.09%) familiares. Dentro de los probandos se encontró que 85 (63.9%) presentaban al menos una variante germinal. De acuerdo a su diagnóstico se identificó que el síndrome más común fue el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCHMO), de estos 41 casos se debieron a variantes patogénicas en el gen *BRCA1*, seguido del síndrome de cáncer de colon no polipósico hereditario (CCNPH) donde 8 de los casos se debieron a variantes patogénicas el gen *MLH1*. La implementación de este programa y el uso de

paneles de secuenciación logró alcanzar una alta tasa de detección de variantes patogénicas (40%).

## **I.V Conclusión**

La implementación de este modelo logró realizar una base de datos de familias con esta patología, tener datos epidemiológicos de nuestra población, realizar una genotipificación de las variantes presentes, identificar nuevas variantes y reclasificar la patogenicidad de acuerdo con nuestra población. Lo que lleva a un mejor pronóstico en el paciente y un seguimiento más estrecho para pacientes y familiares. Además, el ser integral y multidisciplinario asegura que los pacientes reciban una atención médica y psicológica adecuada como se recomienda en las guías internacionales.

El asesoramiento genético en oncología continua siendo un reto en la medicina. Se logró realizar un modelo de atención a pacientes con sospecha de cáncer hereditario con enfoque a población abierta, aumentando el acceso a servicios de asesoramiento genético, demostrando una alta eficiencia en la detección de variantes patogénicas, además de una atención integral a la familia, replicable en otros centros en donde exista un equipo multidisciplinario.

## **CAPITULO II: Introducción**

### **II.I Definición**

El cáncer se define como un grupo de enfermedades que se caracteriza por una transformación de células normales hacia células atípicas o displasias debido a un crecimiento, división y proliferación descontrolados que llevan a una progresión hacia células con características malignas e invasivas (1).



## II.II Historia

A pesar de que se conoce desde hace muchas décadas la agregación familiar de cáncer, como en el caso del Dr. Paul Broca en 1886 quien recabo el primer “pedigree” de una familia con cáncer de mama hereditario, no es hasta en 1972 que se realiza la siguiente descripción en esta ocasión por la Dra. Jane Lynch en una familia con cáncer colorrectal; anterior a esto era considerado obra del destino o una maldición. A partir de los años 60’s es cuando se inicia un verdadero interés por determinar las causas (4).

En 1971 el Dr. Albert Knudson observó una serie de pacientes con retinoblastoma de inicio temprano, en base a estos pudo diseñar un modelo de tumorigénesis de “dos golpes” en el cual el primer golpe es por *default*, o heredado, mientras el segundo es adquirido por cuestiones ambientales (5, 6). Actualmente se reconocen alrededor de 200 síndromes de predisposición, con un nombre propio, su gen causal y un espectro de tumores que los representan (7). Estos genes fueron descubiertos por análisis de ligamiento observado cuando estos genes se segregaban dentro de familias y posteriormente examinando el potencial deletéreo de ciertas variantes (8).

## II.III Modelos de cáncer

En genética, el cáncer puede clasificarse en tres grandes grupos: esporádico, familiar y los síndromes de cáncer hereditario (SCH). El cáncer esporádico que corresponde al más común con un 70 a 80% de los casos se caracteriza por ser el resultado de mutaciones genéticas adquiridas a lo largo de la vida, estas influenciadas por factores ambientales y estilo de vida, este tipo de cáncer no se ve beneficiado de la realización de estudios germinales ya que no presentan un riesgo incrementado o estrategias de manejo dirigidas, es posible encontrar más de un caso en la familia, pero la mayoría se presentará a una edad esperada y no presentan un patrón de herencia. Otro modelo es el de cáncer familiar, el cual corresponde al 15 a 20% de los casos y está caracterizado por ser mayormente causado por factores ambientales. A pesar de esto existe un componente genético que involucra genes de baja penetrancia, los

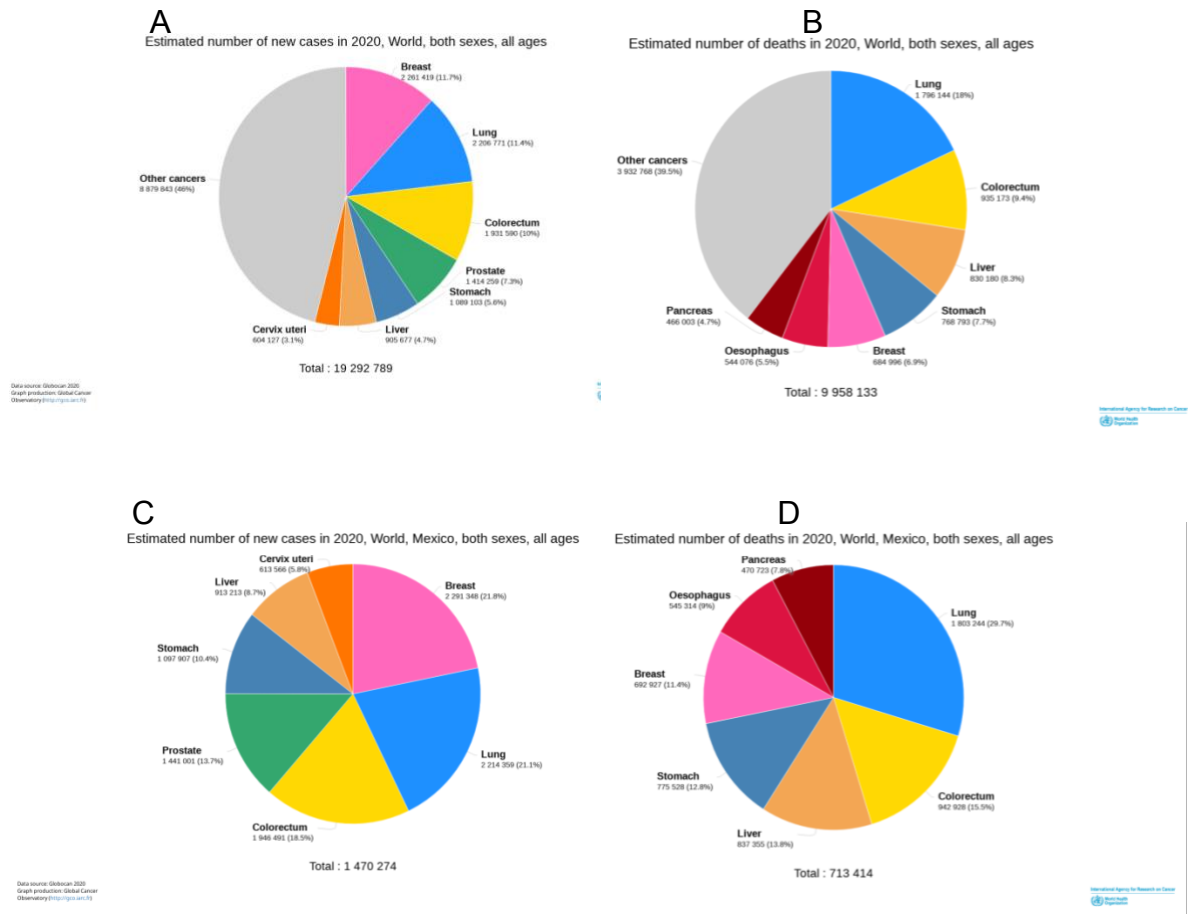
cuales incrementan ligeramente el riesgo de cáncer. En estos casos no se encuentra un patrón de herencia característico y en la mayoría de los casos se encontrarán edades típicas de presentación. Por último se encuentran los SCH, los cuales corresponden al 5-10% de todos los casos de cáncer, estos son un grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por un incremento importante en el riesgo de presentar algún tipo de cáncer con respecto al riesgo de la población en general. Los SCH presentan un patrón de herencia mendeliano generalmente autosómico dominante y en conjunto se pueden considerar las enfermedades hereditarias más frecuentes. Los SCH se benefician de estudios moleculares germinales, ya que puede influir en el manejo del paciente y sus familiares (2, 9-11).

## **II.IV Epidemiología**

El cáncer representa una de las principales causas de muerte prematura en la población económicamente activa entre 30 a 69 años en alrededor de 134 países (12). En 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó las 10 causas principales de muerte, las enfermedades isquémicas continúan siendo la principal causa de muerte, con respecto al cáncer este correspondía al 6 lugar. En los Estados Unidos, según el reporte de 2023 del Centro de Control de Enfermedades (CDC), las enfermedades cardíacas son la principal causa de muerte, pero son seguidas por el cáncer, el cual es la segunda causa con 605,213 muertes anuales. Según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2022 en México, debido a la pandemia de COVID-19, esta enfermedad se posicionó en el primer lugar de mortalidad, seguido de enfermedades cardíacas. Aún así, el cáncer correspondió a la cuarta causa de muerte con 44,197 (13-15).

De acuerdo a los datos de GLOBOCAN 2020 el cáncer presenta una incidencia a nivel mundial de 19,292,789 casos nuevos por año, además de una mortalidad anual de 9,958,133 a nivel global. Se espera para el 2040 aproximadamente 30.2 millones de nuevos casos y 25.7 millones de muertes. En nuestro país de acuerdo a estos datos se

estima una incidencia de 1,470,274 casos anuales, con 713,414 muertes al año (12, 16, 17). (Fig 1).

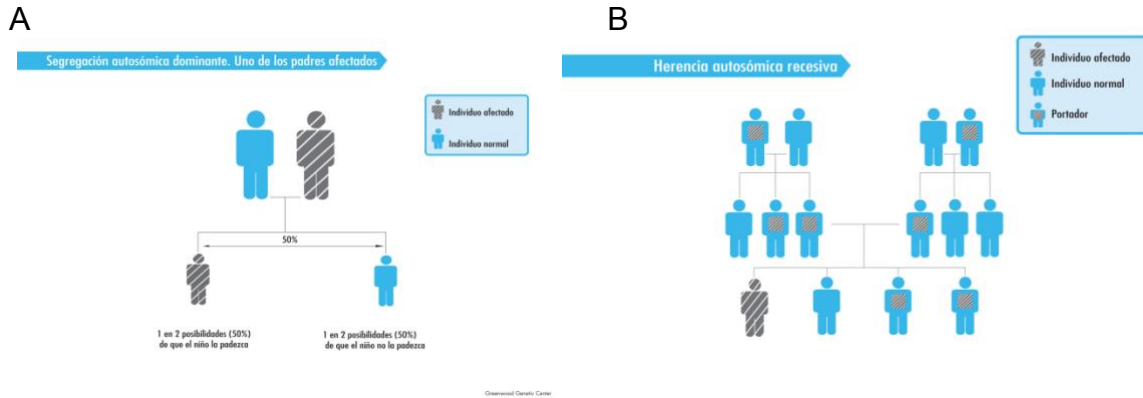


**Figura 1: Epidemiología del cáncer a nivel mundial y en México (16, 17).** Epidemiología del cáncer GLOBOCAN 2020. A) Incidencia de cáncer a nivel mundial. B) Mortalidad de cáncer a nivel mundial. C) Incidencia de cáncer en México. D) Mortalidad por cáncer en México.

## II.V Etiología

Los SCH son ocasionados por variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes que regulan el ciclo celular, el crecimiento y diferenciación además de la reparación del DNA. Estas presentan un patrón de herencia mendeliano generalmente de tipo autosómico dominante pero existen casos en los que el patrón de herencia

puede ser autosómico recesivo (Fig 2); en conjunto se considera que el 2% de individuos aparentemente sanos portan alguna variante patogénica que predispone la aparición de algún tipo de tumor (2)(18, 19).



**Figura 2: Modelos de herencia mendeliano.** A) Representación gráfica de un modelo de herencia autosómico dominante donde se observa que un padre afectado el cual presenta un genotipo heterocigoto mutante tiene un 50% de posibilidad por embarazo de transmitir la enfermedad a su descendencia. B) Representación gráfica de un modelo de herencia autosómico recesivo en el cual se observa que pacientes con un genotipo heterocigoto mutante se consideran portadores libres de enfermedad, mientras aquellos que tengan un genotipo homocigoto mutante presentarán la enfermedad, se considera que en este modelo si dos padres portadores tienen descendencia tendrán un 25% de posibilidad de transmitir la enfermedad a la descendencia, un 50% de tener hijos portadores y 25% de posibilidad de tener hijos sanos.

De acuerdo al Colegio Americano de Genética y Genómica (ACMG) la clasificación para poder identificar las variantes con un potencial deletéreo incluye 5 tipos: Patogénicas, las cuales presentan una muy fuerte evidencia de potencial dañino, las probablemente patogénicas, las cuales presenta entre moderada a alta evidencia de un potencial deletéreo, las Variables de Significado Incierto (VUS), estas presentan un conflicto en la interpretación ya que no tienen suficiente evidencia para demostrar su

patogenicidad, o es discordante dentro de modelos predictivos y clínicos, las probablemente benignas, estas presentan evidencia moderada de no tener impacto sobre la proteína y por último las variantes benignas las cuales se ha demostrado que no presentan un efecto dañino (20).

Dentro de los genes que se encuentran asociados a este grupo de enfermedades podemos hablar de seis grandes grupos: Genes supresores tumorales, Oncogenes, Genes involucrados en la reparación del DNA, genes asociados a la regulación del ciclo celular y genes que regulan la angiogénesis (8, 21, 22). Los genes supresores tumorales son una superfamilia de genes cuales su función es inhibir el crecimiento celular, proliferación y supervivencia, por tanto el desarrollo de tumores, algunos ejemplos incluyen el gen *APC*, asociado al síndrome de polipósis adenomatosa familiar (PAF) y *RB1* asociado a retinoblastoma hereditario (22, 23). Los oncogenes son la forma mutante de los protooncogenes en contraste a los anteriores promueven el crecimiento y diferenciación celular, por lo que al presentar variantes de ganancia de función pueden llevar a procesos oncológicos, un ejemplo de este grupo es *ME2B* asociado al síndrome de neoplasia endócrina múltiple 2B (22, 24). Por otra parte los genes asociados a la reparación del DNA están relacionados directamente a corregir los errores en el genoma por agentes internos y externos, por lo tanto regulan la supervivencia celular y apoptosis, un ejemplo de estos son la familia de genes de la reparación por desapareamiento de bases, que se asocia al síndrome de CCNPH (22, 25). Otro grupo de genes asociados son aquellos involucrados en la progresión del ciclo celular, estos están relacionados en puntos de control clave para permitir el avance o frenar el avance del ciclo celular y con esto la proliferación y supervivencia celular, un ejemplo de este grupo de genes incluye *TP53* asociado al Síndrome de Li Framieni (22, 25). Por último se encuentran los genes involucrados en el proceso de angiogénesis, un proceso vital para poder aportar nutrientes a las células, y de vital importancia en procesos oncológicos por la dependencia de la vascularización del tumor, un ejemplo de estos genes es *VHL* relacionado al síndrome de Von Hippel Lindau (22, 24).

El conocimiento de la etiología de estas enfermedades es importante no solamente para el diagnóstico en pacientes afectados de cáncer sino también para la detección oportuna de nuevas neoplasias debido al riesgo incrementado que presentan, así como para buscar opciones terapéuticas en estos aumentando las líneas de tratamiento que a final de cuentas impulsa la sobrevivencia global de los pacientes. Además de ser útil en el paciente oncológico, al presentar un patrón de herencia, se requiere estudiar a familiares para que en aquellos presintomáticos se logre una detección temprana de neoplasias mediante el diseño de programas de prevención dirigidos en base a los hallazgos moleculares (12).

## **II.VI Diagnóstico**

Para el diagnóstico de este grupo de enfermedades se requiere de un análisis molecular para determinar el gen responsable, el abordaje ha cambiado a través de los años debido principalmente a costos y a indicaciones terapéuticas, donde inicialmente solamente se lograba un diagnóstico clínico debido a los altos costos de secuenciación. Posteriormente la estrategia incluía la búsqueda intencionada del gen más probablemente asociado, a medida que la tecnología fue avanzando y abaratándose, así como a un mejor entendimiento de la fisiopatología de cáncer, se cambiaron las normas por lo que actualmente se recomienda el uso de paneles moleculares incluyendo múltiples genes los cuales tienen un potencial para modificar el tratamiento y manejo de neoplasias en todos aquellos pacientes que presenten sospecha clínica de algún síndrome de cáncer hereditario (26-29).

## **II.VII Asesoramiento genético en oncología**

El asesoramiento genético es un proceso educativo el cual trata de transmitir información de enfermedades y/o de individuos en riesgo de presentarlas, generando un mayor entendimiento de las mismas, así como dar opciones de manejo y

planificación familiar (30). El primer antecedente de asesoramiento genético se llevó a cabo en 1947 por el Dr. Reed, quien acuñó el término y en 1955 realizó el primer libro que habla acerca de este procedimiento.

La enseñanza formal de asesoramiento genético inicia en 1969, este año, la Dra. Melissa Richter funda el primer programa de posgrado en genética médica en el mundo, ese mismo año la Dra. Kauffman realiza el primer curso de especialización de genética médica en México, pero no es hasta 10 años más tarde cuando se acredita la especialidad de genética médica en nuestro país. En 1978 se acredita la especialidad de genética médica en México, en 1979 se crea en Estados Unidos la primera sociedad de consejeros genéticos (Sociedad Nacional de Asesores Genéticos o NSGC) y en 1980 se crean los primeros cursos de genética médica en pregrado. En 2006 se crea en la UANL el Departamento de Genética, incluyendo la especialidad de genética médica, en la cual se instruye a los médicos genetistas en asesoramiento genético; no es hasta 2013 que se crean con diferencia de meses tres clínicas de cáncer hereditario dentro de centros de oncología nacionales, incluyendo INCan, TEC Salud y UANL. En 2018 la figura de asesor genético es reconocida en más de 28 países, además que la especialidad médica se encuentra instaurada en otros múltiples países (Fig. 3) (3, 31) (29).

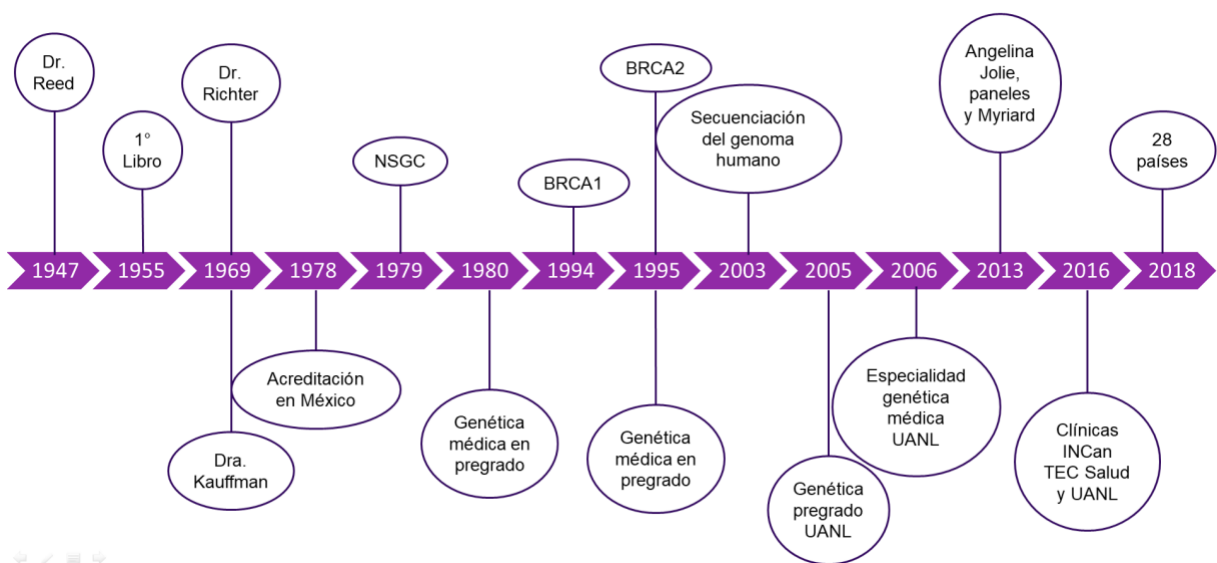


Figura 3: Línea de tiempo del asesoramiento genético en México y el mundo: Inicia en 1947 con el Dr. Reed instaurando el término de asesoramiento genético y con el primer manual de asesoramiento genético (1955) y concluye con el reconocimiento de la figura del asesor genético en 28 países.

La genética se oncológica avanzan de manera relevante con el descubrimiento de los genes BRCA1 y 2 por la Dra. King, ese mismo año se crea el servicio de genética en el Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León por la Dra. Beatriz De la Fuente. En 2003 se logra la secuenciación del genoma ampliando el conocimiento de los genes asociados al cáncer hereditario. En 2005 y 2006 inician los cursos de pregrado y posgrado de genética médica en la UANL. En 2013 llega otro salto importante en el asesoramiento genético y la oncogenética con la revelación de la actriz Angelina Jolie y su diagnóstico de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, volviendo mediático y de interés público el tema de cáncer hereditario, ese mismo año la compañía Myriad pierde demanda por patentar genes asociados al cáncer de mama logrando así poder hacer estas pruebas más accesibles a los que la necesiten.

En Latinoamérica el único país que reconoce tanto al médico genetista como al asesor genético como una persona capacitada para otorga asesoramiento es Cuba, el resto utiliza al médico genetista como la figura principal en este proceso. El médico genetista es reconocido por la Organización mundial de la salud (OMS) en su capítulo de salud global, en el apartado de genómica humana. Ahí se menciona que los países latinoamericanos presentan una falta de acceso a asesoramiento genético por parte de algún médico genetista ya que según sus guías, se recomienda una distribución de 1 médico genetista por cada 100,000 habitantes (32, 33). En México, a la fecha, existen alrededor de 300 médicos genetistas certificados lo que nos otorga un acceso de 1 genetista por cada 525,000 habitantes, además de que la mayoría se concentra en las tres ciudades más grandes del país (CDMX, Guadalajara y Monterrey) (33).



## II.VIII Clínicas de cáncer hereditario

El crecimiento de la genética ha sido gradual a nivel mundial y simétrica en varios países, poco a poco ha cobrado interés en el área oncológica al punto donde es necesario en ciertos países contar con un genetista dentro de un centro oncológico como parte base de su plantilla y en caso de no tenerlo, ser referido a un centro que cuente con esta figura. En Estados Unidos los pacientes son referidos a la la Junta Americana de Asesores Genéticos o a la Sociedad Nacional de Asesores Genéticos (31). En nuestro país el reconocimiento de la importancia del asesoramiento genético no tiene más de una década, en 2011 se generó la NOM NOM-041-SSA2-2011 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. Esta NOM, en su punto 7.5.2, menciona que las instituciones de salud promoverán la creación de servicios especializados para asesoramiento genético, acordes a las necesidades de su población, en el punto 7.5.3 se especifica cuando referir a un paciente con sospecha de cáncer de mama y ovario hereditario a asesoramiento genético. Aunque en nuestro país los principales centros oncológicos tienen al menos un médico genetista, los programas de detección y los estudios moleculares no son incluidos como parte de la cobertura pública por lo que esto tiende a limitarse a los centros privados (33, 34). En Nuevo León desde el año 2022 se instauró el primer programa de cobertura universal de cáncer de mama, en el cual se incluye la evaluación, asesoramiento genético y estudios moleculares a este grupo de pacientes; esto abre las puertas a expandir este tipo de programas a nivel nacional al ver el alcance de la prevención que presentan (35).

A nivel mundial existen múltiples centros oncológicos los cuales dentro de sus servicios ofrecen asesoramiento genético a pacientes con sospecha de síndromes de cáncer hereditario, de la misma manera existen múltiples modelos en los cuales se abordan estos pacientes, por ejemplo los modelos tradicionales incluyen una evaluación 1 a 1 en la cual se da un asesoramiento preprueba, una evaluación psicológica previa la estudio y un asesoramiento posterior al a prueba(36), pero actualmente debido a la alta demanda de estos servicios se han tratado de hacer nuevos modelos por ejemplo en Canadá en el programa de cáncer hereditario de la

Columbia Británica se implementó un modelo de atención en el cual se deja de lado la atención a pacientes 1 a 1 para ser sustituidos por grupos de 50 personas incluyendo atención psicológica por medio de encuestas, encontrando que el asesoramiento pre-prueba era más tiempo eficiente en grupos de 15-48 individuos usando sesiones promedio de 80 minutos comparado con los 42 minutos que ellos normalmente utilizan en sesiones 1 a 1, acortando no solo los tiempos si no que ampliando el acceso a un asesoramiento genético correcto (37). Otro modelo canadiense se enfoca en realizar pláticas de concientización en pacientes ya diagnosticados sin un asesoramiento previo para lograr un mayor entendimiento de estas patologías por parte de médicos y pacientes(38). Existen modelos en los cuales no existe una supervisión de las pruebas moleculares ya que son pruebas directo a consumidor, esto se da principalmente en Estados Unidos donde casas comerciales ofrecen las pruebas al público en general sin un asesoramiento previo y una vez con el resultado se da la opción de tener un asesoramiento posterior, lo que lleva a una disminución directa en los costos y una mejora en el acceso pero también a realización de estudios de mala calidad y con indicaciones inadecuadas (39). Además de los modelos presenciales que se mencionaron anteriormente existen modelos de telemedicina y servicios de educación en línea, chatbots y material escrito que a pesar de que tiene ventajas como ayudar a un mayor acceso puede conllevar una falta de entendimiento del tema, confusión. A pesar de los múltiples modelos que hay hasta la fecha la evidencia apoya a modelos más tradicionales ya que estos pueden identificar a pacientes con dudas y apoyar en las preocupaciones psicológicas y educativas (40).

En México hablando de los tres centros formalmente establecidos como clínicas de cáncer hereditario presentan diferencias entre si, encontrando que en el INCan y Tec Salud, la función de evaluación psicológica recae sobre el médico genetista y son quienes deciden en ciertos casos una evaluación por este equipo, mientras que en el modelo CECIL de la UANL todo paciente que requiera algún estudio genético debe ser evaluado por psicología previo a la prueba. En los tres modelos se ofrece un asesoramiento previo y posterior a la prueba tanto al paciente como a sus familiares, además de que en todos se ofrece material escrito para apoyo en las dudas del

paciente la principal diferencia radica en que el modelo propuesto incluye población abierta.

## **CAPITULO III: Materiales y Métodos**

### **III.I Hipótesis**

La implementación de un modelo integral de clínica de cáncer hereditario dirigido a población abierta, aumentará la tasa de detección de variantes patogénicas e identificar variantes poblacionales específicas.

### **III.II Planteamiento del problema**

El asesoramiento genético en oncología es deficiente en nuestro país, existe un sub diagnóstico de los síndromes de cáncer hereditario en la población del noreste del país, además es importante mencionar que no existe un registro adecuado de este tipo de patologías y de su etiología en nuestra población.

### **III.III Justificación**

Existe una necesidad de realizar una identificación de pacientes con síndromes de cáncer hereditario que no ha sido cubierta en México. La población mexicana es heterogénea y las características genéticas difiere entre las diferentes regiones del país por lo que realizar una genotipificación de las variantes patogénicas asociadas a cáncer hereditario en el norte del país ayudará en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes.

### **III.IV Diseño de estudio**

Estudio observacional, transversal, ambispectivo, realizado en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

### **III.V Objetivos**

El objetivo general de este proyecto fue generar un modelo de clínica de cáncer hereditario que sea replicable para población abierta

Dentro de los objetivos específicos de este proyecto se incluyó

- 1) Detectar variantes patogénicas asociadas síndromes de cáncer hereditario en pacientes del norte del país.
- 2) Realizar un programa de detección de variantes a familiares a bajo costo
- 3) Generar un registro epidemiológico de las familias con síndromes de cáncer hereditario y dar un seguimiento preventivo

### **III.VI Aprobación del comité de ética**

Este protocolo de investigación se llevó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y recibió aprobación del Comité de Ética e Investigación del hospital universitario “Dr. José Eleuterio González” con el número de registro ON18-00015.

### **III.VII Población de estudio**

Todos los pacientes que acudieron a la clínica de prevención y detección oportuna de cáncer y cumplían criterios para algún síndrome de cáncer hereditario fueron

invitados a participar, se les realizó una entrevista y firmaron un consentimiento informado. Los pacientes fueron reclutados de los principales centros oncológicos de referencia del norte del país, incluyendo dos hospitales del Instituto Mexicano del Seguro social (Hospital de Ginecología y Obstetricia No 23 y Hospital de Alta Especialidad No 25), dos hospitales de secretaria de salud (Hospital Regional Materno Infantil y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”), el Hospital Regional de Monterrey del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y un centro privado (Oncare Treatment Center). Además, se incluyeron individuos sanos con antecedentes personales o familiares de cáncer que acudieron para una atención preventiva a la clínica de prevención y detección oportuna de cáncer. Posterior al reclutamiento se procedió a recolectar datos clínicos y epidemiológicos y se realizó una toma de muestra de sangre. Un total de 3282 individuos acudieron y fueron evaluados en nuestro modelo de atención en un periodo entre Abril de 2016 a Abril de 2023.

### **III.VIII Algoritmo de trabajo**

En el Centro Universitario contra el Cáncer (CUCC) implementamos el modelo CECIL (CUCC Early Cancer Detection Clinic), el cual es un programa de prevención de cáncer diseñado para atender a población abierta buscando factores de riesgo y realizar estrategias de detección oportuna de cáncer por medio de programas de tamizaje de los tumores más frecuentes dependiendo de edad y género, además de recibir asesoramiento nutricional y evaluación psicológica. Dentro de este modelo se incluye la evaluación de pacientes con sospecha de cáncer hereditario. Para poder seleccionar a estos pacientes se utilizaron dos fuentes, pacientes oncológicos de los diversos centros recibían un pase directo para la evaluación por un médico genetista, o en caso de población abierta, se diseñó una encuesta de 16 preguntas (Figura 4) la cual serviría de primer filtro aplicado por el personal administrativo, en caso de contestar de manera positiva alguna de las preguntas eran evaluados por el médico genetista; aquellos pacientes con un cuestionario negativo eran evaluados por un médico general que servía de un segundo filtro para envío a evaluación genética.



HOSPITAL UNIVERSITARIO JOSÉ ELEUTERIO GONZALEZ  
CENTRO UNIVERSITARIO CONTRA EL CÁNCER  
SERVICIO DE ONCOLOGÍA  
FORMATO PARA REFERENCIA A GENÉTICA



Fecha: \_\_\_\_\_ No. de registro: \_\_\_\_\_

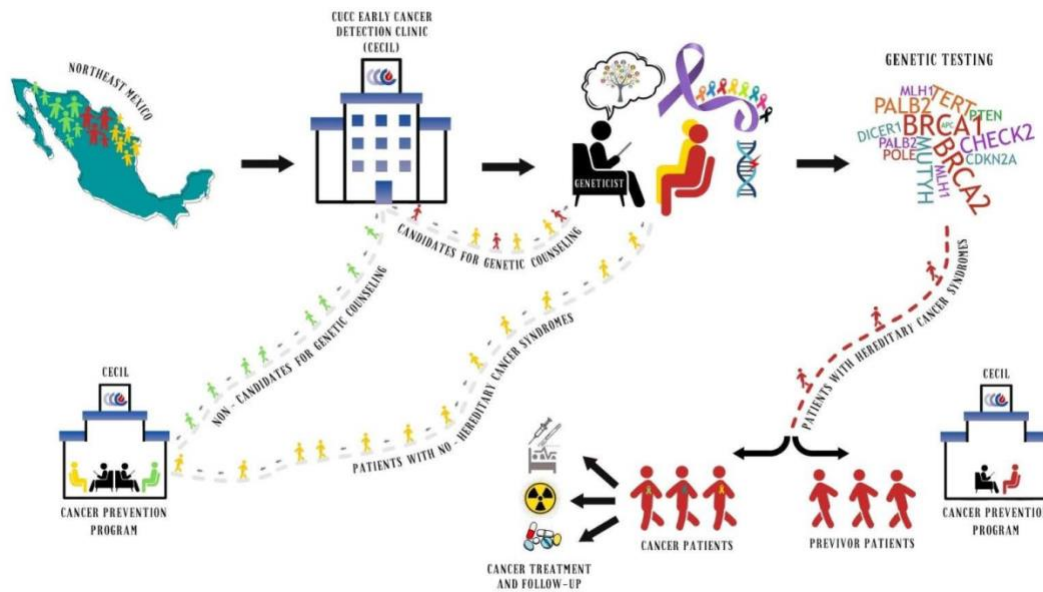
Nombre: \_\_\_\_\_

Tipo de cáncer y estadio clínico del paciente: \_\_\_\_\_

- Dos o más casos de cáncer de un solo lado de la familia, materna o paterna \_\_\_\_\_ [ ]
- Más de una generación afectada de un solo lado de la familia, materna o paterna \_\_\_\_\_ [ ]
- Presentación temprana (Menor a 40 años) \_\_\_\_\_ [ ]
- Dos o más tumores primarios en el mismo paciente \_\_\_\_\_ [ ]
- Tuvo o tiene el cáncer de los dos lados (bilateral en mamas, riñones u ovarios, por ejemplo) o multifocal (varios órganos) \_\_\_\_\_ [ ]
- Presencia de algún tipo de tumor poco frecuente \_\_\_\_\_ [ ]
- Cualquier paciente en que coexiste con cáncer alguna anomalía congénita (incluyendo talla baja, alta o sobre crecimiento, macro o microcefalia, defectos de pigmentación, labio y/o paladar hendido etc) o lesiones asociadas \_\_\_\_\_ [ ]
- Ocurrencia de Cáncer de ovario en la paciente o algún otro familiar \_\_\_\_\_ [ ]
- Cáncer de mama triple negativo \_\_\_\_\_ [ ]
- Poliposis adenomatosa familiar \_\_\_\_\_ [ ]
- Paciente con afección multiglandular \_\_\_\_\_ [ ]
- Hiperparatiroidismo primario \_\_\_\_\_ [ ]
- Cáncer medular de tiroides \_\_\_\_\_ [ ]
- Hemangioblastoma \_\_\_\_\_ [ ]
- Carcinoma renal de células claras \_\_\_\_\_ [ ]
- Tiene diagnóstico de cáncer hereditario pero no ha sido valorado por Genética \_\_\_\_\_ [ ]

**Figura 4: Cuestionario para el filtrado de pacientes de cáncer hereditario:** Cuestionario de 16 preguntas aplicado por personal administrativo para filtrar los pacientes que acudían de población abierta a una atención preventiva para una evaluación genética.

A todos los pacientes con diagnóstico clínico de cáncer hereditario se les ofreció realizar estudio molecular y aquellos con un resultado positivo fueron enrolados en un programa estrictamente supervisado de prevención y detección temprana de cáncer, así como referencia a oncología con recomendaciones terapéuticas; además se ofreció estudiar al resto de la familia para detectar pacientes presintomáticos. Los pacientes que no cumplían criterios se enrolaron en un programa de prevención de acuerdo con su edad y género (Figura 5).

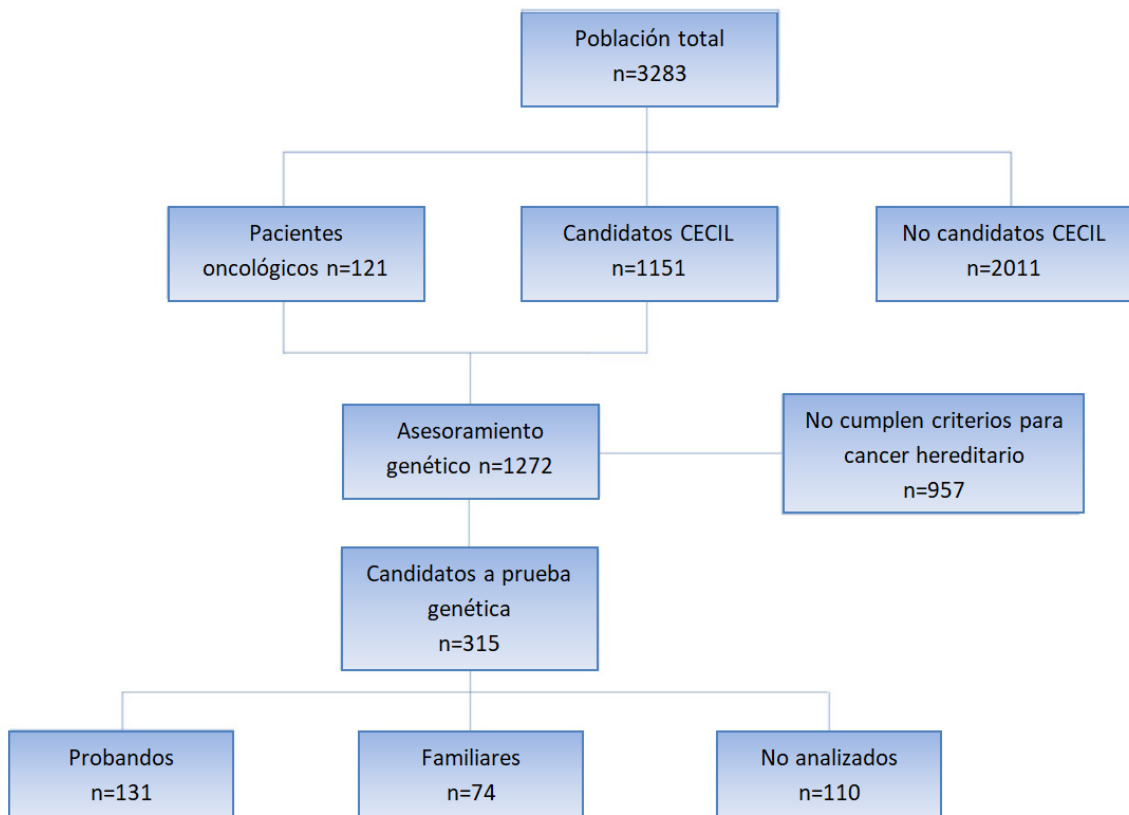


**Figura 5: Flujograma de atención a pacientes del modelo de clínica de cáncer hereditario.** Se atendió a la población abierta del noreste de México en la clínica de prevención y detección oportuna de cáncer, estos pasaban por un par de filtros antes de ser evaluados por genética médica, aquellos candidatos se les ofreció estudio molecular, los que presentaron un resultado positivo se ofreció un programa de prevención y seguimiento altamente supervisado, y se envió a oncología con sugerencias de tratamiento en caso de ser necesario.

Todos los pacientes con sospecha de cáncer hereditario recibieron asesoramiento de acuerdo a las guías del Colegio Americano de Genética Médica (ACMG) y las guías Nacionales Integrales de la Red de Cáncer (NCCN), dentro de las cuales se especifica que todo paciente con sospecha de cáncer hereditario debe de recibir un asesoramiento previo a la prueba molecular para hablar de su diagnóstico clínico, los



alcances y limitaciones del estudio así como las implicaciones que tiene obtener algún resultado positivo, negativo o de significado incierto, seguido de una evaluación psicológica para evaluar si el paciente puede aceptar sin impacto deletéreo su resultado, y una vez obtenido el resultado una nueva evaluación para asesoramiento genético post prueba, donde se discute el resultado, se dan las opciones terapéuticas, de prevención y seguimiento, así como ofrecer evaluación a sus familiares (41). El diagrama de flujo de evaluación de la población atendida se desglosa en la Figura 6.



**Figura 6: Diagrama de flujo de pacientes atendidos en el modelo CECIL.** Se atendieron un total de 3283 pacientes de los cuales 3162 correspondían a población abierta y 121 pacientes referidos de algún centro oncológico. Se descartaron 2011 pacientes por medio del primer filtro (cuestionario de 16 preguntas). Un total de 1272 pacientes fueron evaluados por genética médica y de estos solamente 315 eran candidatos para realizarse un estudio molecular, de estos se lograron analizar 131 probandos y 74 familiares.

### **III.IX Asesoramiento genético**

Todos los pacientes recibieron asesoramiento genético independientemente de si cumplían criterios o no para algún síndrome de cáncer hereditario. Si el paciente presentaba antecedentes personales o familiares de cáncer, se dio el diagnóstico de cáncer esporádico, familiar o hereditario dependiendo las características clínicas de cada individuo y aquellos que pudieron realizarse el estudio molecular se les completó el asesoramiento genético post-prueba individualizado dependiendo de su resultado. Los pacientes recibieron sus resultados en una consulta cara a cara de mano del genetista para poder asegurar un adecuado entendimiento del resultado. Los pacientes que dieron positivo para alguna variante patogénica entraron a un programa estrictamente supervisado de detección oportuna de cáncer y en caso de ser necesario se enviaron de vuelta a oncología con recomendaciones para su tratamiento. Se les ofrecieron estudios bioquímicos, de imagen y cirugías reductoras de riesgo en casos seleccionados. En caso de que el resultado fuese una variante de significado incierto (VUS), se individualizó cada caso. Además, para estos pacientes se realizaron modelos predictivos y matemáticos y se realizó una vigilancia semestral para esclarecer la patogenicidad de la variante encontrada. En aquellos casos con un resultado negativo, los pacientes se enviaron a un programa de tamizaje de las neoplasias más comunes con estudios acorde con su edad y género. Por último, los pacientes que no se pudieron realizar un estudio molecular, ingresaron a un programa de seguimiento empírico como si fuesen casos positivos con la restricción de no poder realizar cirugías reductoras de riesgo.

### **III.X Estudios moleculares a probandos**

Se realizó una toma de sangre periférica en los probandos por medio de venopunción y recolectado en un tubo de tapa lila con EDTA como anticoagulante; en dado caso de nos ser posible se realizó una toma de carrillo bucal por medio de un

hisopado. Una vez obtenida la muestra se envió por parte de servicios externos para análisis de un panel de secuenciación de nueva generación incluyendo paneles desde 2 hasta 84 genes y exoma, dependiendo del patrocinador del estudio. Dentro de los pacientes analizados, tres de ellos solamente se analizaron para *BRCA1* y *BRCA2* porque se habían realizado pruebas directamente a consumidor. Los pacientes que pagaron por la totalidad de su estudio se realizaron el panel de 84 genes (Invitae Multi-Cancer Panel) de ©Invitae Corporation (San Francisco, CA, USA) debido al costo-beneficio, considerando que otros paneles con menor cantidad de genes eran igual de costosos. Los pacientes que se realizaron el panel de 30 genes (Onco Life test®) de Life in Genomics® (Ciudad de México, México) fue porque recibieron un patrocinio parcial por fundaciones. Por último, los pacientes que se les realizó con la plataforma de Illumina® (San Diego, CA, USA) fueron patrocinados por medio algún protocolo de investigación.

### **III.XI Estudios moleculares a familiares de probandos**

Posterior al diagnóstico de los probandos a los familiares en riesgo se les ofreció asesoramiento genético y así mismo se les ofreció realizar el estudio molecular, previa valoración por psicooncología. A todos los familiares se les realizó secuenciación Sanger en el Laboratorio de Investigación Básico Clínica (LIBAC) del CUCC, esto con la finalidad de poder ofrecer un estudio asequible para todos los estratos socioeconómicos. Los pacientes que tuvieron un resultado positivo se clasificaron como previvientes y se ingresaron a un programa estrictamente supervisado para la detección oportuna de neoplasias.

Para realizar el estudio de secuenciación Sanger se tomó una muestra de sangre periférica tanto del probando como de los familiares a analizar por venopunción. Las muestras se centrifugaron a 3500 rpm por 10 min a temperatura ambiente. El ADN genómico fue aislado de leucocitos usando QIAamp DNA Blood Midi kit (QIAGEN, Hilden, Germany) de acuerdo con las indicaciones del fabricante. El ADN se cuantificó midiendo la densidad óptica (OD) a 260 nm usando el espectrómetro QIAxpert UV/Vis

(QIAGEN, Hilden, Germany). La relación OD260/OD280 determinó la pureza del ADN; los valores entre 1.8 a 2 se consideraron puros. El ADN genómico se almacenó a -80°C hasta ser utilizado.

Todas las variantes patogénicas, probablemente patogénicas, variables de significado incierto se confirmaron por secuenciación Sanger. El ADN del probando se usó como control positivo. Se diseñaron primers específicos para cada variante germinal con Oligo® Primer Analysis Software v7.60 (Cascade, CO, USA) (42). Los productos de PCR se purificaron con Wizard® SV Gel y PCR Clean-Up System de Promega (Fitchburg,WI, USA) siguiendo las recomendaciones del proveedor. Los productos de PCR se secuenciaron con el BigDye terminator v1.1 y fueron purificados por medio del kit de purificación BigDye XTerminator™ (Waltham, MA, USA). Los productos de secuenciación fueron analizados con el equipo ABI 3130 Genetic analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

### **III.XII Análisis bioinformático y anotación de variantes**

El análisis de las secuencias se realizó por medio de Sequencing Analysis v5.2 and SeqScape v2.6 software (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Para la anotación y clasificación de las variantes se utilizaron las guías estandarizadas para la interpretación de variantes de la ACMG Laboratory Quality Assurance Committee y la Asociación de Patología Molecular (AMP) y para el diseño de primers se utilizó el Software Oligo 7.0 (42-44). La información específica de las patologías y las variantes se obtuvieron de ClinVar y de la base de datos de Herencia Mendeliana en el Humano (OMIM)(20). Las variantes nuevas encontradas se reportaron en la base de datos del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI).

## **CAPITULO IV: Resultados**

### **IV.I Análisis demográfico**

En el periodo de Abril de 2016 a Abril de 2022 el programa CECIL de la Clínica de Prevención y Detección Oportuna de Cáncer se reclutó un total de 3,283 pacientes, de estos 2,011 (61.25%) se descartaron al no poder pasar el primer filtro, y 1,272 (38.74%) se incluyeron como candidatos para una evaluación genética, de estos 121 (9.51%) fueron pacientes oncológicos referidos de los diferentes centros oncológicos elegidos para el estudio y 1151 individuos sanos se auto-refirieron a la clínica de prevención por antecedentes personales o familiares de cáncer. Todos los pacientes evaluados por genética pasaron uno o ambos filtros previa a la evaluación (Figura 5).

Del total de los pacientes evaluados por el médico genetista (n = 1,272), se descartaron 957 (75.23%) ya que no cumplían con los criterios para algún síndrome de cáncer hereditario. Se incluyeron 315 (24.76%) pacientes como candidatos para realizar un estudio molecular. De los pacientes que se les ofreció estudio genético 314 aceptaron realizarse estudio, solo un paciente rechazó el estudio. Finalmente, un total de 110 (34.92%) pacientes no lograron realizarse estudio molecular debido a limitaciones económicas o falta de patrocinio.

Se analizaron un total de 205 individuos, de estos 131 (63.90%) eran probandos y 74 (36.09%) eran familiares. En la distribución por sexo se observó que 176 (85.8%) eran mujeres y 29 (14.14%) eran hombres. Entre los sujetos, habían 121 pacientes con cáncer, de los cuales 78 (64.46%) provenían del CUCC, 33 (27.27%) de las distintas instituciones públicas y 10 (8.26%) del centro privado Oncare (Figura 5).

La media de edad de diagnóstico de cáncer fue de 38 años. La distribución de casos de cáncer se muestra en la Tabla 1).

**Tabla 1: Distribución de casos de cáncer.**

<b>Tipo de cáncer</b>	<b>n (%)</b>
Mama (total)	95 (78.51)
Mama unilateral	82 (86.31)
Mama bilateral	8 (8.42)
Mama unilateral + Páncreas	1 (1.05)
Mama bilateral + Páncreas	1 (1.05)
Mama + Ovario	3 (3.15)
Ovario (total)	10 (8.26)
Ovario unilateral	9 (90)
Ovario + Riñón + Pseudomixoma	1 (10)
Colon	8 (6.61)
Melanoma + Mama + Cervicouterino	1 (0.82)
Endometrio	3 (2.47)
Sarcoma (total)	2 (1.65)
Sarcoma	1 (50)
Sarcoma + Tiroides	1 (50)
Meduloblastoma + Riñón	1 (0.82)
Hemangioendotelioma	1 (0.82)

## IV.II Análisis de variantes

Se analizaron 131 individuos bajo la sospecha de algún síndrome de cáncer hereditario con una media de edad de diagnóstico molecular de 40 años. Posterior al análisis de secuenciación se encontró que 82 (62.59%) de los pacientes portaban al menos una variante en genes asociados al diagnóstico de síndromes de cáncer hereditario, de estos 52 (63.41%) presentaron al menos una variante patogénica o probablemente patogénica, y 40 (48.78%) presentaban al menos una VUS; en los 49 (37.40%) restantes no se logró identificar alguna variante. Entre los 74 familiares analizados, 38 (51.38%) fueron positivos para al menos una de las variantes analizadas según su caso.

Para el análisis de variantes se utilizaron paneles de distinta cantidad de genes, en 64 (48.85%) pacientes se utilizó el panel de 30 genes, seguido del panel de 84 genes en 52 (39.69%), 12 (9.16%) de los pacientes fueron analizados por exoma y 2 (1.52%) se analizaron con un panel de dos genes (*BRCA1* y *BRCA2*). En 73 (98.6%) familiares de probandos se realizó secuenciación Sanger en el LIBAC. Uno de los familiares se analizó con un panel de 84 genes porque tenía antecedentes familiares de la otra línea parental. (Tabla 2) Se analizó un promedio de 3 familiares por familia.

**Tabla 2: Distribución de pruebas genéticas utilizadas**

Estudio genético	n (%)
Probandos	
Exoma clínico	12 (9.16%)
84 genes	52 (39.69%)
30 genes	64 (48.85%)
2 genes	2 (1.52%)
Familiares	
84 genes	1 (1.4%)
Secuenciación Sanger	73 (98.6%)

Todas las variantes encontradas fueron clasificados de acuerdo a las guías de la ACMG (44). La mayoría de las variantes encontradas concordaban con el diagnóstico clínico dando una interpretación simple, sin embargo, en el caso de las VUS se requirió esfuerzo adicional para lograr su reclasificación en base a datos clínicos y modelos predictivos. Todas las variantes se encontraron en estado heterocigoto, por lo que las patologías autosómico-recesivas fueron descartadas.

Con respecto al pago de los estudios la mayoría de los probandos 66 (50.38%) pudo pagar el precio completo de su estudio, 47 (35.87%) tuvo apoyo parcial por medio de fundaciones, 13 (9.92%) pacientes recibieron el pago del estudio por parte del CUCC como parte de protocolos de investigación y 5 (3.81%) recibieron apoyo de donaciones privadas. De los familiares de probandos, 64 (86.48%) lograron pagar sus estudios y 10 (13.51%) fueron pagados por el CUCC. (Tabla 3)



**Tabla 3: Patrocinio de los estudios moleculares**

Panel genético	n (%)
Probandos	
Pago por paciente	66 (50.38%)
Pago conjunto (paciente y fundación)	47 (35.87%)
Pago por CUCC	13 (9.92%)
Pago por donación privada	5 (3.81%)
Familiares	
Pago por paciente	64 (86.48%)
Pago por CUCC	10 (13.51%)

Dentro de los 131 pacientes analizados se encontraron variantes de interés. En una familia una variante nueva en el gen *APC* (del ex 5 c.422+1123\_532-577delins423-1933\_423-1687inv). Se encontró además una serie de mutaciones fundadoras en *BRCA1*: c.68\_69delAG (p.Glu23Valfs\*17), c.211A > G p.(Arg71Gly), c.5123C > A (p.Ala1708Glu), y delección (exón 9–12) así como una en *MUTYH* c.118G > A (p.Gly396Asp).

Las variantes más frecuentemente encontradas en cáncer de mama fueron *BRCA1* (delección (ex 9–12) y c.115T > A (p.Cys39Ser)) y *MUTYH* c.118G > A (p.Gly396Asp); estas se encontraron en 4 pacientes cada una y en cáncer de colon se encontraron dos pacientes con *MLH1* c.1790\_1791delins ATCTGGACC y dos con c.676C >T. La totalidad de variantes encontradas se desglosan a continuación (Tabla 4).

**Tabla 4: Distribución de los pacientes analizados**

#	Sexo	Dx	Edad de dx	Gene Panel	Edad del test	Resultado	Sujeto analizado	Patogenicidad	Síndrome
1	F	Mama	38	30 genes	38	BRCA2 c.6937+594T>G	Probando	Pble Benigna	SCHMO (DX clínico)
2	M	Colon	39	Sanger	39	MLH1c.1790_1791delinsATCTGGAC C (P.Trp597Tyrfs*15)	Familiar	Patogénica	CCNPH
3	F	Mama	30	Exoma	42	BRIP1 c.3459T>C	Probando	Pble Benigna	
4	F	Mama	33	Exoma	33	BARD1 c.1409A>G	Probando	VUS	SCHMO
5	F	Mama bilateral	33,44	30 genes	44	BRCA1 c.4065_4068del (p.Asn1355fs*10)	Probando	Patogénica	SCHMO (DX clínico)
6	M	Colon	26	Sanger	26	MLH1c.1790_1791delinsATCTGGAC C (P.Trp597Tyrfs*15)	Familiar	Patogénica	CCNPH
7	F	No Cáncer		30 genes	47	MLH1 c.1790_1791delinsATCTGGACC (p.Trp597Tyrfs*15)	Probando	Patogénica	CCNPH
8	F	No Cáncer		Sanger	30	MLH1c.1790_1791delinsATCTGGAC C (P.Trp597Tyrfs*15)	Familiar	Patogénica	CCNPH
9	F	No Cáncer		Exoma	45	BRCA1 Del ex 9-12	Probando	Patogénica	SCHMO
10	F	No Cáncer		Sanger	42	BRCA2 c.6937+594T>G	Familiar	Pble Benigna	SCHMO (DX clínico)
11	F	Mama bilateral	45,48	Exoma	51	BRCA2 c.8377G>A (p.Gly2793Arg)	Probando	Patogénica	SCHMO
12	F	Mama	35	2 genes	39	Negativo	Probando		
13	F	Mama	25	Exoma	25	BRCA1 c.3113A>C	Probando	Pble Benigna	SCHMO (DX clínico)
14	F	No Cáncer		30 genes	48	Negativo	Probando		
15	F	No Cáncer		30 genes	62	MUTYH c.536A>G (p.Tyr179Cys)	Probando	Patogénica	SPCM
16	F	No Cáncer		Sanger	45	Negativo	Familiar		
17	F	Mama, Ovario	62,68	2 genes	69	Negativo	Probando		
18	F	Mama	34	Exoma	35	Negativo	Probando		SCHMO
19	F	Mama	30	30 genes	30	BRCA1 c.5123C>A (p.Ala1708Glu)	Probando	Patogénica	SCHMO
20	F	No Cáncer		Sanger	32	MLH1c.545G>A (p.Arg182Lys)	Familiar	Patogénica	CCNPH
21	F	Endometrio	41	Exoma	41	MLH1c.545G>A (p.Arg182Lys)	Probando	Patogénica	CCNPH
22	F	No Cáncer		Sanger	33	Negativo	Familiar		
23	F	No Cáncer		Sanger	25	Negativo	Familiar		
24	F	Mama	46	30 genes	46	BRCA2 c.7558C>T (p.Arg2520*) / MSH6 c.1696G>A (p.Gly566Arg)	Probando	Patogénica/VUS	SCHMO
25	F	Mama bilateral	32,36	Exoma	41	BRCA1 c.3113A>C	Probando	Pble Benigna	SCHMO (DX clínico)
26	F	Mama	38	30 genes	39	Negativo	Probando		
27	F	Colon	27	30 genes	28	Negativo	Probando		
28	F	Mama	57	30 genes	60	ATM c.8876del ACTG (p.Asp2959fs) / PALB2 c.3310G>A (p.Gly1104Ser)	Probando	Patogénica/VUS	SPCM

29	F	Mama, Ovario	36,40	30 genes	45	BRCA1 c.68_69delAG (p.Glu23Valfs*17)	Probando	Patogénica	SCHMO
30	F	Poliposis		30 genes	53	Negativo	Probando		
31	F	No Cáncer		30 genes	48	Negative	Probando		
32	F	Mama	52	30 genes	52	CDH1 c.2296-2A>G / PALB2 c.3249G>C (p.Glu1083Asp)	Probando	Pble Patogénica/VUS	SCHMO
33	F	Ovario	26	30 genes	27	CDKN2A c.9_32dup24 p.ala4_pro11dup / APC c.263G>T (p.arg88leu)	Probando	Pble Patogénica/VUS	SCHMO
34	F	Mama	35	30 genes	40	Negativo	Probando		
35	F	Mama	42	30 genes	46	Negativo	Probando		
36	F	Mama	41	30 genes	41	Negativo	Probando		
37	F	No Cáncer		84 genes	17	APC Del ex 4	Familiar	Patogénica	PAF
38	F	Ovario	38	30 genes	40	BRCA1 c.115T>A (p.Cys39Ser)	Probando	Patogénica	SCHMO
39	F	Mama	27	Exoma	28	BARD1 c.1053G>T (p.Thr351=)	Probando	VUS	
40	F	Mama	29	Exoma	48	Negativo	Probando		
41	F	Mama	31	Exoma	32	Negativo	Probando		
42	M	Colon	18	Exome	18	MLH1 c.676C>T (p.Arg226Ter)	Probando	Patogénica	CCNPH
43	F	Breast	39	30 genes	39	Negativo	Probando		
44	F	Mama bilateral, Páncreas	60,62,63	30 genes	63	PMS2 c.197T>C (p.Ile66Thr)	Probando	VUS	
45	F	Ovario	30	30 genes	31	Negativo	Probando		
46	F	Colon	47	Sanger	47	MLH1 c.393_396del (p.Asp132Glufs*3)	Familiar	Patogénica	CCNPH
47	F	Mama	42	30 genes	43	Negativo	Probando		
48	F	Mama	39	30 genes	40	MLH1 c.91_92delGCinsTG (p.Ala31Cys) / TP53 c.970G>C (p.Asp324His)	Probando	VUS	
49	F	Mama	33	30 genes	44	Negativo	Probando		
50	F	No Cáncer		Sanger	23	BRCA2 c.7558C>T (p.Arg2520*) / MSH6 c.1696G>A (p.Gly566Arg)	Familiar	Patogénica/VUS	SCHMO
51	F	No Cáncer		Sanger	15	Negativo	Familiar		
52	M	No Cáncer		Sanger	20	Negativo	Familiar		
53	F	No Cáncer		Sanger	22	Negativo	Familiar		
54	F	No Cáncer		Sanger	18	Negativo	Familiar		
55	F	No Cáncer		Sanger	16	Negativo	Familiar		
56	F	No Cáncer		30 genes	28	MLH1 c.393_396del (p.Asp132Glufs*3)	Probando	Patogénica	CCNPH
57	F	Mama, Ovario	52,64	30 genes	64	BRCA2 c.274C>T (p.Gln92*)	Probando	Patogénica	SCHMO
58	F	Mama	42	30 genes	42	MLH1 c.1136A>G (p.Tyr379Cys)	Probando	VUS	
59	F	No Cáncer		Sanger	35	Negativo	Familiar		
60	F	Mama	48	30 genes	48	CHEK2 c.77T>C (p.Asp438Tyr)	Probando	VUS	

61	F	Mama bilateral	41,46	30 genes	46	BRCA1 c.1960A>T (p.Lys654Ter)	Probando	Patogénica	SCHMO
62	F	No Cáncer		Sanger	23	Negativo	Familiar		
63	F	No Cáncer		Sanger	63	BRCA2 c.274C>T (p.Gln92Ter)	Familiar	Patogénica	SCHMO
64	M	No Cáncer		Sanger	55	BRCA2 c.274C>T (p.Gln92Ter)	Familiar	Patogénica	SCHMO
65	F	No Cáncer		Sanger	20	MLH1 c.393_396del (p.Asp132Glufs*3)	Familiar	Patogénica	CCNPH
66	F	No Cáncer		Sanger	28	MLH1 c.393_396del (p.Asp132Glufs*3)	Familiar	Patogénica	CCNPH
67	M	No Cáncer		Sanger	25	Negativo	Familiar		
68	F	No Cáncer		Sanger	54	MLH1c.1790_1791delinsATCTGGAC C (P.Trp597Tyfs*15)	Familiar	Patogénica	CCNPH
69	F	No Cáncer		Sanger	23	MLH1c.1790_1791delinsATCTGGAC C (P.Trp597Tyfs*15)	Familiar	Patogénica	CCNPH
70	F	Mama	47	30 genes	48	BRCA1 c.5123C>G (p.Ser428Trp)	Probando	Patogénica	SCHMO
71	F	Mama	39	30 genes	39	MUTYH c.1187G>A (p.Gly396Asp)	Probando	Patogénica	SPCM
72	F	Mama	36	30 genes	37	APC c.7574G>A (p.Arg2525His) / PALB2 c.2437A>C (p.Ile813Leu)	Probando	VUS	
73	F	Mama	37	30 genes	39	Negativo	Probando		
74	F	Mama	52	30 genes	54	Negativo	Probando		
75	F	Mama	33	30 genes	33	Negativo	Probando		
76	M	Hemangioendotelioma	30	84 genes	30	BRCA2 c.4707C>A (p.Tyr1569Ter)	Probando	Patogénica	SCHMO/Sd Cantú
77	F	Poliposis	60	30 genes	48	APC (Del ex 5 c.422+1123_532-577delins423-1933_423-1687inv)	Probando	Patogénica	PAF
78	F	Mama	28	30 genes	30	Negativo	Probando		
79	F	Mama	28	30 genes	29	Negativo	Probando		
80	F	Mama	36	30 genes	37	Negativo	Probando		
81	F	Mama	38	30 genes	52	BRCA1 c.115T>A (p.Cys39Ser)	Probando	Patogénica	SCHMO
82	F	Mama	42	30 genes	43	Negativo	Probando		
83	F	Mama	60	30 genes	61	BRCA1 c.815_824dup (p.Thr276Alafs*14)	Probando	Patogénica	SCHMO
84	F	Ovario	16	84 genes	17	Negativo	Probando		
85	F	Mama	22	30 genes	23	Negativo	Probando		
86	M	No Cáncer		Sanger	81	Negativo	Familiar		
87	F	No Cáncer		Sanger	46	MLH1 c.393_396del (p.Asp132Glufs*3)	Familiar	Patogénica	CCNPH
88	F	Mama	42	30 genes	43	BRCA1 c.2433delC (p.Lys812Argfs*3) / MUTYH c.1187G>A (p.Gly396Asp)	Probando	Patogénicas	SCHMO/SPCM
89	M	Sarcoma	20	84 genes	20	TP53 c.742C>T (p.Arg248Trp)	Probando	Patogénica	LFS
90	F	No Cáncer		Sanger	25	Negativo	Familiar		

91	M	No Cáncer		Sanger	22	Negativo	Familiar		
92	F	Mama	45	84 genes	45	MUTYH (c.925C>T (p.Arg309Cys))	Probando	VUS	
93	F	Colon	51	84 genes	51	Negativo	Probando		
94	F	Desconocido	59	30 genes	59	Negativo	Probando		
95	F	No Cáncer		Sanger	12	Negativo	Familiar		
96	M	No Cáncer		Sanger	10	TP53 c.742C>T (p.Arg248Trp)	Familiar	Patogénica	LFS
97	F	Ovarian	34	30 genes	34	APC c.-30352G>T / ATM c.8156G>A (p.Arg2719His)	Probando	VUS	
98	F	Mama bilateral	54,59	30 genes	60	Negativo	Probando		
99	M	Mama	55	30 genes	55	Negativo	Probando		
100	F	Endometrio	49	30 genes	49	MLH1 c.199G>A (p.Gly67Arg) / BRCA2 c.9086C>T (p.Ala3029Val)	Probando	Patogénica/VUS	CCNPH
101	F	Mama	43	Sanger	43	BRCA2 c.274C>T (p.Gln92Ter)	Familiar	Patogénica	SCHMO
102	F	No Cáncer		Sanger	9	APC (Del ex 5 c.422+1123_532-577delins423-1933_423-1687inv)	Familiar	Patogénica	PAF
103	M	No Cáncer		Sanger	56	Negativo	Familiar		
104	F	No Cáncer		Sanger	11	Negativo	Familiar		
105	F	No Cáncer		Sanger	36	Negativo	Familiar		
106	M	No Cáncer		Sanger	18	APC (Del ex 5 c.422+1123_532-577delins423-1933_423-1687inv)	Familiar	Patogénica	PAF
107	F	No Cáncer		Sanger	44	APC (Del ex 5 c.422+1123_532-577delins423-1933_423-1687inv)	Familiar	Patogénica	PAF
108	F	No Cáncer		Sanger	17	Negativo	Familiar		
109	F	No Cáncer		Sanger	49	APC (Del ex 5 c.422+1123_532-577delins423-1933_423-1687inv)	Familiar	Patogénica	PAF
110	F	Mama	36	30 genes	42	BRCA1 c.4676-?_5074+?del (del ex15-16)	Probando	Patogénica	SCHMO
111	F	Ovario	34	30 genes	36	Negativo	Probando		
112	F	No Cancer		Sanger	47	MLH1 c.393_396del (p.Asp132Glufs*3)	Familiar	Patogénica	CCNPH
113	F	No Cáncer		84 genes	30	Negativo	Probando		
114	F	Mama	35	30 genes	35	Negativo	Probando		
115	F	Mama bilateral	40,40	30 genes	40	Negativo	Probando		
116	F	Mama	44	30 genes	44	Negativo	Probando		
117	F	Ovario, Renal, Pseudomixoma	49,49,53	30 genes	53	CHEK2 c.112A>G (p.Ile38Val)	Probando	VUS	LFLS
118	F	Mama	30	30 genes	30	BRIP1 c.3266C>T (p.Ser1089Phe)	Probando	VUS	
119	F	Mama	52	30 genes	52	Negativo	Probando		
120	F	Ovario	41	30 genes	41	Negativo	Probando		
121	F	Breast	25	84 genes	26	BRCA1 c.3770_3771del (p.Glu1257fs*90)	Probando	Patogénica	SCHMO

122	F	Mama, Pancreas	66,66	84 genes	66	Negativo	Probando		
123	M	No Cáncer		84 genes	31	MLH1 c.676C>T (p.Arg226Ter)	Probando	Patogénica	CCNPH
124	F	Mama	48	30 genes	50	BRCA1 c.2433delC (p.Lys812Argfs*3)	Probando	Patogénica	SCHMO
125	F	Mama	35	30 genes	36	BRCA1 c.4676-?_5074+?del (del ex15-16)	Probando	Patogénica	SCHMO
126	F	Mama	33	30 genes	34	CHEK2 c.470T>C (p.Ile157Thr)	Probando	Patogénica	SCHMO
127	F	Mama	42	84 genes	42	BRCA1 Del ex 9-12	Probando	Patogénica	SCHMO
128	F	No Cáncer		Sanger	65	BRCA1 c.3756_3759delGTCT (p.Ser1253Argfs)	Familiar	Patogénica	SCHMO
129	F	No Cáncer		84 genes	53	PALB2 c.2383C>T (p.Gln795*) / CHEK2 c.1510G>C (p.Glu504Gln)	Probando	Patogénica/VUS	SCHMO
130	F	No Cáncer		84 genes	49	PALB2 c.2383C>T (p.Gln795*) / MUTYH c.1187G>A (p.Gly396Asp) / CTNNA1 c.293G>A (p.Arg98Gln)	Probando	Patogénicas/VUS	SCHMO/S PCM
131	M	No Cáncer		Sanger	31	Negativo	Familiar		
132	F	No Cáncer		Sanger	65	BRCA1 c.3756_3759delGTCT (p.Ser1253Argfs)	Familiar	Patogénica	SCHMO
133	M	Leiomiomasarcoma, Tiroides	68,68	84 genes	68	RET c.1196C>T (p.Pro399Leu)	Probando	Patogénica	MEN2B
134	F	Ovario	29	30 genes	29	MSH2 c.1802A>G (p.Gln601Arg) / STK11 c.25C>G (p.Leu9Val)	Probando	VUS	CCNPH
135	F	No Cáncer		Sanger	28	MLH1c.545G>A (p.Arg182Lys)	Familiar	Patogénica	CCNPH
136	F	No Cáncer		Sanger	25	Negativo	Familiar		
137	F	No Cáncer		Sanger	22	MLH1c.545G>A (p.Arg182Lys)	Familiar	Patogénica	CCNPH
138	M	No Cáncer		Sanger	20	Negativo	Familiar		
139	F	No Cáncer		Sanger	25	Negativo	Familiar		
140	M	No Cáncer		Sanger	22	MLH1c.545G>A (p.Arg182Lys)	Familiar	Patogénica	CCNPH
141	F	Mama	36	84 genes	36	BRCA1 Del ex 8-11	Probando	Patogénica	SCHMO
142	F	No Cáncer		Sanger	69	Negativo	Familiar		
143	F	No Cáncer		Sanger	50	Negativo	Familiar		
144	F	No Cáncer		Sanger	71	Negativo	Familiar		
145	M	No Cáncer		Sanger	51	MLH1 c.393_396del (p.Asp132Gluufs*3)	Familiar	Patogénica	CCNPH
146	M	No Cáncer		Sanger	49	Negativo	Familiar		
147	F	No Cáncer		Sanger	73	Negativo	Familiar		
148	M	No Cáncer		Sanger	43	Negativo	Familiar		
149	M	No Cáncer		Sanger	72	Negativo	Familiar		
150	F	No Cáncer		Sanger	43	Negativo	Familiar		
151	F	No Cáncer		Sanger	66	Negativo	Familiar		
152	F	No Cáncer		Sanger	46	MLH1 c.393_396del (p.Asp132Gluufs*3)	Familiar	Patogénica	CCNPH

153	F	No Cáncer		Sanger	74	MLH1 c.393_396del (p.Asp132Glufs*3)	Familiar	Patogénica	CCNPH
154	F	No Cáncer		Sanger	34	BRCA1 c.3756_3759delGTCT (p.Ser1253Argfs)	Familiar	Patogénica	SCHMO
155	F	Mama	33	84 genes	34	MUTYH c.1187G>A (p.Gly396Asp)	Probando	Patogénica	SPCM
156	F	Mama	31	84 genes	32	BRCA1 c.3756_3759delGTCT (p.Ser1253Argfs)	Probando	Patogénica	SCHMO
157	F	No Cáncer		84 genes	37	STK11 c.862+4G>A (intrónica) / WRN c.137T>C (p.Phe46Ser)	Probando	VUS	
158	F	Meduloblastoma, Renal	4,18	84 genes	18	BMPR1A c.140G>A (p.Gly47Glu)	Probando	VUS	
159	F	Mama	41	84 genes	41	BRCA1 c.5123C>A (p.Ala1708Glu) / CHEK2 c.1427C>T (p.Thr476Met)	Probando	Patogénica/VUS	SCHMO
160	F	Ovario	34	30 genes	36	BRCA1 c.211A>G p.(Arg71Gly)	Probando	Patogénica	SCHMO
161	F	Mama	50	84 genes	50	BARD1 c.842C>T (p.Pro281Leu)	Probando	VUS	
162	F	Mama	28	84 genes	28	Negativo	Probando		
163	F	Mama	43	84 genes	43	Negativo	Probando		
164	F	Mama	39	84 genes	42	NBN c.1754A>G (p.Glu585Gly) / POLE c.1138G>A (p.Gly380Ser)	Probando	VUS	SPCM
165	F	Mama	63	84 genes	63	Negativo	Probando		
166	F	Mama	28	84 genes	28	Negativo	Probando		
167	F	Mama	35	84 genes	36	BRCA1 c.115T>A (p.Cys39Ser)	Probando	Patogénica	SCHMO
168	F	Mama	41	84 genes	42	CHEK2 c.707T>C (p.Leu236Pro) / WRN c.137T>C (p.Phe46Ser)	Probando	Pble Patogénica/VUS	SPCM
169	F	Mama	44	84 genes	44	BRCA2 c.9113_9115dup (p.Leu3038dup)	Probando	VUS	
170	M	Mama	64	84 genes	64	Negativo	Probando		
171	F	Mama bilateral	50,50	84 genes	50	Negativo	Probando		
172	F	Endometrio	51	84 genes	52	MLH1 c.1790_1791delinsATCTGGACC (p.Trp597Tyrf*15)	Probando	Patogénica	CCNPH
173	F	Mama	18	Sanger	48	Negativo	Familiar		
174	F	Breast	30	84 genes	30	DIS3L2 c.2620_2622dup (p.Glu874dup) / RECQL4 c.940C>T (p.Pro314Ser)	Probando	VUS	
175	F	Mama	44	84 genes	45	PALB2 Del ex 7-13	Probando	Patogénica	SCHMO
176	F	No Cáncer		Sanger	17	POLE c.1694C>T (p.Ala565Val)	Familiar	VUS	
177	F	No Cáncer		Sanger	24	Negative	Familiar		
178	F	No Cáncer		84 genes	40	RECQL4 c.2755G>A (p.Ala919Thr)	Probando	VUS	

179	M	No Cáncer		Sanger	16	BMPR1A c.88C>T (p.Leu30Phe)	Familiar	VUS	
180	F	Mama	36	84 genes	36	BRIP1 c.3121A>G (p.Met1041Val)	Probando	VUS	
181	F	Mama	39	84 genes	39	SDHA c.667del (p.Asp2231Ilefs*3) / DICER1 c.308-2A>G (Splice acceptor) / BMPR1A c.88C>T (p.Leu30Phe)	Probando	Patogénica/Pble Patogénica/VUS	SPPH/SCAD
182	F	Melanoma, CaCu, Mama	45,50,54	84 genes	54	Negativo	Probando		
183	F	Mama	30	84 genes	31	BRCA1 Del ex 8-11 / ATM c.4558A>T (p.Ile1520Phe) / BRCA2 c.10023C>A (p.Asp3341Glu) / CDKN2A (p14ARF) c.334G>C (p.Ala112Pro) / EGFR c.2749G>A (p.Gly917Arg)	Probando	Patogénica/VUS	SCHMO
184	F	Mama	36	84 genes	36	BRCA2 c.9154C>T (p.Arg3052Trp)	Probando	Patogénica	SCHMO
185	M	Colon	41	84 genes	41	Negativo	Probando		
186	F	Mama	36	84 genes	36	TERT c.2188G>A (p.Ala730Thr)	Probando	VUS	SPCM
187	F	Mama	48	84 genes	49	ATM c.3101A>G (p.Tyr1034Cys)	Probando	VUS	
188	F	Mama	45	84 genes	48	CDKN2A (p16INK4a) c.407dup (p.Thr137Hisfs*5) / CEBPA c.361C>T (p.Pro121Ser)	Probando	VUS	SPM
189	F	No Cáncer		84 genes	52	NBN c.1925A>G (p.Lys642Arg) / SDHC Gain (Exons 5-6) copy number = 3	Probando	VUS	
190	F	Mama	48	84 genes	59	APC c.7577A>G (p.His2526Arg) / VHL c.154G>T (p.Glu52*)	Probando	VUS	
191	M	No Cáncer		Sanger	60	DICER1 c.308-2A>G (Splice acceptor) / BMPR1A c.88C>T (p.Leu30Phe)	Familiar	Pble Patogénica/VUS	SCAD
192	F	Mama	46	84 genes	49	BRCA1 c.2433del (p.Lys812Argfs*3)	Probando	Patogénica	SCHMO
193	M	No Cancer		Sanger	38	DICER1 c.308-2A>G (Splice acceptor) / BMPR1A c.88C>T (p.Leu30Phe)	Familiar	Pble Patogénica/VUS	SCAD
194	F	Colon	64	84 genes	65	Negativo	Probando		
195	F	No Cancer		Sanger	39	Negativo	Familiar		
196	F	No Cancer		Sanger	66	ATM c.4558A>T (p.Ile1520Phe) / BRCA2 c.10023C>A (p.Asp3341Glu) / EGFR c.2749G>A (p.Gly917Arg)	Familiar	VUS	

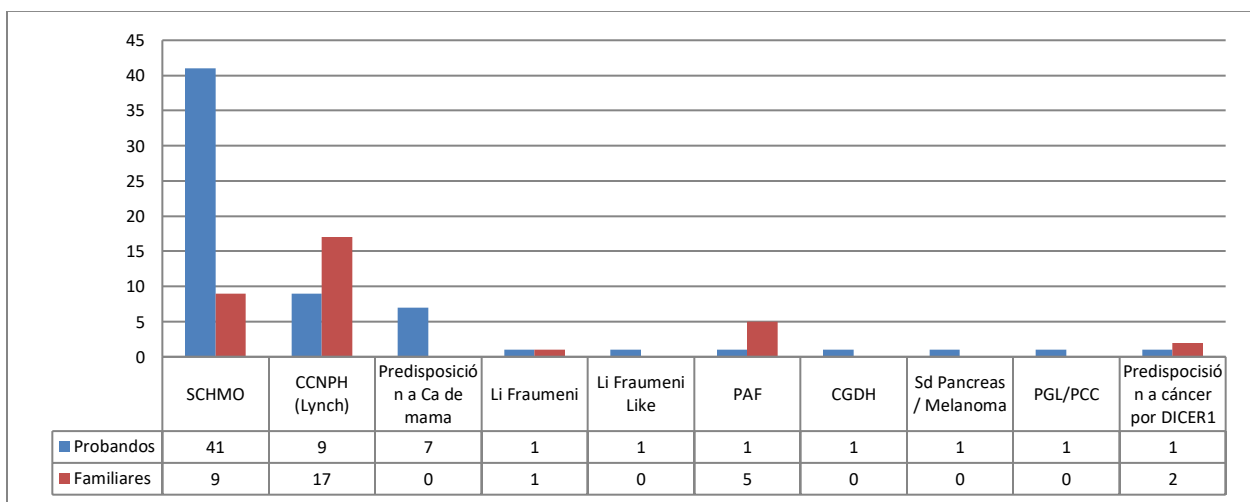


197	M	No Cáncer		Sanger	35	ATM c.4558A>T (p.Ile1520Phe) / BRCA2 c.10023C>A (p.Asp3341Glu) / EGFR c.2749G>A (p.Gly917Arg) / BRCA1 Del Ex 8-11	Familiar	VUS/Patogénica	SCHMO
198	F	Mama	28	84 genes	29	CDH1 c.2320A>G (p.Arg774Gly) / PALB2 c.1534T>A (p.Tyr512Asn) / RECQL4 c.2477G>A (p.Arg826Gln)	Probando	VUS	CGDH
199	F	Mama	47	84 genes	47	Negativo	Probando		
200	F	Mama bilateral	39,39	84 genes	39	BRCA2 c.274C>T (p.Gln92*)	Probando	Patogénica	SCHMO
201	F	Mama	28	84 genes	29	BRCA1 c.5123C>A (p.Ala1780Glu) / POLE c.1694C>T (p.Ala565Val)	Probando	Patogénica/VUS	SCHMO
202	F	Mama	47	84 genes	47	Negativo	Probando		
203	F	Mama	28	84 genes	30	BRCA1 c.115T>A (p.Cys39Ser)	Probando	Patogénica	SCHMO
204	F	Mama	35	84 genes	37	BRCA1 c.3113A>C	Probando	Pble Benigna	SCHMO
205	F	No Cancer	27	84 genes	27	Negativo	Familiar		

CCNP: Cáncer de colon no polipósico, CGDH: Cáncer gástrico difuso hereditario, MEN2B: Neoplasia endocrina múltiple 2B, PAF: Poliposis adenomatosa familiar, SCAD: Síndrome de predisposición a cáncer asociado a DICER1, SCHMO: Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, SLF: Síndrome de Li Fraumeni, SLFL: Síndrome de Li Fraumeni Like, SPCM: Síndrome de predisposición a cáncer de mama, SPM: Síndrome de cáncer de páncreas y melanoma, SPPH: Síndrome de paraganglioma feocromocitoma hereditario.

## IV.II Análisis de los síndromes de cáncer hereditario

Al distribuir los pacientes por los casos de cáncer hereditario se encontró entre los probandos que el SCHMO fue el diagnóstico más frecuente con 41 casos, la mayoría provocados por variantes en *BRCA1*, seguido de 8 casos de CCNPH, con *MLH1* como el principal gen responsable, 7 casos de SPCM, y 8 casos de otros síndromes incluyendo CGDH, SCAD, SPPH, SLF, SLFL, SPM, MEN2B y PAF (Figura 7).



**Figura 7: Frecuencia de los síndromes de cáncer hereditario:** Distribución de los casos de cáncer hereditario en probandos y familiares el color azul representa los casos en probandos y el naranja en familiares. **SCHMO** Síndrome de Ca de mama y ovario hereditario, **CCNPH** Cáncer de colon no polipósico hereditario, **PAF** Poliposis adenomatosa familiar, **CGDH** Cáncer gástrico difuso hereditario, **PGL/PCC** Paranglioma feocromocitoma hereditario.

Además de los síndromes encontrados identificamos tres pacientes que fueron diagnosticados con Síndrome de multilocus de neoplasia hereditario (MINAS), esto se refiere a pacientes que presentan dos o más variantes patogénicas asociadas a síndromes de cáncer hereditario. En esta cohorte se encontraron dos con síndrome de

cáncer de mama hereditario y síndrome de predisposición a cáncer de mama y otro paciente con síndrome de paraganglioma feocromocitoma hereditario y síndrome de predisposición a cáncer asociado a *DICER1*, además de una paciente con PAF y glucogenosis tipo IA la cual puede aumentar el riesgo de cáncer hepático. (Tabla 4).

## **CAPITULO V: Discusión**

La disparidad en el acceso al asesoramiento genético es un problema global a tal grado que la OMS en su programa de genética humana reconoce la necesidad emergente de servicios de asesoramiento genético, promoviendo múltiples metas en las cuales se espera reducir la desigualdad en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades genéticas. Latinoamérica en particular no ha sido capaz de lograr cumplir estas metas debido a la falta de acceso a servicios de genética médica o asesores genéticos (45-47). En México las instituciones públicas son las principales proveedoras de servicios genéticos para la mayoría de la población, y los estudios moleculares que se realizan son principalmente patrocinados por protocolos de investigación debido a los costos que estos representan, por lo que la disparidad entre otorgar el diagnóstico en medicina privada y pública es importante. Además, debido a la distribución de la población en nuestro país donde los hospitales públicos que ofrecen servicios genéticos se concentran principalmente en tres de las ciudades más grandes del país (CDMX, Guadalajara y Monterrey) el garantizar el garantizar el acceso a un médico genetista y a un asesoramiento genético de calidad es difícil (3, 47, 48). A pesar de esto hay esfuerzos importantes tanto del sector público como privado para asegurar el acceso a este tipo de servicios tal es el caso del patronato del INCan con su iniciativa 1 minuto contra el cáncer que año con año apoya a con donaciones a múltiples áreas de la oncología incluyendo la genética (49) o la iniciativa del gobierno de Nuevo León en la cual se ofrece cobertura universal para los programas de cáncer de mama y cáncer infantil incluyendo dentro de estos la evaluación por un médico genetista y sus estudios moleculares (35, 50). Este tipo de situaciones ha dirigido la atención hacia un nicho de pacientes que son generalmente pasados de lado, y ha generado conciencia de estas enfermedades para impulsar la prevención en el sector público de salud.

La generación de modelos de clínicas de cáncer hereditario ayuda a expandir el acceso al asesoramiento genético, existen múltiples modelos en los cuales se puede realizar. En nuestro caso se decidió formar un modelo de atención integral que pudiera

atender a población abierta y población oncológica. Con este modelo los pacientes reciben evaluaciones nutricionales, de salud mental, información de los tumores más frecuentes de acuerdo con las características del paciente y en caso de ser necesario una evaluación por genética médica. Este modelo va un paso adelante sobre otros modelos de clínica de prevención ya que evaluamos población abierta y no solo pacientes oncológicos(51-53). En base a la experiencia en otras clínicas de prevención y con el modelo que creamos, suponemos que puede impactar directamente en la reducción de costos en la atención médica, la salud pública, el control y prevención de cáncer por medio de la identificación de individuos en alto riesgo de presentar alguna neoplasia pero también en individuos con riesgo basal por edad, género y hábitos personales (51-55).

El modelo CECIL desde su inauguración incluye sesiones educativas a pacientes, familiares, población general y personal médico, incluyendo estrategias preventivas y pláticas nutricionales, de psicoeducación y de cáncer hereditario (56)ya que esto ha demostrado efectividad en otros modelos (37). Con respecto al asesoramiento genético de los pacientes se decidió conservar la interacción tradicional 1 a 1 como estrategia principal, aunque se utilizó telemedicina en caso de que se trataran de pacientes de otros estados sin posibilidad de atender a la sede fomentando de esta manera un mayor acceso en lugares donde no se pueden ofrecer este tipo de servicios.

Uno de los puntos fuertes de nuestro modelo como se mencionó anteriormente es el hecho que se valoraron tanto población abierta como seleccionada de algún centro oncológico, pero esto también podía generar el problema de sobresaturación del trabajo para el médico genetista comprometiendo la calidad de la atención por lo que el sistema de filtrado de pacientes ayudó a reducir este problema manteniendo la calidad en la atención. Esto se demuestra en el hecho que del total de 3,283 pacientes atendidos en la clínica 2/3 partes se descartaron con el primer filtro empleado dejando solo 1,272 para evaluar y posterior a ser evaluados por genética se pudo descartar el 75% dejando solamente 315 candidatos a estudio (Figura 6). El punto más importante en el asesoramiento genético de los pacientes es lograr la educación de su enfermedad, acerca del alcance y limitaciones de los estudios genéticos, así como

diseño de estrategias preventivas y toma de decisiones (57) y la manera que se puede lograr esto es dar el tiempo suficiente al paciente por lo que es vital no sobresaturar el servicio; esto se demuestra ya que de los 315 pacientes que fueron candidatos para estudio molecular, solamente una persona decidió no realizarse estudio genético debido a que presentaba un problema de ansiedad importante detectado por psicooncología, actualmente se encuentra en tratamiento psiquiátrico y psicológico para su padecimiento y por el momento está un seguimiento empírico hasta que decida realizarse el estudio.

De la población estudiada (205 individuos) sabemos que la mayoría, 195 (95.12%), provenían del sector público cumpliendo, desgraciadamente debido a este mismo origen de la población 110 (34.92%) no lograron realizarse estudio molecular, esto debido a limitaciones económicas o falta de patrocinio sin embargo todos ellos fueron enrolados en un programa de seguimiento empírico hasta demostrar la ausencia de alguna variante patogénica; con esto el objetivo de la clínica que es extender el acceso a la población en general.

Dentro de los 121 pacientes con cáncer analizados se encontró que la media de edad de diagnóstico de cáncer fue de 38 años, esto es correspondiente con la idea que los tumores provocados por síndromes de cáncer hereditario se presentan a edades más jóvenes (58). Con respecto a la distribución de casos de cáncer la mayoría fue casos de cáncer de mama lo cual es esperado de acuerdo a la estadística mundial (16), seguido de casos de cáncer de ovario esto debido a que la mayoría de los individuos analizados fueron mujeres, seguido de pocos casos de cáncer de colon, esto puede ser debido al hecho que los programas preventivos para cáncer de colon no son tan popularizados como los de mama o por problemas derivados de la educación médica debido a la falta de referencia por parte de los oncólogos.

De los 205 individuos que se logró analizar la media de edad de diagnóstico fue de 40 años esto nos habla de una oportuna referencia de los pacientes ya que con esto se pudo enrolar a los pacientes que tuvieran alguna variante en algún programa preventivo. Para el análisis de los individuos se utilizó una serie de paneles genéticos dependido del patrocinador, esto permitió encontrar variantes hasta en el 62.59% de

los casos sin embargo de estos el 48.78% presentaban al menos una variante de significado incierto, esto es un problema asociado al uso de paneles, pero a medida que se sigan utilizando este tipo de estudios esclarecer el significado clínico de estas variantes será mas sencillo (59).

Entre los 90 casos (probandos y familiares) en los que se logró encontrar una variante con significado clínico, esto corresponde a una detección de 40%, superior a series internacionales con rangos de 10-20% y mexicanas con rangos de 20-30% (60)(61, 62), esto pudiera atribuirse al hecho que se utilizó tanto población seleccionada como no seleccionada y el sistema de doble filtro.

En el análisis general de las variantes se observó que el gen más frecuentemente afectado fue *BRCA1* como esto era esperado debido a que la mayoría de los casos analizados correspondían al SCHMO o seguido de *BRCA2* y *MLH1* de la misma manera explicado ya que el segundo síndrome mas frecuentemente encontrado fue CCNPH.

Analizando las variantes individualmente se logró identificar una variante nueva para el gen *APC* (del ex5 c.422+1123\_532-577delins423-1933\_423-1687inv), la cual se presentó en una familia con una presentación atípica de PAF, en la cual se encontraron pacientes con variación en el número de pólipos abarcando desde pacientes con 10 pólipos hasta casos con poliposis profusa con más de 100 pólipos con una edad de presentación entre los 50 a 60 años, mucho mayor de lo esperado, además de tumores extracolónicos ajenos al síndrome como ovario, mama y cavidad oral por lo que en esta familia inicialmente se sospechaba de CCNPH. La variante como su cuadro clínico y el diseño casero para la identificación de familiares en riesgo fue reportado en las bases de datos de ClinVar bajo el numero ID 988590 (63).

Otras variantes de interés incluyeron mutaciones fundadoras, estas son variantes que tienen el origen y son prevalentes en ciertas poblaciones en este caso se encontraron dentro de los probandos, cuatro pacientes con *MUTYH* c.118G > A (p.Gly396Asp), esta es una mutación fundadora del norte de Europa, cuatro pacientes con una variante fundadora española *BRCA1* c.5123C > A (p.Ala1708Glu), una

paciente con la variante *BRCA1* c.211A > G p.(Arg71Gly) reportado en población Polaca y Lituana, una paciente con una variante judía Askenazi *BRCA1* c.68\_69delAG (p.Glu23Valfs\*17). De estos casos solamente la paciente con la mutación fundadora judía y una paciente con la mutación fundadora española tenían ascendencia de esas poblaciones. Además de estas mutaciones fundadoras se encontró la variante fundadora *BRCA1* Del ex 9-12 en 4 casos, esta variante es importante ya que es fundadora mexicana con origen en el centro del país. (Figura 8) En otros estudios de pacientes hispanos esta variante ronda entre el 43 al 62%, esto valorado principalmente en muestras de pacientes Mexicoamericanos, y en poblaciones del centro y sur del país. En series similares pero del noreste del país se encontró una frecuencia de 21.4% (64-66). En nuestra serie se encontró una frecuencia de 13.3% menor a lo anteriormente mencionado pero más en línea con otros estudios del noreste. Fuera de las mutaciones fundadoras se encontró en dos pacientes la variante *BRCA1* c.2433delC (p.Lys812Argfs\*3), esta se ha observado frecuentemente en pacientes latinos y coreanos y la variante *MLH1* c.676C>T (p.Arg226Ter) frecuente en latinoamericanos.

Estas mutaciones fundadores son importante destacar ya que muestra el mestizaje que identifica a la población mexicana, además de las diferencias que existen entre las regiones noreste, centro y sureste del país, ya que es sabido que en el centro del país aproximadamente el 61% del componente genético es nativo, 31% europeo, 6% euroasiático y 2% africano, mientras que en el norte el 60% es componente europeo, 20% nativo y 10% euroasiático y el resto entre africano y de Eurasia del sur (67)(47, 68, 69).



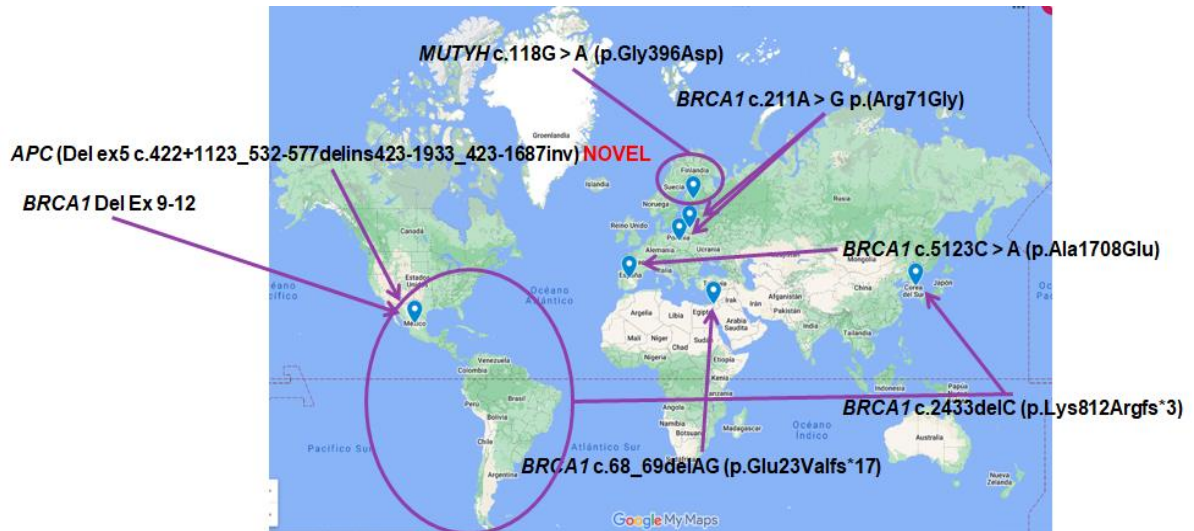


Figura 8: Mapamundi de las variantes fundadoras. Distribución de las variantes fundadoras representadas en un mapa señalando el origen regional de cada una.

Dentro de las variantes que no fueron clasificadas como patogénicas, en el gen *BRCA1* hubo siete casos en los cuales se dio el diagnóstico clínico de cáncer hereditario debido al extenso historial familiar de cáncer, así como las peculiaridades del tumor en las pacientes como la edad de presentación y el tipo de tumor. Dentro de estas variantes sugerimos que la variante probablemente benigna *BRCA1* c.3113A > C reportada por última vez en 2013 por ClinVar (63), debe ser considerada como patogénica debido a que la encontramos en dos familias no relacionadas con historia personal de cáncer de mama a los 35 y 27 años en cada caso y múltiples casos de familiares finados por tumores asociados a SCHMO, por lo que se decidió dar seguimiento a las pacientes y sus familiares. Para poder formalmente reclasificar esta variante requerimos confirmación de su patogenicidad encontrándola en más individuos. Esta disparidad con la clínica y las variantes reportadas, refleja la urgencia de genotipificar a la población ya que estas variantes pueden tener impacto distinto dependiendo de la población analizada.

Dentro de los casos de cáncer de mama hereditario, no todos los casos encontrados tenían variantes de *BRCA1* y 2, encontrando a *PALB2* y *CHEK2* como los genes no-*BRCA* más frecuente, esto es importante destacar ya que apoya la iniciativa

de realizar paneles multigenes para detectar estos casos que normalmente pasarían desapercibidos.

Con respecto a los casos de cáncer hereditario encontrados, todos los pacientes recibieron asesoramiento genético en donde se les explicó el resultado y se encuentran en un seguimiento anual para la búsqueda de nuevas neoplasias. Dentro de su seguimiento destacan cuatro casos en los que se detectó una lesión premaligna o maligna. Una paciente adolescente con diagnóstico de glucogenosis tipo IA y PAF, la cual presenta un manejo complicado debido a que por su glucogenosis contrapone indicaciones al momento de tener que realizar sus estudios de tamizaje de colon, por lo que requiere hospitalización y supervisión durante este procedimiento. En ella hasta en su última valoración se encontraron tres pólipos displásicos que fueron removidos, por el momento debido a cuestiones nutricionales se diferirá la colectomía total, pero se dará un seguimiento más estricto. Además de este caso destacan dos pacientes presintomáticas que se encontró durante su tamizaje tumores malignos de ovario en EC0, y una paciente que se detectó un segundo primario de mama durante sus valoraciones anuales. Estos casos soportan el hecho que las acciones que se han tomado representan un importante impacto en la salud del paciente y en la reducción de costos al sistema de salud con una detección de 3.3% de lesiones premalignas y cáncer *in situ* en esta serie de pacientes, duplicando la tasa de detección de 1.4-1.6% en otras series (70, 71). Además de la detección de nuevas neoplasias en una paciente la cual portaba una variante en *SDHA*, diagnosticada por cáncer de mama, se detectó en su seguimiento glaucoma de ángulo abierto e hipertensión, estos datos secundarios a la variante que porta (72), gracias a esto se logró dar tratamiento y salvar el potencial daño al ojo.

Como se ha mencionado una de las principales diferencias del modelo fue la inclusión de población abierta, esto permitió que de 35 probandos que llegaron sin referencia se identificaron 16 (45.71%) con alguna variante patogénica. Este grupo de pacientes son frecuentemente ignorados y debido a la implementación del modelo CECIL se lograron identificar y dar un diagnóstico y asesoramiento genético adecuado,

además de los casos anteriormente mencionados con detección de lesiones presintomáticas, 2 (50%) pertenecen a este grupo.

En nuestra serie se logró analizar un promedio de tres pacientes por familia. Los síndromes que más se estudió en familiares fueron CCNPH y PAF esto coincidió con que eran familias más extensas y la percepción del cáncer de colon como una enfermedad más severa mientras que en SCHMO, no encontramos la limitante en que los hombres no se estudian como en otras series sin embargo se observó que había menos interés de realizar estudio a familiares principalmente en casos donde el miembro más joven era el afectado. En nuestra serie la limitante de costo para estudio a familiares ya que el diseño de primers y la secuenciación fue de elaboración casera abaratando los costos logrando el objetivo de la búsqueda de variantes a bajo costo. Dentro de los familiares asesorados solamente en 2 casos no se encontraban psicológicamente preparados para realizar el estudio y 5 casos no tuvieron interés en realizar la prueba.

## **CAPITULO VI: Conclusiones**

La creación de centros con una clínica de cáncer hereditario con un abordaje multidisciplinario en una sola locación que admita población abierta puede ser replicable y representa una alta eficiencia ya que aumenta la tasa de detección de variantes germinales en pacientes con sospecha de cáncer hereditario.

El diseño de primers y realización de secuenciación Sanger en un laboratorio básico-clínico asociado a una clínica de cáncer hereditario puede ayudar a abaratar costos ofreciendo acceso a servicios genéticos a mayor población.

El generar una genotipificación de las variantes poblacionales permite generar un registro epidemiológico, además de tener la posibilidad de reclasificar variantes no consideradas patogénicas en otras poblaciones y hacer diseños personalizados para diagnóstico de familias en nuestra población.

## CAPITULO VII: Bibliografía

1. Alzahrani SM, Al Doghaither HA, Al-Ghafari AB. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Mol Clin Oncol*. 2021;15(6):271.
2. Imyanitov EN, Kuligina ES, Sokolenko AP, Suspitsin EN, Yanus GA, Iyevleva AG, et al. Hereditary cancer syndromes. *World J Clin Oncol*. 2023;14(2):40-68.
3. Bucio D, Ormond KE, Hernandez D, Bustamante CD, Lopez Pineda A. A genetic counseling needs assessment of Mexico. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(5):e668.
4. Lynch HT, Shaw TG, Lynch JF. Inherited predisposition to cancer: a historical overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004;129C(1):5-22.
5. Knudson A. Alfred Knudson and his two-hit hypothesis. (Interview by Ezzie Hutchinson). *Lancet Oncol*. 2001;2(10):642-5.
6. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):276-92.
7. Cohen SA, Bradbury A, Henderson V, Hoskins K, Bednar E, Arun BK. Genetic Counseling and Testing in a Community Setting: Quality, Access, and Efficiency. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:e34-e44.
8. Garutti M, Foffano L, Mazzeo R, Michelotti A, Da Ros L, Viel A, et al. Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool. *Genes (Basel)*. 2023;14(5).
9. NCCS. National Cancer Center Singapore. What is Hereditary Cancer? 2021 [Available from: <https://www.nccs.com.sg/giving/hereditary-cancer>].
10. Mayo Clinic. Material for education and information. Patient Education: Assessing Your Risk for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 2017 [Available from: <https://mcforms.mayo.edu/mc7000-mc7099/mc7073.pdf>].
11. MD Anderson. Patient education. Review of Cancer Genetics 2016 [Available from: [https://www.cooperhealth.org/sites/default/files/pdfs/Review\\_of\\_Cancer\\_Genetics.pdf](https://www.cooperhealth.org/sites/default/files/pdfs/Review_of_Cancer_Genetics.pdf)].
12. Wang N, Chen J, Chen W, Shi Z, Yang H, Liu P, et al. The effectiveness of case management for cancer patients: an umbrella review. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):1247.
13. CDC. Leading Causes of Death 2023 [Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.htm>].
14. WHO. World Health Organization. The top 10 causes of death [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>].
15. INEGI. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. ESTADÍSTICA DE DEFUNCIONES REGISTRADAS DE ENERO A JUNIO DE 2021 2022 [Available from: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021.pdf>].
16. WHO-GLOBOCAN. World Health Organization. International Agency for Research Cancer. Globocan 2020. World. 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>].
17. WHO-GLOBOCAN. World Health Organization. International Agency for Research Cancer. Globocan 2020. Mexico. 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>].
18. Kwong A, Ho CYS, Luk WP, Fung LH, Au CH, Ma ESK. Effect on Germline Mutation Rate in a High-Risk Chinese Breast Cancer Cohort after Compliance with The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023 v.1 Testing Criteria. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9).

19. GGC-Foundation. Greenwood Genetic Center. 7th edition Genetic Counseling Aids 2020 [Available from: <https://ggc.org/publications-1/new-genetic-counseling-aids-2020-7th-edition>.
20. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, 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. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
21. Pomerantz MM, Freedman ML. The genetics of cancer risk. *Cancer J*. 2011;17(6):416-22.
22. Hodgson S. Mechanisms of inherited cancer susceptibility. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008;9(1):1-4.
23. Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000.
24. Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach: Tumor Suppressor Genes*. edition n, editor: Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000.
25. Huang R, Zhou PK. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):254.
26. Lolkema MP, Gadella-van Hooijdonk CG, Bredenoord AL, Kapitein P, Roach N, Cuppen E, et al. Ethical, legal, and counseling challenges surrounding the return of genetic results in oncology. *J Clin Oncol*. 2013;31(15):1842-8.
27. NCCN. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial, High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic 2023 [Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)].
28. NCCN. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. 2023 [Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf)].
29. Charité RMS. FROM FAMILIES SYNDROMES TO GENES... THE FIRST CLINICAL AND GENETIC CHARACTERIZATIONS OF HEREDITARY SYNDROMES PREDISPOSING TO CANCER: WHAT WAS THE BEGINNING? *REV MED CLIN CONDES*. 2017;28(4):482-90.
30. Yang M, Kim JW. Principles of Genetic Counseling in the Era of Next-Generation Sequencing. *Ann Lab Med*. 2018;38(4):291-5.
31. NSGC. National Society of Genetic Counselors : HISTORY OF GENETIC COUNSELING: CELEBRATING OUR 40TH ANNIVERSARY 2023 [Available from: <https://www.nsgc.org/About/About-NSGC/NSGC-History>].
32. Abacan M, Alsubaie L, Barlow-Stewart K, Caanen B, Cordier C, Courtney E, et al. The Global State of the Genetic Counseling Profession. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(2):183-97.
33. Jara-Ettinger AC, Cardenas-Conejo A, Huicochea-Montie JC, Araujo-Solis MAJ. [The lag of genetic counseling in Mexico]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021;59(1):101-5.
34. González B, M., Reyes, H., Cahuana, Hurtado L., Balandrán A., Méndez E. Mexico's health system: in longstanding pursuit of universal coverage and integration. *European Journal of Public Health*. 2020;30(5).
35. Gobierno de Nuevo León: Cobertura Universal contra el cáncer de mama 2022 [Available from: <https://www.nl.gob.mx/campanas/cobertura-universal-contra-el-cancer-de-mama>].
36. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, Peters J, Stopfer J, Grumet SC, et al. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns*. 2004;13(2):83-114.
37. Lohn Z, Fok A, Richardson M, Derocher H, Mung SW, Nuk J, et al. Large-scale group genetic counseling: Evaluation of a novel service delivery model in a Canadian hereditary cancer clinic. *J Genet Couns*. 2022;31(2):459-69.

38. Tindale LC, Zhantuyakova A, Lam S, Woo M, Kwon JS, Hanley GE, et al. Gynecologic Cancer Risk and Genetics: Informing an Ideal Model of Gynecologic Cancer Prevention. *Curr Oncol*. 2022;29(7):4632-46.
39. Phillips KA, Trosman JR, Douglas MP. Emergence of Hybrid Models of Genetic Testing Beyond Direct-to-Consumer or Traditional Labs. *JAMA*. 2019;321(24):2403-4.
40. Schiend J, Stopfer J. Cancer Genetic Counseling-Current Practice and Future Challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(6).
41. Childers KK, Maggard-Gibbons M, Macinko J, Childers CP. National Distribution of Cancer Genetic Testing in the United States: Evidence for a Gender Disparity in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):876-9.
42. Rychlik W. OLIGO 7 primer analysis software. *Methods Mol Biol*. 2007;402:35-60.
43. Padilla-Raygoza N, Monroy-Torres R, Sandoval-Salazar C, Vera-Becerra LE, Patino-Lopez ME, de Lourdes Garcia-Campos M, et al. Cancer prevention programmes in Mexico: are we doing enough? *Ecancermedicalscience*. 2020;14:997.
44. Li MM, Datto, M., Duncavage, E.J., Kulkarni, S., Lindeman, N.I., Roy, S., Tsimberidou, A.M., Vnencak-Jones, C.L., Wolff, D.J., Younes, A., Nikiforova, M.N. . Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017;Jan;19(1):4-23.
45. Boulyjenkov V. The role of the World Health Organization in promoting medical genetics in Latin America. *Community Genet*. 2004;7(2-3):70-3.
46. Douglas MP, Lin GA, Trosman JR, Phillips KA. Hereditary cancer panel testing challenges and solutions for the latinx community: costs, access, and variants. *J Community Genet*. 2022;13(1):75-80.
47. Penchaszadeh VB. Genetic services in Latin America. *Community Genet*. 2004;7(2-3):65-9.
48. Marques-de-Faria AP, Ferraz VE, Acosta AX, Brunoni D. Clinical genetics in developing countries: the case of Brazil. *Community Genet*. 2004;7(2-3):95-105.
49. UANL. PRENSA: Unirán esfuerzos en lucha contra el cáncer 2015 [Available from: <https://www.uanl.mx/noticias/uniran-esfuerzos-en-lucha-contra-el-cancer/>].
50. Gobierno de Nuevo León: Cobertura Universal para el Cáncer Infantil 2023 [Available from: <https://www.nl.gob.mx/cobertura-universal/cancer-infantil>].
51. Soerjomataram I, Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020-2070. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(10):663-72.
52. Williams KP, Mullan PB, Todem D. Moving from theory to practice: implementing the Kin Keeper Cancer Prevention Model. *Health Educ Res*. 2009;24(2):343-56.
53. Zonderman AB, Ejiogu N, Norbeck J, Evans MK. The influence of health disparities on targeting cancer prevention efforts. *Am J Prev Med*. 2014;46(3 Suppl 1):S87-97.
54. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(8):417-36.
55. DuBard CA, Gizlice Z. Language spoken and differences in health status, access to care, and receipt of preventive services among US Hispanics. *Am J Public Health*. 2008;98(11):2021-8.
56. El Norte: Prención, familia y salud. 2016 [Available from: <https://www.elnorte.com/aplicaciones/fotogaleria/default.aspx?id=74519&referer=7d616165662f3a3a6262623b727a7a7279703b767a783a-->].
57. Allain DC. Genetic counseling and testing for common hereditary breast cancer syndromes: a paper from the 2007 William Beaumont hospital symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2008;10(5):383-95.
58. Seppala TT, Burkhart RA, Katona BW. Hereditary colorectal, gastric, and pancreatic cancer: comprehensive review. *BJS Open*. 2023;7(3).

59. McGuigan A, Whitworth J, Andreou A, Hearn T, Genomics England Research C, Tischkowitz M, et al. Multilocus Inherited Neoplasia Allele Syndrome (MINAS): an update. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(3):265-70.
60. Ricker C, Culver JO, Lowstuter K, Sturgeon D, Sturgeon JD, Chanock CR, et al. Increased yield of actionable mutations using multi-gene panels to assess hereditary cancer susceptibility in an ethnically diverse clinical cohort. *Cancer Genet.* 2016;209(4):130-7.
61. Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Ferrigno AS, Mohar A, Aguilar D, Alvarez-Gomez RM, et al. Germline pathogenic variants in Mexican patients with hereditary triple-negative breast cancer. *Salud Publica Mex.* 2022;64(1):41-8.
62. Tsaousis GN, Papadopoulou E, Apeessos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, Kampouri S, et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations. *BMC Cancer.* 2019;19(1):535.
63. Garza-Rodriguez ML, Trevino V, Perez-Maya AA, Rodriguez-Gutierrez HF, Gonzalez-Escamilla M, Elizondo-Riojas MA, et al. Identification of a Novel Pathogenic Rearrangement Variant of the APC Gene Associated with a Variable Spectrum of Familial Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(3).
64. Fragoso-Ontiveros V, Velazquez-Aragon JA, Nunez-Martinez PM, de la Luz Mejia-Aguayo M, Vidal-Millan S, Pedroza-Torres A, et al. Mexican BRCA1 founder mutation: Shortening the gap in genetic assessment for hereditary breast and ovarian cancer patients. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222709.
65. Herzog JS, Chavarri-Guerra Y, Castillo D, Abugattas J, Villarreal-Garza C, Sand S, et al. Genetic epidemiology of BRCA1- and BRCA2-associated cancer across Latin America. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):107.
66. Zayas-Villanueva OA, Campos-Acevedo LD, Lugo-Trampe JJ, Hernandez-Barajas D, Gonzalez-Guerrero JF, Noriega-Iriondo MF, et al. Analysis of the pathogenic variants of BRCA1 and BRCA2 using next-generation sequencing in women with familial breast cancer: a case-control study. *BMC Cancer.* 2019;19(1):722.
67. Rubi-Castellanos R, Martinez-Cortes G, Munoz-Valle JF, Gonzalez-Martin A, Cerda-Flores RM, Anaya-Palafox M, et al. Pre-Hispanic Mesoamerican demography approximates the present-day ancestry of Mestizos throughout the territory of Mexico. *Am J Phys Anthropol.* 2009;139(3):284-94.
68. Salazar-Flores J, Zuniga-Chiquette F, Rubi-Castellanos R, Alvarez-Miranda JL, Zetina-Hernandez A, Martinez-Sevilla VM, et al. Admixture and genetic relationships of Mexican Mestizos regarding Latin American and Caribbean populations based on 13 CODIS-STRs. *Homo.* 2015;66(1):44-59.
69. Martinez-Cortes G, Salazar-Flores J, Haro-Guerrero J, Rubi-Castellanos R, Velarde-Felix JS, Munoz-Valle JF, et al. Maternal admixture and population structure in Mexican-Mestizos based on mtDNA haplogroups. *Am J Phys Anthropol.* 2013;151(4):526-37.
70. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA.* 2014;311(24):2499-507.
71. Duffy SW, Dibden A, Michalopoulos D, Offman J, Parmar D, Jenkins J, et al. Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):109-14.
72. Lo Faro V. Thesis fully internal (DIV): Investigating the genetic complexity of glaucoma 2022.