Cáncer hereditario: genes involucrados y diagnóstico genético

Hereditary cancer: participant genes and genetic diagnosis

Montserrat Pérez-Ramírez¹, José Bonilla-Delgado¹, Ricardo Godínez-Aguilar¹, Georgina Victoria-Acosta¹, Icela Palma-Lara² y Carmen Palacios-Reyes^{1*}

¹División de Investigación, Hospital Juárez de México; ²Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México

Resumen

El cáncer se clasifica como esporádico, familiar y hereditario. El hereditario comprende el 5-10% de todos los casos. Es un grupo de enfermedades causadas por variantes patogénicas de genes involucrados en varios procesos biológicos, asociadas con el riesgo de desarrollar tumores. Dependiendo del patrón de tumores en los miembros de las familias afectadas, se conocen diferentes síndromes de cáncer hereditario, como el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, el síndrome de Lynch y la neoplasia endocrina múltiple 1. Hasta la fecha se han identificado aproximadamente 100 genes de predisposición a cáncer, con patrón de herencia monogénica, y riesgos del 80 al 100% de desarrollar cáncer a lo largo de la vida. La edad de presentación, la presencia de más de un tumor en un paciente, el patrón tumoral en la familia y el grado de parentesco de los afectados son datos necesarios para el diagnóstico clínico. Se requieren diferentes especialidades médicas para la identificación y manejo adecuados de individuos y familias en riesgo, y es imperativa una evaluación genética para un asesoramiento genético adecuado. El diagnóstico genético es de vital importancia para vigilar a los pacientes y sus familias, emitir recomendaciones quirúrgicas y tomar decisiones terapéuticas.

Palabras clave: Cáncer hereditario. Variantes genéticas. Diagnóstico genético.

Abstract

Cancer is classified as sporadic, familial and hereditary. Hereditary cancer comprises 5-10% of all cases, it is a group of diseases caused by genetic variants of genes involved in various biological processes. Pathogenic genetic variants are associated with the risk of developing tumors. Depending on the pattern of tumors in the members of the affected families, different inherited cancer syndromes are known. Among the most frequent are hereditary breast and ovarian cancer syndrome, Lynch syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. To date, about 100 cancer predisposition genes have been identified, with a pattern of monogenic inheritance, which confer an average risk of 80 to 100% of developing cancer throughout life. The age of presentation, the degree of kinship of those affected and the presence of more than one tumor in an individual and family members, are absolutely necessary data to lead to clinical diagnosis. Different medical specialties are required for the proper identification of individuals and families at risk, to obtain a genetic evaluation and to achieve genetic study and counseling. Genetic diagnosis is vitally important to control patients and their families, issue surgical recommendations and make treatment decisions.

Key words: Hereditary cancer. Genetics variants. Genetic diagnoses.

Correspondencia:

*Carmen Palacios-Reyes
E-mail: cyapalacios@gmail.com

Fecha de recepción: 11-09-2020
Fecha de aceptación: 17-09-2020
DOI: 10.24875/RHJM.20000111

Disponible en internet: 14-01-2021
Rev Hosp Jua Mex. 2020;87(4):203-213
www.revistahospitaljuarez.com

1405-9622/© 2020 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer es el resultado de la acumulación gradual de mutaciones genéticas en un proceso dinámico que logra iniciar (y terminar) dentro del ciclo de vida de las células. Estas mutaciones pueden dar origen a las células carcinogénicas con características distintivas para favorecer el desarrollo tumoral: inestabilidad del genoma, acumulación de mutaciones, proliferación celular descontrolada, evasión de la muerte celular, evasión del sistema inmunitario, reprogramación del metabolismo energético, angiogénesis, invasión y metástasis¹⁻³.

De acuerdo con la herencia, el cáncer se clasifica como esporádico, familiar y hereditario. El primero se presenta en el 80% de los casos, ocurre en edades avanzadas y se relaciona con la acumulación adquirida de alteraciones genéticas y epigenéticas en determinadas células somáticas⁴. El segundo representa al 15% de los casos. El cáncer hereditario (CH) comprende el 10%, esto es 1 de cada 10 casos, y se caracteriza por presentarse a edades más tempranas, con un patrón de herencia mendeliano³⁻⁶.

Cáncer hereditario

El CH comprende un grupo de enfermedades causadas por mutaciones genéticas asociadas a un alto riesgo de desarrollar esta patología, por lo tanto, los individuos que tienen la mutación necesitan ser identificados para estar bajo vigilancia periódica para la prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento⁷. El CH se define como aquellos tumores que están causados por mutaciones (cambios en la información genética) en línea germinal, que a diferencia de las mutaciones somáticas puede transmitirse a la descendencia⁸. La proporción de casos hereditarios es alta en los tipos más inusuales de cáncer y mucho menor (5-10%) en los tipos más comunes. Aunque un 10% parece un valor bajo, la alta frecuencia de neoplasias en la población general hace que el CH esté en un número considerable de familias⁹.

Epidemiología del cáncer hereditario

Se estima que en el mundo se presentan 1.4 millones de casos de cáncer cada año. En México, de acuerdo con la frecuencia de 190,667 casos nuevos en el 2018, el número de CH corresponde a 19,066 nuevos casos (Fig. 1 A y B). La frecuencia cambia de acuerdo con el sexo, la edad de presentación, el tipo de cáncer o el órgano afectado (Fig. 1 B, 2 A, 2 B y 2 C)¹⁰.

Existen diversos síndromes de CH bien delineados, entre los más frecuentes se encuentran el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario (HBOC) con el 15-25% de los casos, el síndrome de cáncer colorrectal (CCR) con el 6-10% de los casos incluyendo al síndrome de Lynch (LS) con el 3-5% de los casos (también denominado síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico [HNPCC]), y la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), que se caracteriza por cáncer de tiroides en el 70-95% de los casos. Cabe mencionar que la neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2, y los síndromes de poliposis hamartomatosa (que incluye la poliposis juvenil, síndrome de Cowden y síndrome de Peutz-Jeghers) entre algunos otros corresponden al 1% de todos los casos^{13,14}.

Genes y regulación celular

La mayoría de los síndromes de tumores hereditarios (STH) son causados por variantes patogénicas (mutaciones) en línea germinal de genes involucrados en la regulación del ciclo celular, proliferación celular, reparación de ADN, apoptosis, supresión tumoral, angiogénesis e invasión (Fig. 3). De acuerdo con su participación, los genes que regulan positivamente las fases del ciclo celular se denominan protooncogenes, y aquellos que regulan negativamente se denominan genes supresores de tumor (que corresponden a la mayoría de los casos). Ambos tipos de genes son causa de STH, convirtiéndose en oncogenes los protooncogenes que presentan variantes patogénicas¹⁶⁻¹⁸.

Un mismo tumor puede tener origen en diferentes genes y procesos biológicos, y cada uno de ellos confiere un riesgo específico. Por ejemplo, el cáncer de mama hereditario puede ser parte del síndrome HBOC, el cual es causado en el 50% de los casos por variantes patogénicas en la línea germinal en *BRCA1* y *BRCA2*, genes supresores de tumor con funciones en reparación del ADN. Estas variantes les confieren a mujeres portadoras un riesgo del 72% de desarrollar cáncer de mama en el caso de *BRCA1*, y del 69% a mujeres con variantes en *BRCA2*, mientras que el riesgo de cáncer de ovario es hasta el 44% para *BRCA1* y el 17% para *BRCA2*^{19,20}. En cáncer de mama también se ha descrito la participación de otras variantes de genes como: *TP53* (riesgo del 85% a los 70 años), *PALB2* (riesgo del 35% a los 70 años)²¹, *ATM* (riesgo del 84-87%), *CHEK2* (riesgo del 37% a los 70 años), *NF1* (incrementa 7 veces el riesgo a los 40 años), *PTEN* (riesgo del 85% a los 70 años), *BARD1* (riesgo no conocido), *CDH1* (riesgo del 42% a los 80

Figura 1. Incidencia de cáncer en México en el 2018 y sitios afectados más frecuentemente. A: proporción de casos hereditarios con respecto al total de los cánceres en México en el 2018. B: proporción de los principales sitios afectados por cáncer (hereditario y no hereditario) de casos nuevos en México en el 2018. Los porcentajes hacen referencia a la incidencia del cáncer con respecto al total de casos (adaptada de Bray, et al., 2018¹⁰).

años) y algunos otros de reciente descripción como *RAD50*, *BRIP1*, *FANCI*, *MSH2*, *MUTYH*, *XRCC2*, *FANCC*, *BLM* y *PPM1D* (Fig. 2 C y 2D) ^{5,11,22-25}.

Los cambios en los procesos biológicos del cáncer, aunque son dirigidos inicialmente por la mutación germinal, presentan otros genes involucrados de acuerdo con las diversas vías de señalización en la que participan. Por ejemplo, los genes Aurora A (*AURKA*), *PLK1*, *CDC25A*, *CDK2*, *Ciclina A*, *Ciclina E*, *E2F*, *DP*, *CDK4*, *CDK6*, *CDK1*, *CDC25C* y *Ciclina B* que favorecen el avance del ciclo celular, proceso mediado principalmente por ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas (CDK), las cuales cambian su expresión de acuerdo con la fase del ciclo celular; y los genes Aurora B (*AURKB*), *RB*, *WEE1*, *CHK1*, *INK4*, *CIP/KIP*, *TP53* y *CHK2*, que frenan el avance del ciclo celular mediante el censo y promoción de reparación del daño al ADN (Fig. 3)¹².

Genes de predisposición a cáncer

Los genes de predisposición a cáncer (GPC) son aquellos que contribuyen a la carcinogénesis con un riesgo de penetrancia alto, moderado o bajo, secundario a alteraciones en los procesos biológicos en los que participan¹⁵. La penetrancia de una mutación se refiere al porcentaje de individuos portadores que manifiesta el fenotipo propio de la enfermedad⁹; en el CH se ha revelado que los alelos con más penetrancia son menos frecuentes^{9,26}.

Actualmente, se han validado alrededor de 100 GPC con penetrancia variable (alta, moderada y baja) en

función del riesgo que confieren para el desarrollo de tumores malignos y benignos. La base de datos GPC (Cancer Predisposition Gene Database [dbCPG, Database URL: <http://bioinfo.ahu.edu.cn:8080/dbCPG/index.jsp>]), contiene 827 GPC (724 codificantes, 23 no codificantes y 80 no clasificados), de los cuales solo 100 son genes de penetrancia alta y moderada y son causantes de más de 50 STH¹⁶.

Los STH se heredan de manera dominante o recesiva. La herencia dominante se presenta cuando un alelo alterado es suficiente para producir un fenotipo en el individuo afectado, se hereda por uno de los padres (línea materna o paterna), y hay una probabilidad del 50% de heredarlo (Fig. 4A). En la herencia recesiva, el afectado tiene los dos alelos alterados, los dos padres son portadores de la mutación y el riesgo de heredarlo es del 25% (Fig. 4B). Los recesivos son más frecuentes en síndromes de cáncer infantil, mientras que los portadores de mutaciones dominantes tienen un mayor riesgo de cáncer en adultos^{15,28}.

Además de su comportamiento monogénico, los genes supresores de tumor se comportan de acuerdo con la teoría de Knudson o teoría de doble *hit* (o “golpe” en español). Esto implica que los individuos afectados heredan un alelo del GPC (con un riesgo del 50% en cada descendiente), que es la denominada mutación germinal (primer *hit*) y se encuentra en todas las células del individuo, y a lo largo de la vida se presenta una nueva mutación en el otro alelo (segundo *hit*) en el sitio donde aparece el tumor (mutación somática) por causas ambientales o endógenas, dando lugar a la pérdida de la función de la proteína y a la tumorigénesis (Fig. 4 C y D)²⁹.

Figura 2. Proporción de tipos de cáncer pediátrico y de mutaciones en genes de predisposición a cáncer en diferentes tipos de tumores. A: proporción de tipos de tumores en población pediátrica según datos del programa de Sobrevida, Epidemiología y Resultados Finales. B: proporción de tipos de tumores en población pediátrica en la cohorte del Proyecto Genoma del Cáncer Pediátrico. C: proporción de mutaciones en genes de predisposición a cáncer en pacientes con síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, incluyendo BRCA1/2. D: proporción acumulativa de mutaciones en genes de predisposición a cáncer en pacientes con síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario excluyendo el BRCA (A y B, adaptadas de Zhang, et al., 2015¹¹; C y D, adaptadas de Plichta, et al., 2016¹²). ACT: tumor adrenocortical; STS: sarcoma de tejidos blandos.

Espectro tumoral

Independientemente del patrón mendeliano dominante o recesivo, cada síndrome presenta un espectro de tumores específicos por órgano y/o características histopatológicas que lo definen, como los ejemplos en la [tabla 1](#)^{30, 31}.

Diagnóstico de síndrome de tumores hereditarios

Existen varios aspectos que evaluar que permiten sospechar de un STH, ya que estos síndromes comparten algunas características:

- Edad de diagnóstico. Se presentan a edad más temprana de lo esperado, generalmente menos de 50 años, o cuando hay múltiples familiares afectados menores de 60 años. También tienen variaciones de acuerdo con la edad, por ejemplo, en la anemia de Fanconi el desarrollo de leucemia se da

principalmente ente los 15 y 35 años, y el cáncer de mama en síndrome de Li-Fraumeni se presenta en mujeres menores de 30 años.

- Mayor frecuencia de tumores. Pueden ser sincrónicos o metacrónicos, pueden comprender el mismo cáncer en uno o diferentes individuos, o la presencia de cánceres relacionados (espectro de tumores de acuerdo con el gen o el STH) en un mismo individuo o en diferentes miembros de la familia. Por ejemplo, son compatibles con HBOC la presencia de cáncer de mama y ovario en un solo individuo, o cáncer de mama en un primer individuo y en un familiar.
- Historia familiar de un espectro de tumores en diferentes generaciones. Esta característica se refiere al desarrollo de diferentes tumores en miembros de la rama materna o paterna de la familia, por ejemplo, la presencia de los tumores centrales del síndrome de Li-Fraumeni en individuos de tres generaciones de una familia, que incluyen sarcomas, cáncer de mama

Figura 3. Ciclo celular y genes de reparación. En color morado se muestran los genes que favorecen el avance del ciclo celular (protooncogenes), proceso mediado principalmente por ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas. En color azul se muestran los genes que censan y promueven la reparación del daño al DNA (genes tumor-supresor). En los cuadros se muestra el proceso por el cual se activa la señalización celular (*adaptada de Otto, et al., 2017¹⁵*).

- en la premenopausia, tumores cerebrales, carcinoma adrenal cortical, leucemia o cáncer broncoalveolar.
- **Etnicidad.** Se refiere a mayor frecuencia de un tipo de tumor en determinadas poblaciones. Se presenta en función de mutaciones fundadoras, por ejemplo, el 2-3% de la población de judíos askenazíes presentan en *BRCA1* las mutaciones 185delAG y 8382insC, y en *BRCA2*, 6174delT. En México, la mutación *BRCA1* ex9-12del (delección de los exones 9 al 12) es una mutación fundadora originada en Puebla, y es la más frecuentemente en HBOC en México^{32,33}.
- **Sexo.** Es importante detectar tumores que pueden ser raros en cierto sexo, por ejemplo, de todos los casos de tumores mamarios, el 99% se detectan en mujeres y el 1% en varones; en cuyo caso puede corresponder al síndrome HBOC o al síndrome de Cowden, previo descarte de otro tipo de alteraciones que incrementan el riesgo de tumores como el síndrome de Klinefelter^{34,35}.
- **La presencia de tumores raros.** Estos tumores son variables de acuerdo con los síndromes implicados. Por ejemplo, el síndrome de Birt-Hogg-Dubé, ocasionado por mutaciones en el gen *BHD* (también denominado *FLCN*), se caracteriza por tumores renales, quistes pulmonares y lesiones cutáneas como tricodiscomas, fibromas perifoliculares y fibrofolículo-mas, que permiten realizar el diagnóstico clínico.
- **Patrones conocidos de tumores asociados.** Esta característica se refiere a que el espectro tumoral presente en la familia se relaciona con el tipo de síndrome. Algunos ejemplos son: a) SL o síndrome de HNPCC, donde el CCR es predominante, aunque también se desarrollan en estómago, intestino delgado, hígado, sistema biliar, pelvis renal y uréter, así como en ovario y endometrio; b) síndrome de DICER 1, que se caracteriza por un patrón de tumores benignos y malignos en pulmón, riñón, ovario y tiroides; c) síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2, que incluye un mayor riesgo para el desarrollo de tumores endocrinos, y d) síndrome de Peutz-Jeghers, que se caracteriza por hamartomas colónicos y riesgo de tumores en mama, ovario, endometrio, y en menor grado de desarrollar cáncer cervical, pancreático y/o gástrico. En la *tabla 2* se enlistan otros síndromes^{37,38}.
- **Presencia de defectos al nacimiento.** Esto es importante para algunos STH, sobre todo cuando el riesgo puede iniciar desde la infancia. Por ejemplo, la anemia de Fanconi presenta un espectro variable de defectos congénitos que va de cero a muchas anomalías que incluyen defectos de rayo radial (radio

Figura 4. Modelos de herencia y teoría de Knudson. **A:** herencia autosómica dominante. Padre afectado y madre no afectada, riesgo del 50% de transmisión a la descendencia (50% de probabilidad de heredar una copia del gen afectado). **B:** herencia autosómica recesiva. Padres portadores, riesgo del 25% de transmisión a la descendencia (25% de probabilidad de heredar las dos copias del gen afectado). **C:** árbol genealógico de una familia con cáncer hereditario. Se muestra la mutación germinal (primer "golpe" de hipótesis de Knudson) y después ocurre la mutación somática (segundo "golpe" de la hipótesis de Knudson), lo que da origen al tumor. **D:** árbol genealógico de una familia con cáncer esporádico, ocurren dos mutaciones somáticas para originar el tumor (imágenes adaptadas de Biblioteca Nacional de Medicina²⁷).

Tabla 1. Síndromes de tumores hereditarios y su importancia genética

Síndrome	Tipo de tumor	Gen	Función
Retinoblastoma familiar	Retinoblastoma, osteosarcoma	<i>RB</i>	Regular la proliferación celular
Síndrome de Li-Fraumeni	Tejidos blandos, osteosarcoma, cáncer de mama, leucemia	<i>P53, CHK2</i>	Factor de transcripción, respuesta al daño del DNA, regulador de la actividad de p53
Síndrome de Gorlin	Carcinoma de células basales	<i>PTCH</i>	Receptor transmembranal para <i>hedgehog</i>
Poliposis adenomatosa familiar (FAP)	Cáncer colorrectal	<i>APC</i>	Regulación de beta-catenina
Cáncer colorrectal no polipósico hereditario (HNPCC)	Cáncer colorrectal	<i>MSH2, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2</i>	Reparación de DNA por mal apareamiento
Neurofibromatosis tipo 1	Neurofibromas	<i>NF1</i>	GAP para p21
Neurofibromatosis tipo 2	Schwannomas, meningiomas	<i>NF2</i>	Unión de proteínas de la membrana al citoesqueleto
Síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario	Cáncer de mama, cáncer de ovario	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Reparación del DNA
Síndrome von Hippel-Lindau	Cáncer renal (células claras)	<i>VHL</i>	Elongación del factor de transcripción
Cáncer hereditario renal papilar (HPRC)	Cáncer renal (papilar)	<i>MET</i>	Receptor de transmembrana para HGF
Melanoma familiar	Melanoma	<i>P16</i>	Ciclina dependiente de cinasa CDK4 e inhibidor de CDK6
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)	Adenoma pituitario, paratiroides, páncreas	<i>MEN1</i>	Regulador transcripcional, modulador de la actividad de AP-1
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2)	Cáncer de tiroides medular	<i>RET</i>	Receptor transmembrana
Síndrome de Cowden	Cáncer de mama, cáncer de tiroides	<i>PTEN</i>	PI3 cinasa/inhibidor AKT, fosfatasa
Esclerosis tuberosa	Rabdomioma, cáncer renal	<i>TSC1, TSC2</i>	Regulación del tamaño celular y proliferación por medio de señalización de insulina
Síndrome de Bloom	Tumores sólidos	<i>BLM</i>	Helicasa, reparación del DNA
Ataxia telangiectasia (AT)	Lipoma	<i>ATM</i>	Reparación y respuesta al daño del DNA
Síndrome Nijmegen Breakage (NBS)	Lipoma, glioma, meduloblastoma	<i>NBS1</i>	Reparación del rompimiento de doble cadena
Xeroderma <i>pigmentosum</i>	Cáncer de piel	<i>XPB, XPD, XPA</i>	Reparación de escisión de nucleótidos
Síndrome de Rothmund-Thompson	Carcinoma de células basales, células escamosas, sarcoma	<i>RECQL4</i>	Helicasa
Síndrome de Werner	Osteosarcoma, meningioma	<i>WRN</i>	Helicasa
Anemia de Fanconi	Leucemia, cáncer escamoso	<i>FANCD2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCG</i>	Reparación y respuesta al daño del DNA
Síndrome de Peutz-Jeghers	Cáncer intestinal, ovario, páncreas	<i>STK11</i>	Regulación de la polaridad celular

(Continúa)

Tabla 1. Síndromes de tumores hereditarios y su importancia genética (*Continuación*)

Síndrome	Tipo de tumor	Gen	Función
Genodermatosis con predisposición a cáncer	Cáncer piel, meduloblastoma	<i>PTCH</i>	Receptor de ligandos de SHH
Síndrome de Simpson-Gobale-Behmel	Tumores embrionarios, tumor de Wilms	<i>GPC3</i>	Control de la división y crecimiento celular
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Tumor de Wilms, hepatoblastoma, carcinoma adrenal, rabdomiosarcoma	<i>CDKN1C</i>	Regular proliferación celular
Síndrome de tumor de Wilms	Tumor de Wilms	<i>WT1</i>	Factor de transcripción
Síndrome WAGR	Tumor de Wilms, gonadoblastoma	<i>WT1</i>	Factor de transcripción
Predisposición a meduloblastoma	Meduloblastoma	<i>SUFU</i>	Proliferación celular, embriogénesis
Exostosis múltiple	Condrosarcoma	<i>EXT1, EXT2</i>	Cadena de biosíntesis de heparán sulfato
Síndrome de Werner	Osteosarcoma, meningioma	<i>WRN</i>	Estabilidad genómica, reparación del DNA

WAGR: Síndrome de Tumor de Wilms-aniridia; HGF; SHH: Sonic hedgehog; GAP; AKT. Adaptada de Busygina, et al., 2006³¹.

Tabla 2. Patrones de tumores presentes en síndromes de tumores hereditarios

Síndrome	Tumores principales	Otros tumores
Anemia de Fanconi	Síndrome mielodisplásico	Carcinomas de células escamosas: oral, colon, vulva
Nijmegen Breakage	Linfoma no Hodgkin, leucemia	Tumores cerebrales, rabdomiosarcoma
Síndrome de Bloom	Linfoma, leucemia	Carcinomas
Síndrome de Lynch	Cáncer colorrectal	Cáncer de ovario, útero, endometrio, tumores de sistema nervioso central, linfoma, leucemia
Anemia de Diamond Blackfan	Leucemia	Osteosarcoma y sarcomas de tejidos blandos
Disqueratosis congénita	Leucemia	Cáncer oral, carcinoma de células escamosas
Síndrome de Li-Fraumeni	Cáncer de mama	Osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical. Leucemia, colorrectal, broncoalveolar
Síndrome de Noonan	Leucemia	Tumores sólidos
Neurofibromatosis 1	Glioma	Leucemia, tumores de sistema nervioso periférico
Síndrome de Cowden	Cáncer de mama	Cáncer de tiroides, mama, gástrico, colon, renal
Poliposis adenomatosa familiar	Cáncer colorrectal	Cáncer duodenal, páncreas, papilar de tiroides, hepatoblastoma, meduloblastoma
Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario	Cáncer de mama, cáncer de ovario	Cáncer de trompas de Falopio, peritoneal
Retinoblastoma	Retinoblastoma	Pinealoblastoma, osteosarcoma, sarcoma, melanoma
Neoplasia endocrina múltiple 1	Tiroides	Cáncer gástrico, páncreas
Síndrome de Peutz-Jeghers	Cáncer colorrectal, páncreas, gástrico, intestino delgado	Cáncer de mama, ovario, cérvix

Adaptada de Hampel, et al., 2015³⁶.

y pulgar principalmente), anomalías vertebrales, anorrectales, traqueoesofágicas, cardíacas, renales y del sistema nervioso central, entre otras.

- Tipos histológicos de ciertos tumores. Para este caso, es importante mencionar que el perfil molecular de cáncer de mama es importante, aquel que es triple negativo (receptor de estrógenos, receptor de progesterona y HER2 negativo), es más probable que forme parte de mutaciones en BRCA1 y 2 del síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario³⁵.

Importancia del diagnóstico de síndrome de tumores hereditarios

El diagnóstico genético es de vital importancia para un manejo médico adecuado, ya que permite determinar el monitoreo de los pacientes y de la familia, emitir recomendaciones quirúrgicas y tomar decisiones del tratamiento. El espectro de tumores presentes en el paciente y en la familia, y las otras características mencionadas previamente, conforman los criterios clínicos que caracterizan al CH, familiar o esporádico. Si se cumplen los criterios clínicos mínimos se emite un diagnóstico clínico. Por ejemplo, para aquellas familias con el espectro de tumores del síndrome de Li-Fraumeni se evalúan los criterios clásicos, los criterios de Chompret³⁹ y los criterios para síndrome de Li-Fraumeni-*like* (para los que no cumplen los criterios clásicos)⁴⁰; o para el LS, los criterios diagnósticos de Bethesda y de Ámsterdam I y II⁴¹.

Mediante el diagnóstico molecular se identifican variantes genéticas y se clasifican según los criterios del Colegio Americano de Genética Médica y la Asociación de Patología Molecular⁴². El estudio inicial puede ser dirigido a evaluar la secuencia de un gen o varios genes de interés, o a un panel de genes relacionados, que puede abarcar desde unos cuantos genes, decenas o hasta cientos de ellos. También se pueden realizar estudios genómicos como la secuenciación completa del exoma o la secuenciación completa del genoma⁴³. El análisis del exoma tiene como ventaja que analiza todas las regiones codificantes, pero se desconocen regiones reguladoras y el resto del genoma. La secuenciación completa analiza el 98% del genoma, incluyendo regiones codificantes y no codificantes, por lo que el índice de detección de variantes en individuos con múltiples tumores primarios puede aumentar hasta un 33%, lo que implicaría una proporción mayor al triple de lo estimado actualmente. Además de cambios de unas o pocas pares de bases de la secuencia de genes, también puede haber variantes patogénicas estructurales como

inserciones y deleciones (indels), inversiones, duplicaciones, translocaciones e integración de virus patógenos, por lo que es necesario usar otras herramientas⁴³.

Independientemente del estudio realizado, todas las variantes detectadas en uno o más genes o de regiones del genoma deben clasificarse según su patogenicidad, de acuerdo con bases de datos, su frecuencia en la población estudiada, datos funcionales, análisis de segregación y análisis fenotípico, así como con herramientas *in silico*⁴². Por ejemplo, se han secuenciado y descrito variantes para más de 50,000 genomas de cáncer, por lo que podemos tomar referencias del Atlas del Genoma del Cáncer (<https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>) y el Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer International (<https://icgc.org/>). Es importante hacer el diagnóstico molecular en el individuo de la familia más representativo para el fenotipo de interés (paciente índice), que deberá ser el individuo disponible con edad de inicio más temprana y/o mayor número de tumores. Las variantes se clasifican en cinco tipos de acuerdo con su grado de patogenicidad: patogénica, probablemente patogénica, de significado incierto, probablemente benigna y benigna. A partir del resultado del paciente índice, será necesario validar los resultados y hacer el análisis de segregación para determinar la presencia o ausencia de la variante en cada miembro de la familia (Fig. 5)³⁶. Los individuos con variantes patogénicas y probablemente patogénicas deben recibir un manejo clínico concordante con el síndrome de CH que corresponde. Para el resto de las variantes, el manejo clínico se basa en el fenotipo o patrón de tumores en la familia, así como de acuerdo con los genes analizados o posibilidad de realizar otro estudio. Si es una variante de significado incierto, se da seguimiento hasta clasificarla en benigna o patogénica. En todos los casos se otorga asesoramiento genético apropiado, se realiza el estudio a toda la familia de acuerdo con el análisis de segregación y se monitorea a los pacientes de riesgo, a la vez que se emiten recomendaciones para vigilancia y prevención.

Con el uso cada vez más frecuente de herramientas de secuenciación masiva, la patogenicidad de cada variante está evolucionando constantemente y puede cambiar su estado en cualquier momento. La inclusión de más genes o de todo el genoma detecta nuevos genes y están surgiendo nuevas asociaciones atípicas para los tumores hereditarios. Por otro lado, a mayor cobertura de la secuencia analizada o mayor número de genes, aumenta la posibilidad de detectar variantes

Figura 5. Proceso del diagnóstico molecular de cáncer hereditario. Se muestra el proceso que seguir, desde la evaluación clínica, que incluye los antecedentes familiares y la obtención de ADN, hasta la identificación de variantes en los genes de predisposición a cáncer (GPC) en los miembros de la familia.

incidentales relacionadas a otras patologías, que en su conjunto se denominan incidentalomas^{38,44}.

genómica prometen transformar los enfoques futuros para la prevención, detección y tratamientos⁴⁵⁻⁴⁸.

Especialidades médicas: diagnóstico y manejo multidisciplinario

La evaluación del cáncer por el médico especialista en genética es una parte muy importante del cuidado de los individuos con riesgo de un STH. Es necesario que diferentes especialidades médicas identifiquen criterios personales y familiares de los pacientes para una referencia apropiada para el estudio y consejo genético, además del seguimiento adecuado a la familia. Esto se realizará mediante la identificación de portadores de mutaciones germinales, y el riesgo que tienen a lo largo de la vida de presentar tumores de acuerdo con el tipo de STH y/o gen alterado. Estas medidas tienen un gran impacto en la detección y tratamiento tempranos, así como en las medidas preventivas: cirugías profilácticas, terapias dirigidas e intervenciones terapéuticas oportunas.

El enfoque combinado de la observación clínica y las herramientas moleculares han dado como resultado la caracterización de un creciente número de síndromes de predisposición al cáncer bien definidos; es necesario conocer estos síndromes, su base genética, las posibilidades de diagnóstico, intervención preventiva y terapéutica. La integración del conocimiento adquirido por la investigación básica y clínica sobre los mecanismos moleculares se traducirá en una efectiva prevención e intervención terapéutica³¹.

Los estudios moleculares masivos también permiten conocer las mutaciones *de novo* que pueden ser en línea germinal o somáticas, identificar pacientes candidatos a terapias blanco y facilitar la selección de la terapia idónea^{18,44}. El rápido desarrollo en genética del cáncer en la pasada década ha cambiado el panorama de las pruebas genéticas para diagnosticar el CH y su manejo, y los avances en investigación genética y

Conclusión

Las variantes en los GPC tienen un papel importante dentro de la tumorigénesis y son un componente primordial de riesgo de desarrollo de los STH y el CH. Su detección es de suma importancia para el diagnóstico, manejo y tratamiento de los miembros de las familias que presentan estos síndromes. Es transcendental la atención del médico genetista, así como la participación de las diversas especialidades médicas en la identificación y manejo de pacientes con STH. Esto conducirá a diagnósticos y monitoreos más oportunos, y brinda la posibilidad de que las familias reciban un asesoramiento genético apropiado. También es necesario contar con herramientas de diagnóstico molecular, para impactar más temprano el manejo del paciente, así como para el desarrollo de estudios de investigación traslacionales que permitan comprender más sobre la etiopatogenia de los STH y su manejo.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
- Fouad YA, Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res*. 2017;7(5):1016-36.
- Song M, Vogelstein B, Giovannucci EL, Willett WC, Tomasetti C. Cancer prevention: Molecular and epidemiologic consensus. *Science*. 2018;361(6409):1317-8.
- Valdespino-Gómez VM, Valdespino-Castillo VE. Utilidad de la consulta onco genética molecular en individuos adultos con cáncer familiar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(3):364-74.
- Shahi RB, De Brakeleer S, Caljon B, Pauwels I, Bonduelle M, Joris S, et al. Identification of candidate cancer predisposing variants by performing whole exome sequencing on index patients from BRCA1 and BRCA2 negative breast cancer families. *BMC Cancer*. 2019;19(1):313.
- Zayas-Villanueva OA, Campos-Acevedo LD, Lugo-Trampe JJ, Hernández-Barajas D, González-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.
- Ueda M, Tsubamoto H, Kashima Morii M, Torii Y, Kamihigashi M, Wakimoto Y, et al. Challenges in managing patients with hereditary cancer at gynecological services. *Obstet Gynecol Int*. 2019;2019:4365754.
- Robles L, Balmaña J, Barre I, Grandes S, Graña B, Guillén C, et al. Consenso en cáncer hereditario entre la Sociedad Española de Oncología Médica y las sociedades de atención primaria. *Semergen*. 2013;39(5):259-66.
- Diez O, Campos B, Baiget M. Diagnóstico molecular del cáncer hereditario. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(5):190-7.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancer in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:2336-46.
- Plichta JK, Griffin M, Thakuria J, Hughes KS. What's new in genetic testing for cancer susceptibility? *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(9):787-99.
- Rahner N, Steinke V. Hereditary cancer syndromes. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(41):706-14.
- Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*. 2004;23(38):6445-70.
- Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(2):93-115.
- Wei R, Yao Y, Yang W, Zheng CH, Zhao M, Xia J. dbCPG: A web resource for cancer predisposition genes. *Oncotarget*. 2016;7(25):37803-11.
- Heinen CD, Schmutte C, Fishel R. DNA repair and tumorigenesis: lessons from hereditary cancer syndromes. *Cancer Biol Ther*. 2002; 1(5): 477-85.
- Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*. 2014;505(7483):302-8.
- Buckingham L, Mitchell R, Maienschein-Cline M, Green S, Hong H, V, Cobleigh M, et al. Somatic variants of potential clinical significance in the tumors of BRCA phenocopies. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019;17(1):21.
- Zakrzewski F, Geldon L, Rump A, Seifert M, Grützmann K, Krüger A, et al. Targeted capture-based NGS is superior to multiplex PCR-based NGS for hereditary BRCA1 and BRCA2 gene analysis in FFPE tumor samples. *BMC Cancer*. 2019;19(1):396.
- Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pykäs K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *NEJM*. 2014;371(6):497-506.
- Willoughby A, Andreassen PR, Toland AE. Genetic testing to guide risk-stratified screens for breast cancer. *J Pers Med*. 2019;9(1):15.
- Serrati S, Petriella D. Next-generation sequencing: advances and applications in cancer diagnosis. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7355-65.
- Li M, Li A, He R, Dang W, Liu X, Yang T, et al. Gene polymorphism of cytochrome P450 significantly affects lung cancer susceptibility. *Cancer Med*. 2019;8(10):4892-905.
- Oh MC, Sayegh ET, Safaee M, Sun MZ, Kaur G, Kim JM, et al. Prognosis by tumor location for pediatric spinal cord ependymomas. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;111:282-8.
- Henn J, Spier I, Adam RS, Holzapfel S, Uhlhaas S, Kayser K, et al. Diagnostic yield and clinical utility of a comprehensive gene panel for hereditary tumor syndromes. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019;17:5.
- MedlinePlus [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [actualizado Jun 24, 2020]. <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/inheritance/inheretancepatterns>. Visitado el 28 de febrero de 2020.
- Neben CL, Zimmer AD, Stedden W, van Den Akker J, Connor RO, Chan RC, et al. Multi-gene panel testing of 23,179 individuals for hereditary cancer risk identifies pathogenic variant carriers missed by current genetic testing guidelines. *J Mol Diagn*. 2019;21(4):646-57.
- Malkin D. Li-Fraumeni syndrome. *Genes Cancer*. 2011;2(4):475-84.
- Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport JM, Albert DM, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature*. 1986;323(6089):643-6.
- Busygina V, Bale AE. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) as a cancer predisposition syndrome: Clues into the mechanisms of MEN1-related carcinogenesis. *Yale J Biol Med*. 2006;79(3-4):105-14.
- Strahm B, Malkin D. Hereditary cancer predisposition in children: Genetic basis and clinical implications. *Int J Cancer*. 2006;119(9):2001-6.
- Weitzel JN, Clague J, Martir-Negron A, Ogaz R, Herzog J, Ricker C, et al. Prevalence and type of BRCA mutations in Hispanics undergoing genetic cancer risk assessment in the Southwestern United States: A report from the Clinical Cancer Genetics Community Research Network. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):210-6.
- Vaca-Paniagua F, Alvarez-Gomez RM, Fragoso-Ontiveros V, Vidal-Millan S, Herrera LA, Cantú D, et al. Full-exon pyrosequencing screening of BRCA germline mutations in Mexican women with inherited breast and ovarian cancer. *PLoS One*. 2012;7(5):1-11.
- Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med*. 2002;137(8):678-87.
- Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL, Guideline Development Group, American College of Medical Genetics and Genomics Professional Practice and Guidelines Committee and National Society of Genetic Counselors Practice Guidelines Committee. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*. 2015;17(1):70-87.
- Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(9):1046-52.
- Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, et al. Version of the chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):e108-9.
- Evans DG, Birch JM, Thorneycroft M, McGown G, Laloo F, Varley JM. Low rate of TP53 germline mutations in breast cancer/sarcoma families not fulfilling classical criteria for Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet*. 2002;39(12):941-4.
- Lipton LR, Johnson V, Cummings C, Fisher S, Risby P, Eftekhari Sadat AT, et al. Refining the Amsterdam Criteria and Bethesda Guidelines: testing algorithms for the prediction of mismatch repair mutation status in the familial cancer clinic. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4934-43.
- 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.
- Whitworth J, Smith PS, Martin JE, West H, Luchetti A, Rodger F, et al. Comprehensive cancer-predisposition gene testing in an adult multiple primary tumor series shows a broad range of deleterious variants and atypical tumor phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2018;103(1):3-18.
- Nakagawa H, Fujita M. Whole genome sequencing analysis for cancer genomics and precision medicine. *Cancer Sci*. 2018;109(3):513-22.
- Huang KL, Mashl RJ, Wu Y, Ritter DI, Wang J, Oh C, et al. Pathogenic germline variants in 10,389 adult cancers. *Cell*. 2018;173(2):355-70.
- Kilpivaara O, Aaltonen LA. Diagnostic cancer genome sequencing and the contribution of germline variants. *Science*. 2013;339(6127):1559-62.
- Morrow A, Hogden E, Kang Y, Steinberg J, Canfell K, Solomon MJ, et al. Comparing theory and non-theory based implementation approaches to improving referral practices in cancer genetics: a cluster randomised trial protocol. *Trials*. 2019;20(1):373.
- Rayes N, Bowen DJ, Coffin T, Nebgen D, Peterson C, Munsell MF, et al. MAGENTA (Making Genetic testing accessible): a prospective randomized controlled trial comparing online genetic education and telephone genetic counseling for hereditary cancer genetic testing. *BMC Cancer*. 2019;19(1):648.
- Peacock O, Waters PS, Otero de Pablos J, Boussioutas A, Skandarajah A, Simpson JA, et al. A systematic review of risk-reducing cancer surgery outcomes for hereditary cancer syndromes. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(12):2241-50.