



ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO Y GENÉTICO DEL CÁNCER HEREDITARIO: DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA Y GENOTÍPICA DE PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO SOMETIDOS A PANEL NGS MYRISK® ATENDIDOS EN UN LABORATORIO CLÍNICO DEL NORORIENTE COLOMBIANO

Presentado por

DANIEL FERNANDO HIGUERA BOO

Título a obtener: Magíster en Epidemiología Clínica

JENNIFFER ANDREA ROMERO MORALES

Título a obtener: Especialista en Epidemiología Clínica

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

BOGOTÁ, 2024



Universidad del
Rosario

o y genético del cáncer he
on sospecha de síndrome
ndidos en un laboratorio



UNIVERSIDAD CES
Un compromiso con la excelencia

**Trabajo de investigación para optar al título de
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA Y ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

Presentado por

DANIEL FERNANDO HIGUERA BOO
danielf.higuera@urosario.edu.co

JENNIFFER ANDREA ROMERO MORALES
jennifer.romero@urosario.edu.co

Tutor académico
KELLY JOANNE LEÓN TORRES, MD
Especialista Epidemiología clínica y Genética médica

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA

BOGOTÁ, 2024

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	6
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	7
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
1.2. JUSTIFICACIÓN	8
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
2. MARCO TEÓRICO	11
2.1. SINDROME DE CANCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO	11
2.2. GENES BRCA1 Y BRCA2	14
3. HIPÓTESIS	17
4. OBJETIVOS	18
4.1. OBJETIVO GENERAL	18
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
5. METODOLOGÍA	19
5.1. TIPO DE ESTUDIO	19
5.2. DISEÑO Y CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	20
5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
5.4. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	21
5.4.1. DIAGRAMA DE VARIABLES	22
5.5. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACION	23
5.5.1. FUENTES DE INFORMACIÓN	23
5.5.2. PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN	23
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	24
7. RESULTADOS	25
7.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	26
7.2. FRECUENCIA DE VARIANTES PATOGÉNICAS	26
8. DISCUSIÓN	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

RESUMEN

Introducción: El cáncer hereditario, relacionado con mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, presenta un riesgo significativo para el desarrollo de varios tipos de cáncer, incluyendo el de mama y ovario. Este proyecto busca determinar la frecuencia de mutaciones en estos genes y la prevalencia de variantes patogénicas, probablemente patogénicas y de significado incierto (VUS) en sujetos con sospecha de cáncer hereditario. Al analizar las características demográficas, fenotípicas y genotípicas de los pacientes, el estudio pretende mejorar la comprensión del panorama genético del cáncer en la región y contribuir a estrategias de detección temprana y tratamiento personalizado.

Objetivos: Determinar la frecuencia de variantes en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en la población de estudio y analizar la prevalencia de variantes patogénicas, probablemente patogénicas y variantes de significado incierto (VUS) en los sujetos con sospecha de síndrome de cáncer hereditario con resultado positivo del panel myRisk® Hereditary Cancer en población del Nororiente Colombiano.

Metodología: Estudio observacional de corte transversal retrospectivo con componente analítico correspondiente a 88 variantes identificadas en el panel myRisk® reportados en una población del nororiente colombiano entre 2022-2023. Los pacientes cumplían con los criterios de la NCCN para Síndrome de Susceptibilidad a Cáncer de Mama, y se realizó muestreo por conveniencia.

Resultados: En 15 pacientes con diagnóstico de cáncer (17.04%), se detectó una variante patogénica en alguno de los genes analizados. Un paciente (1.14%) sin diagnóstico previo de cáncer, con antecedentes familiares, presentó una variante patogénica. Los genes en los que con mayor frecuencia se identificaron variantes patogénicas fueron: *BRCA2* (26,67%) y *BRCA1* (20%). El 53.32% restante se distribuyó en: *CHEK2* (13.33%), *MLH1* (13.33%), *MUTYH* (13.33%) y *PALB2* (13.33%). La variante patogénica más frecuente en el gen *BRCA1* fue la c.5123C>A (p.Ala1708Glu), mientras que en el gen *BRCA2* fue la c.3860del (p.Asn1287Ilefs*6).

Conclusión: Es importante destacar el uso de paneles de perfiles de expresión génica para evaluar procesos oncológicos hereditarios en la práctica clínica, además del establecimiento de herramientas de cribado temprano en la población colombiana de riesgo.

Palabras clave: *BRCA1*; *BRCA2*; síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario; asesoramiento genético.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, y según la OMS en 2022, se identificaron alrededor de 20 millones de nuevos casos de cáncer, y la enfermedad causó aproximadamente 9,7 millones de muertes, siendo el más común el cáncer de mama, reportándose 2,26 millones de casos ese mismo año [1]. Se estima que entre el 5 y el 10% de los cánceres de mama y alrededor del 10% de los cánceres de ovario se deben principalmente a una predisposición hereditaria. En la práctica clínica, los casos hereditarios son difíciles de distinguir entre el gran número de nuevos casos de cáncer de mama y de ovario que se diagnostican anualmente [2].

En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología, expresa que el porcentaje de síndrome de cáncer hereditario, es aproximadamente el 21%, siendo el más frecuente el cáncer de mama y ovarios hereditario asociados a *BRCA2* seguido de *BRCA1* y el segundo más frecuente es el Síndrome de Lynch asociado a *MLH1* y *PMS2*, principalmente [3]. Los portadores de la variantes *BRCA* poseen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, ovario, páncreas y próstata [4]. Otros casos menos frecuentes corresponden a cáncer de mama y ovario hereditario por variantes en genes de reparación por recombinación homóloga (ej. *ATM*, *RAD51D*, *BARD1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD50*, entre otros).

Actualmente el mercado ofrece pruebas genéticas, como el panel myRisk® de Myriad, que permiten identificar la presencia de genes asociados al desarrollo de neoplasias malignas [5]; no obstante, el elevado costo que implica efectuar este tipo de pruebas, limitan la identificación en grupo familiar del factor de predisposición, así como las acciones preventivas que sean requeridas.

Los objetivos propuestos son determinar la frecuencia de variantes en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en la población de estudio y analizar la prevalencia de variantes patogénicas, probablemente patogénicas y variantes de significado incierto (VUS) en los genes *BRCA1/2*. Además de describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con variantes en *BRCA1/2* evaluando la distribución por edad, sexo, historia familiar de cáncer y tipos de cáncer presentes en los pacientes con variantes identificadas en la población del Nororiente Colombiano.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Es primordial resaltar la importancia de identificar, no solo la verdadera prevalencia del cáncer hereditario en la población colombiana, sino que, a su vez, es de extrema vitalidad encontrar herramientas predictivas para diezmar la morbilidad y mortalidad del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario en los pacientes. Esto, fundamentalmente se debe a la alta prevalencia que se ha reportado en subpoblaciones colombianas comparado con la literatura internacional, convirtiéndose así en un problema de salud pública de mayor importancia y mayor afectación en nuestra población latina-mestiza. Asimismo, al existir herramientas y modelos predictivos debidamente validados, podemos desarrollar una óptima y eficiente estrategia de prevención y promoción de la salud en la oncogenética a nivel nacional.

Este tema tiene una gran afectación en los pacientes, en sus familiares y redes de apoyo. Las personas y familias afectadas o con sospecha de patologías oncológicas hereditarias, se les debe brindar instrumentos de tamizaje y cribado para la identificación temprana de variantes germinales y de esta forma actuar de manera oportuna y prevenir el desarrollo de desenlaces que pongan en peligro su vida. También, es menester resaltar la integralidad del asesoramiento genético al brindarse no solo al paciente en cuestión, sino también a su grupo familiar y personas posiblemente afectadas, al desarrollarse un entendimiento fisiológico, y también un acompañamiento psicológico de su proceso de enfermedad. Es fundamental resaltar el acompañamiento psicoemocional conjuntamente con el enfoque multidisciplinario que promueva la autonomía del paciente para tomar decisiones basadas en la mayor evidencia disponible que se adapte a su vez a las demandas del paciente, brindando conocimiento acerca de los estudios genéticos disponibles, las opciones de seguimiento y las estrategias de prevención del cáncer. Una mejor evaluación y validación de un modelo predictivo adaptado a las necesidades individuales de la población colombiana ayudaría a un mejor entendimiento de los procesos patológicos, las cuales afectarían directamente la calidad y estilo de vida al igual que años de vida potencialmente perdidos por muerte prematura. Por otro lado, estas estrategias de identificar claramente genes de significancia clínica, al igual que definir la magnitud del cáncer hereditario en nuestro país potenciaría grupos de apoyo como asociaciones de pacientes, dando así mayor visibilidad, fomentando una mayor investigación oncogenética a nivel nacional y una mayor demanda para los afectados por la enfermedad.

En la perspectiva de los profesionales de la salud también conlleva un gran apoyo sobre todo en la prontitud de un correcto diagnóstico genético, y en consecuencia la disminución de estadios avanzados de la enfermedad en el ámbito clínico, aunado a una menor congestión de los servicios de salud. Adicionalmente, al identificarse una mayor demanda de los servicios oncológicos de los que se tenían planteados, se realizará una demanda inducida de una mayor formación profesional en asesoramiento genético y en los servicios de oncología a nivel nacional. Lo anterior desencadenando una mayor profesionalización del personal de salud a nivel nacional y fomentando mejores y mayores tecnologías como la genotipificación y la implementación de uso de paneles de perfiles de expresión génica tipo microarray. Añadido a esto, este tipo de estudios

son un incentivo para los demás profesionales de la salud de poder construir conocimiento adaptado a nuestra población mediante un mayor fomento de la investigación y poder de esta forma obtener mayores reconocimientos individuales e institucionales. Además, se crea una mayor formación de confianza de los pacientes en el ámbito médico al desarrollar continuamente estrategias de vanguardia que claramente influyen la calidad de vida y tiene una gran afectación en una gran parte de la población, fortaleciendo la relación médico-paciente.

Un gran beneficio se puede evidenciar con la caracterización de la población Colombiana para la validación de modelos predictivos de síndromes de cáncer hereditario en el sistema de salud colombiano. Ya que no existe una genotipificación en nuestro país que permita validar los datos encontrados en otras poblaciones.

Si bien el costo de paneles multigénicos como el myRisk®, representan un costo elevado, la implementación de una estrategia adecuada, a través de identificación de sujetos en familias con síndrome de predisposición a cáncer hereditario, podría filtrar correctamente los verdaderos pacientes con variantes en líneas germinales y aplicar finalmente la genotipificación solo a aquellos pacientes con alta probabilidad de alteraciones genéticas. Todo esto incurriría en la identificación de pacientes desde una edad temprana y posiblemente en un estadio asintomático, evitando mayores costos una vez ya se perpetúe un desenlace grave (tales como estadía en UCI prolongada, cuidados paliativos prolongados, procedimientos de alta complejidad, número elevado de consultas, laboratorios clínicos, imágenes diagnósticas, esquemas de quimioterapias y radioterapias, hospitalizaciones, procedimientos quirúrgicos, rehabilitaciones, etc.). En concordancia con lo anterior, a nivel de salud pública implementar este tipo de pruebas podrían llegar a fortalecer las rutas de atención en regiones aisladas del país, retroalimentando la utilización e implementación de nuevas tecnologías que ayuden a completar el entendimiento y el análisis de la heterogeneidad de la población colombiana, siendo esto de gran interés y beneficio para el sistema de salud colombiano. Asimismo, se fomentarán proyectos de investigación sobre la misma heterogeneidad de la población que permita acciones concretas en políticas públicas nacionales y demás planeación y direccionamiento en salud.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características fenotípicas y genotípicas de los pacientes con sospecha de síndrome de cáncer hereditario que se someten a panel NGS myRisk® en un laboratorio clínico del Nororiente Colombiano?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

El cáncer de mama es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, ya que es la forma más común de cáncer [6], además de ser una de las patologías oncológicas con mayor mortalidad en población femenina en países desarrollados, estimándose en aproximadamente más de un millón de casos anuales a nivel mundial [7]. En tiempos recientes, y debido a un mejor entendimiento consecuente de profundizaciones e investigaciones se ha podido empezar a determinar y dilucidar su origen molecular y genético, llevando esto a grandes avances en la detección temprana y tratamiento, y alcanzando una disminución en la tasa de mortalidad desde los años 90.

Asimismo, el cáncer de ovario es una de las patologías oncológicas que más se ve asociado a estadios avanzados de la enfermedad en el momento del diagnóstico siendo así el cáncer ginecológico con mayor mortalidad, con alrededor de 150.000 casos anuales a nivel mundial [8]. Diversas investigaciones epidemiológicas han asociado desencadenantes de estas patologías, como lo son factores genéticos, hormonales y ambientales.

En mujeres premenopáusicas, los factores de riesgo destacados son la edad, la densidad mamaria, los antecedentes de cáncer de mama previo y el número de familiares de primer grado con cáncer de mama [6]. En cuanto al cáncer de ovario, se estima que existe un aumento del riesgo con la edad, la cual es significativamente mayor después de la quinta década de la vida y se reduce el riesgo a medida que existe un número mayor de embarazos a término [8, 7].

Los antecedentes familiares de la enfermedad son el factor de riesgo de mayor carga en desarrollo de la enfermedad, lo que indica la influencia predominante de componentes genéticos sobre factores ambientales. Según diversas investigaciones, se ha observado un mayor riesgo de cáncer de mama en gemelas monocigóticas en comparación con gemelas dicigóticas [9]. Además, varios estudios comparativos han evidenciado que el riesgo de cáncer de mama es del doble en familiares de primer grado de mujeres afectadas, mientras que el riesgo de cáncer de ovario es tres veces mayor en pacientes con procesos oncológicos, en comparación con mujeres sin estos mismos [10]. Ambos tipos de cáncer comparten factores etiológicos, ya que el riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta en mujeres con cáncer de ovario y viceversa, lo que sugiere la existencia de un síndrome oncológico familiar común.

Existen diversos métodos de genotipificación e identificación molecular de los alelos de susceptibilidad al cáncer de mama en diferentes ubicaciones genéticas a través del código genético. Estos alelos se pueden clasificar en función de su frecuencia en la población y el riesgo que representan [6]. Existen alelos de penetrancia alta, que son muy infrecuentes, pero confieren

un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama. También hay alelos de penetrancia moderada, que son menos comunes, pero aún representan un riesgo significativo. Por último, están los alelos de penetrancia baja, que son más frecuentes en la población general y se asocian con un riesgo relativamente bajo de algún proceso oncológico mamario [6].

En la última década del siglo pasado, se pusieron en marcha el desarrollo de técnicas de análisis de ligamiento y clonación posicional para identificar dos genes de susceptibilidad mayor en el cáncer de mama: *BRCA1* (identificado en familias con casos de cáncer de mama y cáncer de ovario) y *BRCA2* (especialmente en familias con casos de cáncer de mama en hombres). Se considera que la frecuencia de variantes en la población es de aproximadamente 1 cada 400 a 800 individuos, y las mujeres portadoras de estas variantes tienen un riesgo de cáncer de mama más de 10 veces mayor que las mujeres en el resto de la población [9, 10, 6]. Hasta ahora, *BRCA1* y *BRCA2* son los genes de alta penetrancia que se asocian con una proporción significativa de casos de cáncer de mama y ovario hereditario.

Adicionalmente a estos genes de alta penetrancia se han descrito en la literatura internacional otras variantes germinales en genes relacionados al desarrollo de síndromes hereditarios oncológicos que engloban al cáncer de mama en su expresión patológica en los individuos. Entre estos se incluye *TP53* asociado al síndrome de Li-Fraumeni o *PTEN* en el síndrome de Cowden [9]. Cabe aclarar que la prevalencia de algunos de estas variantes es muy baja, llegando en algunos casos a significar < 1% en procesos oncológicos de mama [6].

Las variantes con penetrancia moderada incluyen genes tales como *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* y *BRIP1*, los cuales tienen una prevalencia mucho más reducida que los de alta penetrancia, pero que sin embargo tienen una estrecha relación con *BRCA1* y *BRCA2*, y al igual que estos tienen una función esencial en la regulación de vías de transcripción y replicación génica a través de varios puntos y mecanismos del ciclo celular [10]. Se estima que aproximadamente las prevalencias de dichas variantes en estos genes en la población general son en ocasiones < 0.4%, adicionalmente con una injerencia en el riesgo en una forma moderada incrementando el riesgo 2 a 4 veces en pacientes femeninas con algún alelo mutado. Este tipo de variantes alélicas tanto de alta y moderada penetrancia, se estima que son causantes de aproximadamente 30% de la susceptibilidad genética al cáncer de mama [8]. Como consecuencia de esto es importante resaltar que existe un gran desconocimiento sobre el resto de variantes causantes o asociadas al síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, los cuales se catalogan de significado incierto.

Con una menor intrusión clínica, se observa la presencia de variantes de baja penetrancia, que son mucho más prevalentes en la población en comparación con aquellas de penetrancia moderada y alta. El estudio y la identificación de dichas variantes, se ha realizado mediante técnicas GWAS, las cuales consisten en exploraciones de asociación de todo el genoma. Según diversas investigaciones, se puede evidenciar una prevalencia de dichas variantes de hasta un 50% en la población en veinte genes diferentes con un RR < 1,5; lo cual refuerza su baja significancia clínica [11].

Los criterios clave para la evaluación y las pruebas del riesgo de cáncer hereditario incluyen varios antecedentes personales y familiares, como el diagnóstico de cáncer de mama a los 50 años o menos; el diagnóstico de cáncer de mama en cualquier edad, especialmente si afecta las decisiones de tratamiento; y la presencia de cáncer en hombres o en personas de ascendencia judía Ashkenazi [7]. Además, se considera relevante la presencia de ciertas características como la histología triple negativa o histología lobulillar en individuos con antecedentes personales o familiares de cáncer gástrico difuso. También se toma en cuenta la presencia de múltiples cánceres de mama primarios, así como antecedentes familiares preocupantes, como la presencia de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de páncreas o cáncer de próstata metastásico o de alto/muy alto riesgo en familiares de primer, segundo o tercer grado [12].

Además del cáncer de mama, otros factores que se consideran son el cáncer epitelial de ovario, cáncer de las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, cáncer de páncreas exocrino o tener familiares de primer grado diagnosticados con cáncer de páncreas exocrino, así como el cáncer de próstata metastásico o de alto/muy alto riesgo. También se toma en cuenta la presencia de una variante patógena específica identificada a través del análisis genómico del tumor, como *BRCA1/2* u otras, si hay una sospecha alta de que sea de origen germinal y si la confirmación del estado germinal tiene implicaciones clínicas para el paciente o los miembros de la familia [13].

En casos donde solo se presentan antecedentes familiares de cáncer, se pueden considerar pruebas genéticas en personas con familiares de primer o segundo grado que cumplan con los criterios mencionados anteriormente, a menos que el familiar afectado tenga cáncer de próstata o cáncer de páncreas, en cuyo caso sólo se ofrecería la prueba a los familiares de primer grado. Asimismo, se pueden considerar pruebas en individuos con una probabilidad de más del 5% de tener una variante patogénica *BRCA1/2* según las calculadoras de riesgo [7].

Además, se recomienda realizar pruebas en aquellos en quienes se ha identificado una variante patogénica en un gen procesable, como *BRCA1/2* u otros genes de riesgo alto a moderado, en un pariente biológico. Esto se conoce como prueba en cascada y es importante para las variantes genéticas de alta y moderada penetrancia, asegurándose de que tanto hombres como mujeres en la familia estén al tanto de los resultados de las pruebas genéticas [7]. También se pueden considerar pruebas en personas con una probabilidad relativamente baja de dar positivo, pero para quienes la identificación de una variante patogénica puede afectar su manejo y ser útil para evaluar el riesgo en los familiares. Por ejemplo, se puede considerar la prueba en personas con cáncer de mama femenino diagnosticado entre los 50 y 60 años de edad, que tienen una familia pequeña o información limitada sobre antecedentes familiares.

2.2 GENES *BRCA1* Y *BRCA2*

En cuanto a la morfología y localización del gen *BRCA1*, que se identifica en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21), teniendo una extensión de 5.592 nucleótidos, que componen 24 exones [7] concertando una extensión considerable del mismo. Existe una transcripción compleja de este gen el cual produce diferentes tipos de expresión de proteínas y se expresan en diferentes órganos y tejidos distribuidos en el cuerpo humano, siendo de especial relevancia su localización en mama y ovario.

Una vez se realiza en procesamiento de la proteína *BRCA1*, es importante resaltar su unión a la proteína *BARD1* (*BRCA1-associated RING domain 1*) a través de su extremo amino-terminal. Esto le confiere características de ligasa de ubiquitina tipo E3, lo cual le confiere la propiedad de degradación de proteínas. Adicionalmente, en su ADN genómico se encuentran señales de localización nuclear (NLS) que le confieren la capacidad de ser fosforilado en varios puntos por la enzima ATM desencadenado por radiación ionizante. Al igual que p21 o CtIP, los cuales son supresores del crecimiento celular y represores de la transcripción (en estos casos en la fase G1/S), la proteína *BRCA1* puede formar un tándem con la helicasa *BRIP1* (regulando a la baja la fase G2/M) controlando así el proceso transcripcional y la expresión proteica de diversos genes [11].

En condiciones fisiológicas y moleculares normales, *BRCA1* se encarga de identificar lesiones en el código genético mediante el uso de la fosforilación de la histona H2AX en la serina 139 (γ H2AX). Posteriormente, esta histona funciona como agente reclutador de diversas moléculas y enzimas encargadas de la reparación entre ellas *RAP80*, *Abraxas*, *BRCC36*, *MERIT40* [9]. Todas estas moléculas presentando un papel fundamental en la ubiquitinización y posterior degradación, y por consiguiente la regulación de la fase G1/S, e incluso la subsanar la lesión génica. En el mismo sentido que *PALB2*, *BRCA2* y *RAD51* la proteína *BRCA1* también juega un papel de reparación de la estructura de doble hélice del ADN genómico [7,12]. Otra de las atribuciones que desempeña la proteína *BRCA1* es su unión al complejo multiproteico *BASC* (*BRCA1-Associated Genome Surveillance Complex*), que incluye el complejo *MRN* (*MRE11*, *RAD50*, *NBS1*), y a su vez las proteínas *MSH2*, *MSH6* y *MLH1* (reparadoras de apareamientos erróneos), y la helicasa *BLM* del síndrome de Bloom, *ATM* y factores de replicación del ADN. [2,11]

El rol excepcional que maneja la proteína *BRCA1* puede sintetizarse en su unión a diversos complejos y vías de acción proteicas y enzimáticas encargadas de regular la supresión de tumores, el control transcripcional, identificación y rectificación de daños en el ADN, corrección del ciclo celular, y la ubiquitinación de proteínas. Sumado a lo anterior, se ha asociado una función de la remodelación de la cromatina, lo cual describe incluso un desempeño amplio incluso en la replicación de material genético [11]. Su función principal radica en preservar los principios de los mecanismos moleculares genéticos para un correcto traspaso de la información genética y la misma supervivencia celular, lo cual guarda una estrecha relación con la causa del cáncer de mama y ovario.

Otro gen fundamental en la conformación del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario es *BRCA2*, el cual se compone de 11.385 nucleótidos y está localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12), compuesto por 27 exones. Tiene una amplia gama de localización a través del cuerpo humano evidenciándose en órganos y tejidos diversos como placentario, testicular, mamario, ovárico y tímico [9,15].

La proteína codificada por este gen (la cual recibe un nombre homónimo), tiene la característica de poseer zonas de BRC, la cual se compone de secuencias altamente conservada de 30 a 80 aminoácidos. Además, su extremo carboxílico terminal presenta una estructura de hélice-giro-hélice (HTH) y tres regiones de unión a oligonucleótidos capaces de unirse al ADN monocatenario y adicionalmente permite un sitio de unión a *RAD51*, (proteína fundamental en la recombinación homóloga). [8, 9, 15]

BRCA2 posee responsabilidades más escuetas que su contraparte *BRCA1*, llevando a cabo la progresión del ciclo celular, específicamente en la citocinesis y la meiosis, y en la reestructuración del material genómico a través de recombinación homóloga. A través de la unión *BRCA2-RAD51* y mediando las zonas BRC, se desplaza este complejo para resarcir zonas de lesión. En el mismo sentido que *BRCA1*, en condiciones patológicas se evidencian alteraciones en apareamiento de nucleótidos y estructuralidad de la cadena de doble hélice [8,9].

La proteína *BRCA2*, igualmente presenta afinidad por otras proteínas como *DSS1*, *BRAF35* y *P/CAF*, las cuales desencadenan un papel central en la activación transcripcional aumentando su estabilidad molecular y su papel de acetilación de histonas. Al igual que *BRCA1*, esta unión de proteínas podría sugerir a *BRCA2* como un actor en la remodelación de la cromatina y la regulación del ciclo celular (fase G2/M) [9, 15].

Una vez se da la terminación de la fase G1 y la progresión hacia la fase S se ha evidenciado una expresión marcada tanto de *BRCA1* como *BRCA2* lo cual indica que juegan un papel esencial en la replicación y el control del ciclo celular [15]. Existe una característica a nivel hormonal que potencia la proliferación y diferenciación celular la cual esta mediada por estrógenos, a su vez, es bien sabido el papel de *BRCA1* como regulador hormonal de estrógenos y por ende cuando este presenta una alteración patológica que impide su correcto funcionamiento esto genera un estadio pro oncogénico [9].

Ya que la expresión de *BRCA1* y *BRCA2* no es exclusiva de mama y ovario, aunque sin embargo si presentan una marcada injerencia carcinogénica en estos tejidos con respecto al resto, se han propuesto posibles factores hormonales específicos de estos tejidos que expliquen la acelerada diferenciación y replicación celular mamaria y ovárica [8, 9, 15].

Investigaciones en ratones con alteraciones patológicas en *BRCA1* o *BRCA2*, presentan muerte fetal mediada por ausencia de proliferación celular y a una reparación insatisfactoria genética,

sobre todo la ocasionada por radiación en ausencia de *BRCA2* [9]. Cabe resaltar que la ausencia de la proteína p53, generando ausencia de apoptosis, y así la embriogénesis puede darse a cabo hasta fases más avanzadas, sin embargo, esto se explica en medida de acumulación de variantes en otros genes hasta presentar inviabilidad fetal [8]. Esto explica en gran medida el papel de ambos genes *BRCA* como genes supresores de tumores y reguladores pangénicos de la replicación y transcripción celular [15]. Esto se refuerza con un comportamiento similar a los observados en genes como *TP53* o *RB1*, como usualmente se suele observar con la delección de la función del alelo sin variante germinal y la pérdida de la fase G1 cuando se sobreexpresa *BRCA1* [15].

Los tumores desencadenados por una alteración en la expresión de las proteínas *BRCA1/2* son molecularmente, inmunofenotípicamente, y morfológicamente, distintos a los de pacientes no relacionados a genes de alta penetrancia [16]. Algunas de las características más dispares entre ellos son un alto índice mitótico, alto grado histológico, infiltración linfocítica, frecuentemente triples negativos (ER-, PRy HER2-) y una mayor proporción de carcinomas medulares en variantes de *BRCA1*; mientras que las variantes de *BRCA2* por lo general se acompañan de estructuras tubulares y presentan índices mitóticos más bajos y márgenes continuos expansivos [16].

Algunos de los principales retos que se rigen sobre la genotipificación tanto de los genes *BRCA1* como *BRCA2* son su amplia gama de variantes, las cuales ascienden a más de 1000 descritas y el gran tamaño de los mismos; con la presencia de estas variantes en diferentes tejidos por lo cual su extracción es posible en linfocitos de sangre periférica. [4, 10, 14]

Una herramienta fundamental para la identificación de la variante que desencadena el síndrome de cáncer hereditario es la secuenciación ya que incluso se puede aplicar como método de tamizaje de variantes *BRCA1/2*, seguido por técnicas tipo amplificación de múltiples sondas ligadas (MLPA) para identificación de delecciones o duplicaciones [17]

El estudio exhaustivo de estos genes es fundamental para la detección temprana de variantes asociadas con un mayor riesgo de cáncer de mama y ovario. La implementación de técnicas precisas y sensibles en el análisis molecular contribuye a una mejor comprensión de la predisposición genética y facilita la toma de decisiones en el ámbito clínico, incluyendo la vigilancia y el asesoramiento genético en individuos con antecedentes familiares de cáncer hereditario.

3. HIPÓTESIS

Hipótesis Nula (H_0)

No hay una mayor frecuencia entre la presencia de variantes patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2 y el diagnóstico de cáncer hereditario en la población estudiada.

Hipótesis Alternativa (H_1)

Hay una mayor frecuencia entre la presencia de variantes patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2 y el diagnóstico de cáncer hereditario en la población estudiada.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de variantes en los genes *BRCA1* y *BRCA2* clasificadas como patogénicas, probablemente patogénicas y de significado incierto (VUS) en sujetos con sospecha de cáncer hereditario atendidos en un laboratorio clínico del Nororiente Colombiano.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir una población de pacientes con sospecha de cáncer hereditario atendidos en un laboratorio del Nororiente colombiano, así como la frecuencia de genes con variantes patogénicas en línea germinal utilizando el panel multigen myRisk®
2. Identificar las variantes encontradas en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en la población de estudio.
3. Comparar la frecuencia de variantes en *BRCA1* y *BRCA2* entre diferentes grupos demográficos (edad, sexo).
4. Determinar la prevalencia de variantes patogénicas y probablemente patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

En este estudio observacional de corte transversal analítico se recolectaron datos retrospectivos de 88 pacientes atendidos en el laboratorio clínico Higuera Escalante & Cía. SAS entre el 1 de enero del 2020 y el 31 de diciembre de 2022, en pacientes que cumplieron los Criterios establecidos en la National Comprehensive Cancer Network NCCN [10] para Síndrome de Susceptibilidad a Cáncer de Mama y Criterios Chompret 2015 para síndrome de Li Fraumeni y a los que les fue realizado testeo genético empleando el panel MyRisk® (Myriad genetics laboratories INC, Utah, Estados Unidos) por sospecha de cáncer hereditario. Buscando controlar el sesgo de memoria, se excluyeron todos aquellos pacientes que desconocían datos relevantes de la historia clínica de sus familiares de primer y segundo grado.

Criterios establecidos por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para la evaluación genética/familiar de alto riesgo para cáncer de mama, ovario y páncreas, versión 3.2024 [10]:

- Historia personal de cáncer de mama diagnosticado a una edad temprana (menor de 45 años).
- Historia familiar de cáncer de mama, ovario, páncreas o próstata.
- Individuos con ascendencia judía asquenazí con diagnóstico de cáncer de mama o ovario.
- Historia de múltiples casos de cáncer en la familia (dos o más familiares de primer grado).

Criterios Chompret 2015 (~30% tendrá una variante patogénica TP53 de la línea germinal) [Mai et al 2012]:

- Un probando con un tumor que pertenece al espectro tumoral LFS (por ejemplo, cáncer de mama premenopáusico, sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, tumor del sistema nervioso central (SNC), carcinoma adrenocortical) antes de los 46 años Y al menos un familiar de primer o segundo grado con un tumor LFS (excepto cáncer de mama si el probando tiene cáncer de mama) antes de los 56 años o con múltiples tumores; O
- Un probando con múltiples tumores (excepto múltiples tumores de mama), dos de los cuales pertenecen al espectro tumoral LFS y el primero de los cuales se presentó antes de los 46 años de edad; O
- Un probando con carcinoma adrenocortical, tumor del plexo coroideo o rhabdomyosarcoma de subtipo anaplásico embrionario, independientemente de los antecedentes familiares; O
- Una paciente femenina con cáncer de mama antes de los 31 años. [18]

Criterios de exclusión:

- Pacientes que desconocan datos relevantes de la historia clínica de sus familiares de primer y segundo grado
- Pacientes sin historias clínicas completas o con información insuficiente para confirmar el diagnóstico de sospecha de síndrome de cáncer hereditario.

- Pacientes con sospecha de cancer hereditario en quien no se uso como metodo de abordaje diagnostico panel NGS MyRisk®.

5.2 DISEÑO Y CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL

Se realizó la estimación utilizando el cálculo para poblaciones finitas, considerando el tamaño de la población o universo muestral con 200 pacientes que aproximadamente se atienden en la institución con sospecha de cáncer hereditario de forma anual. Adicionalmente se supuso la probabilidad de que ocurriera el evento en estudio como la prevalencia de pacientes con algún síndrome de cáncer hereditario 10% [2,3], con un error de estimación máximo aceptado de 5% y un intervalo de confianza de 95% ($Z=1.96$) para un tamaño de muestra buscado de 83 pacientes.

5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables de interés incluidas en este estudio se presentan de manera descriptiva, incluida la media para las variables continuas y la frecuencia relativa (porcentaje) para las variables categóricas.

Resumen Descriptivo:

- A. Se utilizó el cálculo de medias, medianas, desviaciones estándar, mínimos, máximos y percentiles para las variables cuantitativas (edad al examen, edad actual).
- B. Se calculó la distribución de frecuencias para las variables categóricas (resultado del panel MyRisk®, sexo, diagnóstico de cáncer, antecedentes familiares).

Análisis de Asociación:

- A. Se realizaron tablas de Contingencia y Prueba de Chi-Cuadrado (χ^2) para evaluar el nivel de significancia estadística que tiene la asociación entre el resultado del panel MyRisk® y variables categóricas como el sexo, diagnóstico de cáncer y antecedentes familiares.
- B. Se utilizaron tablas de contingencia entre el resultado del panel MyRisk® y el sexo, seguida de la prueba de Chi-cuadrado para determinar la existencia significativa de asociación estadística entre estas dos variables.

5.4 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

La información demográfica y la historia clínica personal y familiar de los pacientes fueron recolectadas y almacenadas de manera rutinaria y no se utilizaron los resultados de las pruebas genéticas para determinar la elegibilidad de los sujetos para el estudio.

Las variables de interés fueron divididas tanto en variables del paciente como de sus familiares, incluyendo en el aspecto personal el tipo de cáncer, edad años, edad del diagnóstico en años, sexo, resultado del panel, el gen de interés, y la variante puntual en el gen. Adicionalmente se obtuvieron variables de interés familiar describiendo el tipo de cáncer familiar, la edad de diagnóstico en años y el grado de consanguinidad con el paciente.

5.4.1 Diagrama de variables

Tabla 1. Descripción de variables dependientes e independientes

Variable INDEPENDIENTE	Descripción
EDAD EXAMEN	Edad del paciente al momento del examen
SEXO	Sexo del paciente
ANTECEDENTE FAMILIAR	Presencia de antecedentes familiares de cáncer
CANTIDAD ANTECEDENTES (FAM)	Número de antecedentes familiares de cáncer
GEN 1	Resultados genéticos específicos, como variantes en genes <i>BRCA</i>
Variable DEPENDIENTE	Descripción
RESULTADO MyRisk®	Resultado del panel MyRisk® evaluando el riesgo genético
DX DE CÁNCER (SI/NO)	Diagnóstico de cáncer, indicando si el paciente tiene cáncer
TIPO DE CÁNCER	Tipo específico de cáncer diagnosticado
INTERPRETACIÓN 1	Interpretación del resultado según criterios de la ACMG

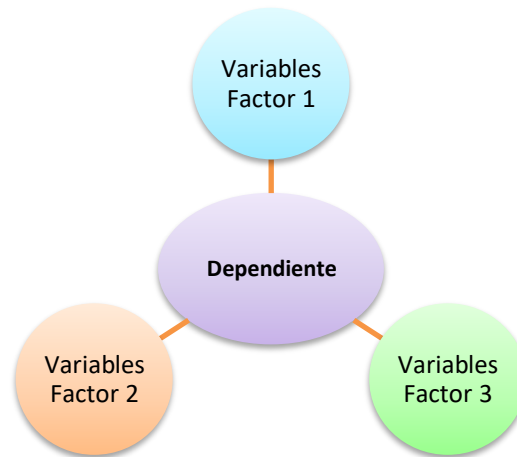


Figura 1. Diagrama de las variables de estudio

5.4.2 Categorización variables

Tabla 2. Descripción de variables dependientes e independientes

Variable	Tipo de Variable	Descripción
EDAD EXAMEN	Cuantitativa continua	Edad del paciente al momento del examen
SEXO	Categórica nominal	Sexo del paciente
ANTECEDENTE FAMILIAR	Categórica nominal	Presencia de antecedentes familiares de cáncer
CANTIDAD ANTECEDENTES (FAM)	Cuantitativa discreta	Número de antecedentes familiares de cáncer
GEN 1	Categórica nominal	Resultados genéticos específicos (variantes en BRCA)
RESULTADO MyRisk	Cuantitativa continua	Resultado del panel MyRisk
DX DE CÁNCER (SI/NO)	Categórica binaria	Diagnóstico de cáncer, indicando sí o no
TIPO DE CÁNCER	Categórica nominal	Tipo específico de cáncer diagnosticado
INTERPRETACIÓN 1	Categórica ordinal	Interpretación del resultado según criterios ACMG

5.5 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

5.5.1 Fuentes de información

La información demográfica y la historia clínica personal y familiar de los pacientes fueron recolectadas y almacenadas de manera rutinaria y no se utilizaron los resultados de las pruebas genéticas para determinar la elegibilidad de los sujetos para el estudio.

Para todos los resultados de los análisis los datos fueron anónimos, lo cual se consiguió mediante la asignación de un código alfanumérico. Esta anonimización se mantendrá para efectos de publicación o divulgación de resultados y en ningún caso se divulgarán datos personales, historias clínicas o datos sensibles de los pacientes. Las muestras fueron almacenadas en el congelador del laboratorio clínico Higuera Escalante & Cía. SAS con el código de cada paciente y solamente personal del proyecto tuvo el acceso a estas muestras y a su identificación.

Los datos se mantendrán en los servidores del del laboratorio clínico Higuera Escalante & Cía. SAS, donde se mantendrán por 15 años, hasta que el comité de ética interno considere pertinente. Sólo los investigadores del proyecto tendrán acceso a estos datos.

5.5.2 Proceso de obtención de la información

Contribuciones de los autores: "Conceptualización, Daniel Fernando Higuera Boo, Jenniffer Andrea Romero, Kelly Joane Leon Torres, Diana Carolina Prada Robles y Norma Cecilia Serrano Diaz; metodología, Daniel Fernando Higuera Boo, Mary Elizabeth Salazar-Villamizar y Diana Carolina Prada Robles; validación, Norma Cecilia Serrano Diaz; análisis formal, Daniel Fernando Higuera Boo, Mary Elizabeth Salazar-Villamizar y Diana Carolina Prada Robles; investigación, Daniel Fernando Higuera Boo, Mary Elizabeth Salazar-Villamizar y Diana Carolina Prada Robles; conservación de datos, Diana Carolina Prada Robles; redacción-redacción del borrador original, Daniel Fernando Higuera Boo, Jenniffer Andrea Romero, Kelly Joane Leon Torres, Mary Elizabeth Salazar-Villamizar y Diana Carolina Prada Robles; redacción-revisión y edición, Daniel Fernando Higuera Boo, Jenniffer Andrea Romero, Kelly Joane Leon Torres, Mary Elizabeth Salazar-Villamizar, Diana Carolina Prada Robles y Norma Cecilia Serrano Diaz; supervisión, Norma Cecilia Serrano Diaz. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito."

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se siguieron las disposiciones establecidas en la resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Este estudio, catalogado como de bajo riesgo, estuvo regido por los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos, tal como lo establece la Declaración de Helsinki, que determina que la investigación médica debe seguir normas éticas para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y proteger su salud y derechos individuales. Por ello, los participantes del estudio firmaron el consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el comité de ética en investigaciones de Higuera Escalante & Cía. SAS en acta CEI-HE 022-2022.

Consentimiento Informado: Para menores de edad, el consentimiento informado fue proporcionado por los padres o tutores legales. **Asentimiento del Menor:** Además del consentimiento de los padres, un menor de 17 años dió su asentimiento.

Los datos fueron almacenados en los servidores del laboratorio y solo los investigadores del proyecto tuvieron acceso a ellos.

Para todos los análisis, los datos fueron anonimizados mediante la asignación de un código alfanumérico. Esta anonimización se mantendrá para la publicación o divulgación de resultados, y en ningún caso se divulgarán datos personales, historias clínicas o datos sensibles de los pacientes

Daniel Fernando Higuera Boo pertenece a la junta directiva del laboratorio clínico Higuera Escalante & Cía. SAS en calidad de socio accionista. Los demás autores declaran no tener conflicto de interés.

Esta investigación no recibió financiación externa.

7. RESULTADOS

Se obtuvo información de los resultados del panel MyRisk® de 88 pacientes (**Figura 1**) durante el periodo evaluado. El 93,18% de los test se realizó en pacientes de género femenino y la edad promedio de los individuos fue de 51 años (DE 14).

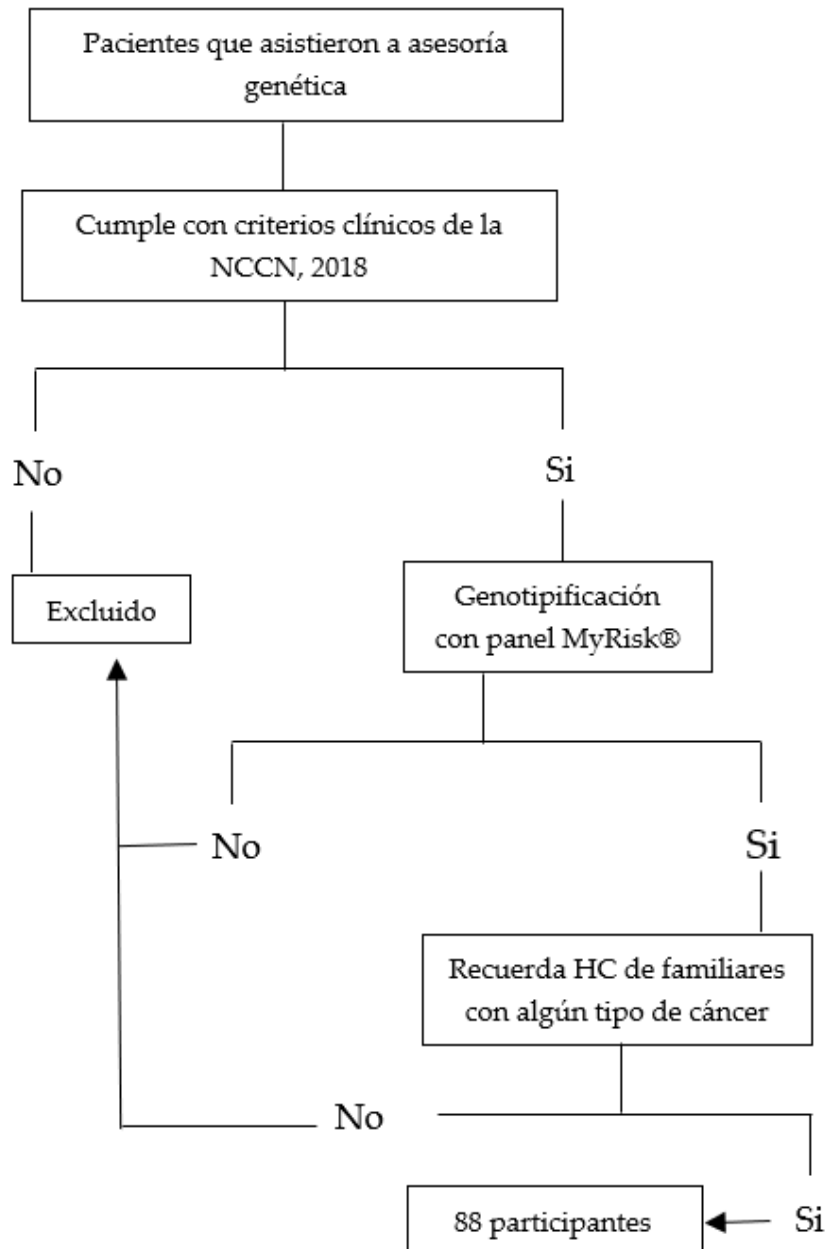


Figura 1. Diagrama de flujo de selección. HC: Historia clínica

7.1. Características sociodemográficas

En el presente estudio se incluyó a un total de 88 participantes, quienes fueron evaluados en diversos momentos a lo largo del periodo de investigación.

La edad promedio de los participantes en el momento del examen fue de 50 años, con un rango que abarca desde los 7 hasta los 84 años, lo que refleja una diversidad significativa en términos de edad. Actualmente, al momento de la recolección de los datos la edad promedio de los participantes es de 53 años, con edades que varían entre los 10 y los 88 años.

Todas las muestras recolectadas para este estudio fueron de sangre total, asegurando así la homogeneidad en el tipo de muestra utilizada para las pruebas genéticas.

Respecto a los resultados del test MyRisk, 43 participantes (48.9%) obtuvieron un resultado negativo, 14 participantes (15.9%) presentaron variantes de significado incierto (VUS), y 31 participantes (35.2%) resultaron positivos.

7.2 Frecuencia de variantes patogénicas

El 72,73% de los pacientes que realizaron el panel de genes tenían diagnóstico de cáncer de mama invasivo, mientras que un paciente masculino tenía diagnóstico de cáncer de mama masculino (1,14%), los demás tipos de cáncer se describen en la Figura 2. Sólo el 10,23% de los usuarios no tenían ningún diagnóstico previo de cáncer, sin embargo, se les ordenó el examen por sus antecedentes familiares de cáncer descritos en los criterios de inclusión.

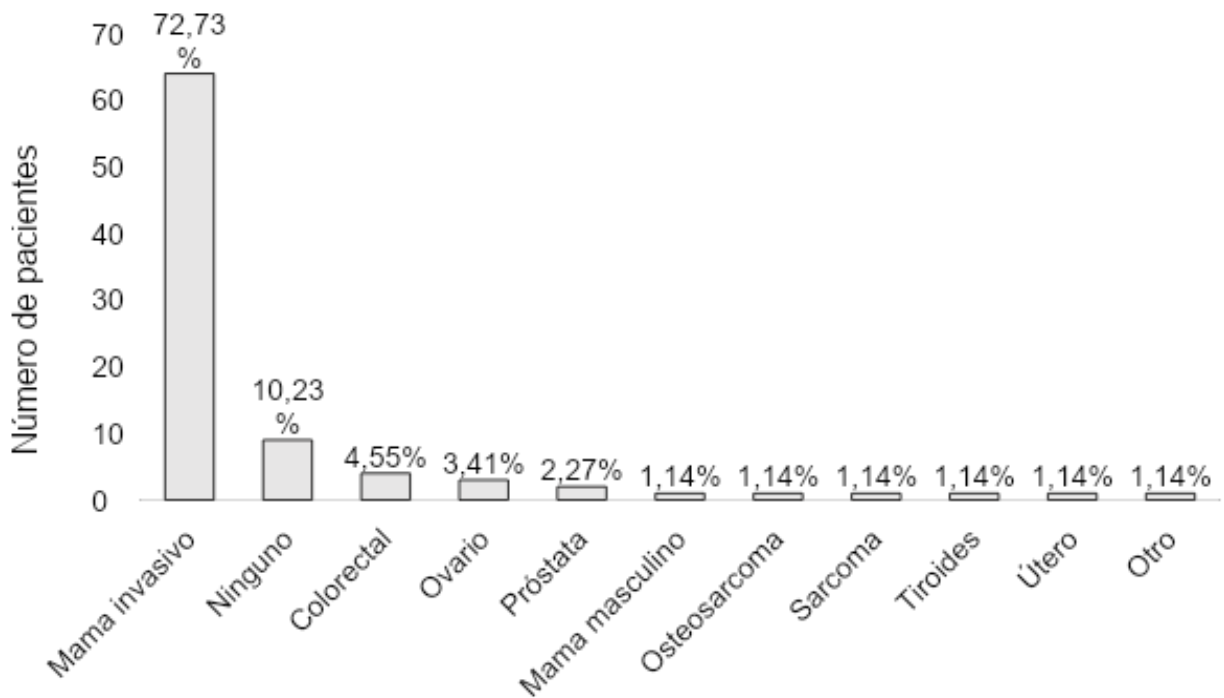


Figura 2. Distribución de pacientes según diagnóstico de cáncer previo.

La positividad general para el test, dentro del periodo evaluado fue de 17,04%. De los 88 pacientes iniciales, 79 pacientes tenían un diagnóstico previo de cáncer, de los cuales 14 (17,72%) obtuvieron un resultado positivo en la prueba genética MyRisk®. El 15,91% de los pacientes incluidos en el estudio tuvieron diagnóstico previo de cáncer y dieron un resultado positivo para alguna variante sugestiva de cáncer hereditario en los genes evaluados (**Figura 3**).

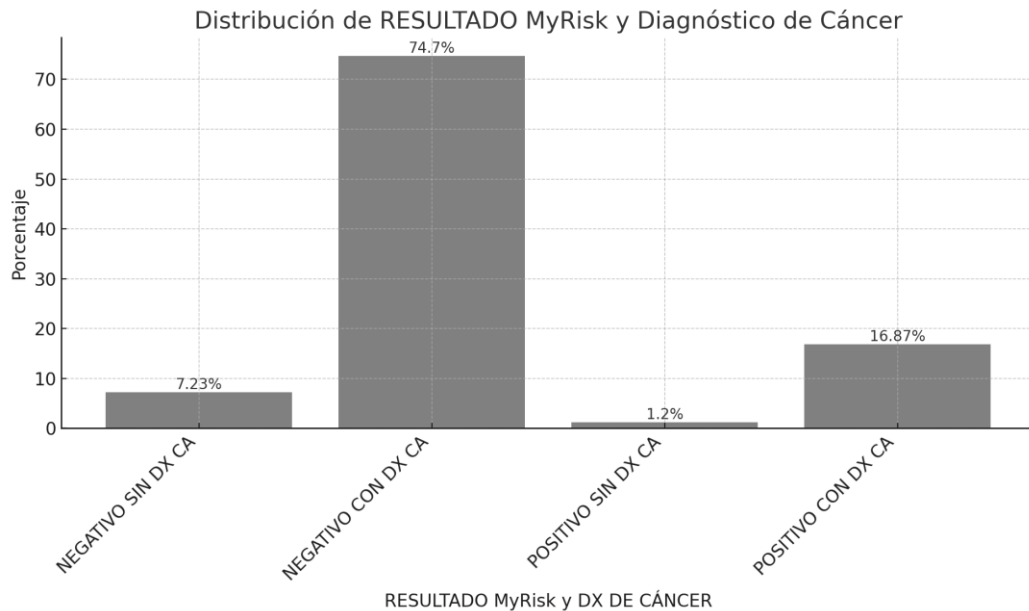


Figura 3. Distribución de pruebas según el resultado del test y la presencia o ausencia de diagnóstico previo de cáncer.

Del total de pacientes con resultado positivo para alguna variante con significado clínico ($n = 15$), el 46,67% tuvieron dicha variante en los genes *BCRA 1/2* (**Figura 4**). La variante más frecuente en el gen *BRCA1* fue c.5123C>A (p.Ala1708Glu), mientras que la que más se repitió en el gen *BRCA2* fue c.3860del (p.Asn1287Ilefs*6). En 8 de los 15 pacientes en los que se encontraron variantes en algún gen asociado al desarrollo de neoplasias malignas, se encontró además alguna variante de significado clínico incierto. En el 43,19% del total de los pacientes evaluados se encontraron variantes de significado clínico incierto, la distribución por gen de dichas variantes se encuentra en la **Figura 5**.

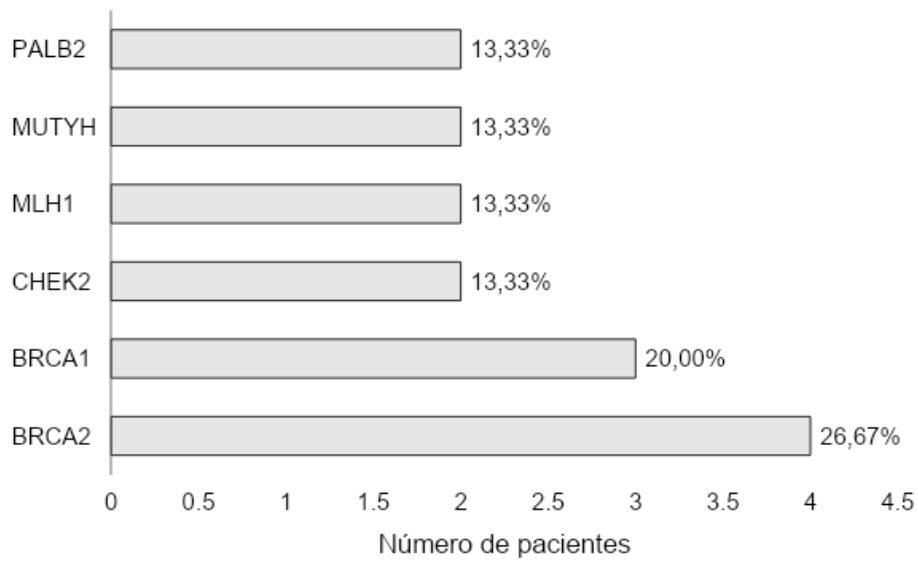


Figura 4. Frecuencia de variantes patogénicas de genes altamente asociados a neoplasias malignas encontrados en la población evaluada, con respecto al total de variantes patogénicas.

Tabla 3. Descripción de variantes patogénicas encontradas en el estudio

Gen	ADNc - Proteína	Impacto	Interpretación
<i>BRCA1</i>	c.5123C>A (p.Ala1708Glu) Heterocigota	Missense	ALTO RIESGO DE CÁNCER La paciente tiene síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC).
<i>BRCA1</i>	c.5123C>A (p.Ala1708Glu) Heterocigota	Missense	ALTO RIESGO DE CÁNCER La paciente tiene síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC).
<i>BRCA1</i>	c.5123C>A (p.Ala1708Glu) Heterocigota	Missense	ALTO RIESGO DE CÁNCER Esta paciente tiene síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC).
<i>BRCA1</i>	NM_007294.3; (aka: c.(4484+1_4485-1) _(5074+1_5075-1)del) Deleción de los exones 15-17 Heterocigota	Deleción	ALTO RIESGO DE CÁNCER Esta paciente tiene síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC).
<i>BRCA2</i>	c.3860del (p.Asn1287Ilefs*6) Heterocigota	Frameshift	ALTO RIESGO DE CÁNCER Esta paciente tiene síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC). Familiar Prostate Carcinoma
<i>BRCA2</i>	c.93G>A (p.Trp31*) Heterocigota	Nonsense	ALTO RIESGO DE CÁNCER Esta paciente tiene Síndrome Hereditario de Cáncer de Mama y Ovario (HBOC).

Gen	ADNc - Proteína	Impacto	Interpretación
<i>BRCA2</i>	c.3860del (p.Asn1287Ilefs*6) Heterocigota	Nonsense	ALTO RIESGO DE CÁNCER Esta paciente tiene síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC).
<i>BRCA2</i>	c.5851_5854del (p.Ser1951Trpfs*11) Heterocigota	Nonsense	ALTO RIESGO DE CÁNCER Esta paciente tiene síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC).
<i>CHEK2</i>	c.349A>G (p.Arg117Gly) Heterocigota	Missense	ALTO RIESGO DE CÁNCER Este paciente tiene un riesgo de padecer cáncer asociado al gen CHEK2
<i>CHEK2</i>	c.846+1G>A Heterocigota	Splicing	ALTO RIESGO DE CÁNCER Este paciente tiene riesgo de cáncer asociado a CHEK2.
<i>CHEK2</i>	c.22G>T (p.Glu8*) Heterocigota	Frameshift	ALTO RIESGO DE CÁNCER Este paciente tiene riesgo de cáncer asociado a CHEK2.
<i>MLH1</i>	c.2142G>A (p.Trp714*) Heterocigota	Nonsense	ALTO RIESGO DE CÁNCER Esta paciente tiene síndrome Lynch/Cáncer Colorrectal No Polipósico Hereditario (HNPCC).
<i>MLH1</i>	c.790+1G>A Heterocigota	Splicing	ALTO RIESGO DE CÁNCER Esta paciente tiene síndrome Lynch/cáncer colorrectal no polipósico hereditario (HNPCC).
<i>MUTYH</i>	c.1187G>A (p.Gly396Asp) Heterocigota	Missense	RIESGO ELEVADO: Colorrectal
<i>PALB2</i>	Dup exon 11: NM_024675.3; (aka: c.(3113+1_3114-1)_(3201+1_3202-1)dup) Heterocigota	Duplicación	ALTO RIESGO: Mama en mujeres RIESGO ELEVADO: Pancreático, Ovárico
<i>PALB2</i>	c.2288_2291del (p.Leu763*) Heterocigota	Nonsense	ALTO RIESGO DE CÁNCER Esta paciente tiene riesgo de cáncer asociado a PALB2.

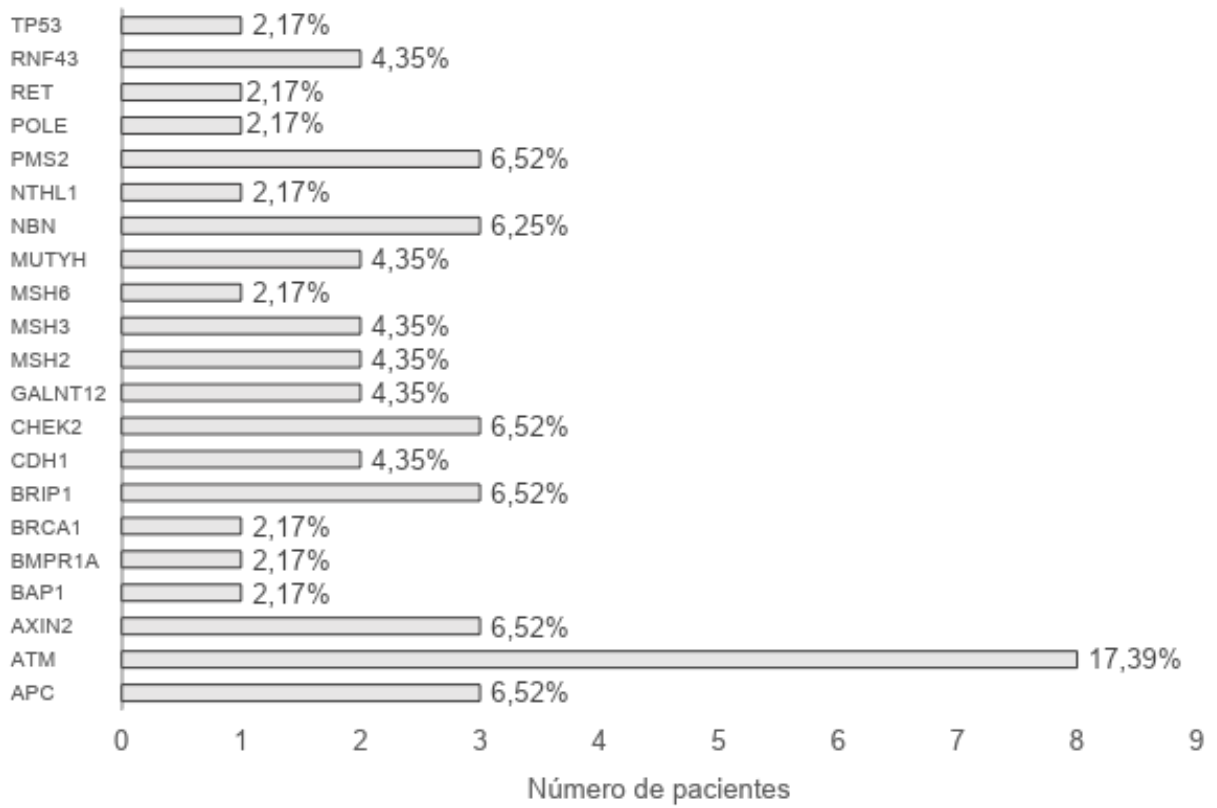


Figura 5. Frecuencia de variantes de genes de significado clínico incierto (VUS) encontrados en la población evaluada.

Tabla 4. Descripción de variantes de significado incierto encontradas en el estudio

Gen	ADNc - Proteína	Interpretación
<i>MSH2</i>	c.2684C>T (p.Pro895Leu) (aka P895L (2684C>T))	Significado Clínico Incierto
<i>GALNT12</i>	c. 907G>A (p.Asp303Asn)	Significado Clínico Incierto
<i>ATM</i>	c.1640C>T (p.Thr547Ile)	Significado Clínico Incierto
<i>MSH2</i>	c.386C>G (p.Ser129Cys)	Significado Clínico Incierto
<i>NBN</i>	c.671G>A (p.Gly224Glu)	Significado Clínico Incierto
<i>ATM</i>	c.4073G>T (p.Ser1358Ile)	Significado Clínico Incierto
<i>APC</i>	c.5981A>T (p.Asp1994Val)	Significado Clínico Incierto

Gen	ADNc - Proteína	Interpretación
<i>MSH6</i>	c.887T>G (p.Val296Gly)	Significado Clínico Incierto
<i>ATM</i>	c.2080C>A (p.Leu694Ile)	Significado Clínico Incierto
<i>BMPR1A</i>	c.59G>A (p.Arg20His)	Significado Clínico Incierto
<i>CDH1</i>	c.1710T>C (p.Asn570Asn)	Significado Clínico Incierto
<i>MUTYH</i>	c.551G>A (p.Arg184Gln)	Significado Clínico Incierto
<i>PMS2</i>	c.537+6G>A	Significado Clínico Incierto
<i>CHEK2</i>	c.436A>C (p.Ile146Leu)	Significado Clínico Incierto
<i>PMS2</i>	c.857A>G (p.Asp286Gly)	Significado Clínico Incierto
<i>CHEK2</i>	c.663C>G (p.Ile221Met)	Significado Clínico Incierto
<i>BRIP1</i>	c.2220G>T (p.Gln740His)	Significado Clínico Incierto
<i>MUTYH</i>	c.465G>T (p.Lys155Asn)	Significado Clínico Incierto
<i>BRCA1</i>	c.3683A>G (p.His1228Arg)	Significado Clínico Incierto
<i>ATM</i>	c.835A>G (p.Ile279Val)	Significado Clínico Incierto
<i>APC</i>	c.7550A>G (p.Tyr2517Cys)	Significado Clínico Incierto
<i>PMS2</i>	c.1501G>A (p.Val501Met)	Significado Clínico Incierto
<i>AXIN2</i>	c.1615G>A (p.Val539Met)	Significado Clínico Incierto
<i>MSH3</i>	c.2543+4del	Significado Clínico Incierto
<i>AXIN2</i>	c.2140C>T (p.Arg714Trp)	Significado Clínico Incierto
<i>NBN</i>	c.1222A>G (p.Lys408Glu)	Significado Clínico Incierto
<i>TP53</i>	c.869G>A (p.Arg290His)	Significado Clínico Incierto
<i>GALNT12</i>	c. 907G>A (p.Asp303Asn)	Significado Clínico Incierto

Gen	ADNc - Proteína	Interpretación
<i>APC</i>	c.1241G>A (p.Arg414His)	Significado Clínico Incierto
<i>ATM</i>	c.7502A>G (p.Asn2501Ser)	Significado Clínico Incierto
<i>BAP1</i>	c.1331C>T (p.Thr444Ile)	Significado Clínico Incierto
<i>APC</i>	c.-15C>G	Significado Clínico Incierto
<i>RNF43</i>	c.2276A>C (p.Tyr759Ser)	Significado Clínico Incierto

Se llevó a cabo la comparación para obtener una mejor comprensión de la relación entre los resultados y los tipos de cáncer con las variables de resultado del panel MyRisk® (negativo, positivo (patogénica) y variantes de significado incierto, VUS) asociados al tipo de cáncer están representados en la Figura 6. Para el grupo de panel Negativo 2 pacientes tenían diagnóstico de cáncer colorrectal, 29 pacientes con cáncer de mama invasivo, 1 paciente con cáncer de mama masculino. Para el grupo de panel positivo (variantes patogénicas) se encontraron 2 pacientes con cáncer colorrectal, 11 pacientes con cáncer de mama invasivo, 1 paciente con cáncer de próstata y del grupo de variantes de significado incierto 24 pacientes tenían diagnóstico de cáncer de mama invasivo, 2 de ovario, 1 de próstata y 1 paciente tenía Osteosarcoma.

Se realizó una prueba de chi-cuadrado para evaluar la asociación entre el tipo de cáncer y los resultados del panel MyRisk®, con un valor p de 0.693, esto sugiere que los resultados del panel MyRisk® no varían significativamente con el tipo de cáncer. La Figura 7 indica que los resultados del panel MyRisk® (negativo, positivo y VUS) son más comunes en pacientes femeninos. Esto puede reflejar la prevalencia de ciertos tipos de cáncer (como el cáncer de mama) en mujeres, que son los más frecuentemente asociados con variantes genéticas detectadas por el panel MyRisk®.

RESULTADO MyRisk vs. TIPO DE CÁNCER

RESULTADO MyRisk	COLORRECTAL	MAMA INVASIVO	MAMA MASCULINO	OSTEOSARCOMA	OTRO	OVARIO	PROSTATA	SARCOMA	TIROIDES	UTERO
NEGATIVO	2	29	1	1	1	0	1	0	1	1
POSITIVO	2	11	0	0	0	1	0	0	0	0
VUS	0	24	0	0	0	2	1	1	0	0

TIPO DE CÁNCER

Figura 6. Variables de resultado del panel MyRisk® negativo, positivo (patogénicas) y variantes de significado incierto (VUS) asociados al tipo de cáncer. Valores están representando individuos. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de resultados positivos o VUS con respecto al tipo de tumor presentado ($p= 0.693$).

RESULTADO MyRisk vs. SEXO

RESULTADO MyRisk	F	M
NEGATIVO	32	5
POSITIVO	14	0
VUS	27	1

SEXO

Figura 7. Variables de resultado del panel MyRisk® negativo, positivo y variante de significado incierto (VUS) asociados al género. Valores están representando individuos. No se encontraron diferencias significativas en el resultado del panel entre ambos sexos ($p= 0.188$).

Tabla de Contingencia: Antecedente Familiar vs Diagnóstico de Cáncer

Antecedente Familiar	Diagnóstico de Cáncer	
	NO	SI
NINGUNO	0	26
PRIMER GRADO	7	36
SEGUNDO GRADO	2	17

Figura 8. Tabla de contingencia muestra la distribución de casos según los antecedentes familiares de cáncer y el diagnóstico de cáncer. De los pacientes analizados, aquellos con antecedentes de primer grado presentan una mayor frecuencia de diagnóstico positivo de cáncer (36 casos), seguidos por aquellos con antecedentes de segundo grado (17 casos). El análisis de chi-cuadrado no reveló una asociación estadísticamente significativa entre las variables ($p = 0.096$), sugiriendo que los antecedentes familiares no están asociados de manera concluyente con el diagnóstico de cáncer en esta muestra.

El análisis de chi-cuadrado arrojó un estadístico χ^2 de 4.679 con un valor p de 0.096 y 2 grados de libertad. Este valor p , superior al umbral convencional de significancia ($\alpha = 0.05$), indica que no existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula de independencia. En otras palabras, los datos no proporcionan evidencia estadísticamente significativa para afirmar que la presencia de antecedentes familiares de cáncer esté asociada con un mayor riesgo de diagnóstico de cáncer en esta muestra.

Estos resultados sugieren que, aunque existe una tendencia observada en la distribución de casos, no es lo suficientemente fuerte para establecer una relación estadísticamente significativa en esta población. Es importante considerar que factores adicionales y una muestra más grande podrían ser necesarios para detectar una asociación si esta existe. Este tipo de análisis es crucial en la epidemiología para identificar posibles factores de riesgo y guiar futuras investigaciones en genética y prevención del cáncer.

8. DISCUSIÓN

La frecuencia de variantes patogénicas en línea germinal encontradas en pacientes atendidos en un laboratorio clínico del Nororiente Colombiano entre 2020 y 2022 utilizando el panel multigen MyRisk® reportada en este estudio fue mayor que la que se asume para el mundo (5 al 10%) [2] pero ligeramente menor (-4%) que la estimada para Colombia, que según el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en el 2022 es del 20,9% [3].

En cuanto a la distribución por sexo, la muestra está compuesta predominantemente por mujeres, con 82 participantes femeninas (93.2%), mientras que solo 6 participantes (6.8%) son hombres. Esta discrepancia en la proporción de géneros podría reflejar una mayor participación o prevalencia de la condición estudiada en mujeres, lo cual será objeto de análisis más detallado en subsecuentes fases del estudio.

Todas las muestras recolectadas para este estudio fueron de sangre total, asegurando así la homogeneidad en el tipo de muestra utilizada para las pruebas genéticas y análisis epidemiológicos. Esta consistencia es crucial para minimizar las variables confusas y garantizar la precisión de los resultados.

Además, 79 participantes (89.8%) tenían un diagnóstico confirmado de cáncer, mientras que 9 participantes (10.2%) no tenían diagnóstico de cáncer. La alta prevalencia de diagnósticos de cáncer entre los participantes destaca la pertinencia del estudio en el contexto de la investigación oncológica y la necesidad de desarrollar estrategias de prevención y tratamiento basadas en datos genéticos y epidemiológicos.

En resumen, los datos sociodemográficos y clínicos de los participantes proporcionan una base sólida para el análisis de las correlaciones entre factores genéticos y epidemiológicos y la incidencia de cáncer. La alta proporción de mujeres y la amplia distribución de edades son aspectos fundamentales que enriquecen la validez y la aplicabilidad de los hallazgos del estudio. Los resultados del test MyRisk y la prevalencia de cáncer en la muestra subrayan la relevancia de continuar investigando en este campo para mejorar las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento, con el fin de beneficiar a poblaciones similares en el futuro.

Los resultados de la prevalencia combinada de variantes patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en este trabajo es del 9.09%, comparable con la reportada para los pacientes atendidos en “Programa institucional para la identificación y manejo de familias con sospecha de cáncer hereditario” que fue del 12,3% [3]. Por el contrario, la frecuencia de variantes patogénicas en genes diferentes a *BRCA1/2* (*CHEK2*, *MLH1*, *MUTYH*, *PALB2*) en esta cohorte de pacientes es ligeramente mayor comparada con la reportada por el INC (8.6%) [3].

Esta información puede ser importante para la interpretación clínica y el asesoramiento genético, ya que sugiere que las diferencias en los resultados de MyRisk® no pueden atribuirse a variaciones en la edad de los pacientes al momento de realizar el examen.

Adicionalmente, se puede establecer una concordancia con los hallazgos del INC [3] entre las frecuencias absolutas de las variantes de *BRCA1/2* estableciendo un mayor número de variantes a *BRCA2* 4.54% que en *BRCA1* con 3.40% en comparación con el número total de pacientes en nuestros hallazgos; contra *BRCA2* con prevalencia de 7,0% y *BRCA1* del 5,3% [3].

Al igual que lo reportado por Sanabria, Muñoz y Vargas, en ninguno de los pacientes incluidos en este estudio se encontraron las variantes 185delAG y 5382insC en los genes *BCRA1* y *BCRA2* [6], sin embargo es de resaltar que en dos de los sujetos aquí analizados se encontró una de las variantes más frecuentemente encontrados en el gen *BRCA1* en población latinoamericana, la c.5123C>A (Tabla 3) [15], que además ha sido reportada en pacientes españoles [8].

Los análisis realizados no muestran diferencias significativas entre los grupos basados en el resultado de MyRisk® respecto a la presencia de cáncer, tipo de cáncer, sexo de los pacientes, o edad al momento del examen. Esto podría estar relacionado con el tamaño de la muestra en este estudio es relativamente pequeño (88 individuos). Un tamaño de muestra reducido disminuye el poder estadístico de las pruebas de hipótesis, lo que significa que es menos probable detectar una asociación significativa si es que existe una. También la población en el estudio puede ser heterogénea en términos de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, lo que puede diluir cualquier asociación potencial entre el resultado del panel MyRisk® y las variables evaluadas. Y por último la manera en que se definieron y clasificaron las variables podría afectar la detección de asociaciones, por ejemplo la clasificación de Antecedentes Familiares; donde los antecedentes familiares se clasifican simplemente como presentes o ausentes, sin considerar la cantidad, el tipo específico de cáncer o la edad de diagnóstico, lo que podría proporcionar más información.

La falta de asociación significativa entre el resultado del panel MyRisk® y las variables evaluadas puede deberse a una combinación de tamaño de muestra pequeño, heterogeneidad de la población, definición de variables, distribución de datos y la presencia de factores de confusión no controlados. Para obtener resultados más concluyentes, se recomendaría un estudio con una muestra más grande, un control más estricto de variables y factores de confusión, y una clasificación más detallada de los antecedentes familiares y otros factores de riesgo.

Una fracción considerable de las variantes identificadas en este trabajo (Tabla 4) en los genes asociados a síndromes de cáncer hereditarios son de significado incierto (VUS), sin embargo estas VUS no coinciden con las reportadas en pacientes de otras regiones del país, como por ejemplo las encontradas en un estudio realizado en población del pacífico colombiano en el 2019 [7, 15]

Las limitaciones del estudio incluyen la incapacidad de determinar si las variantes de significado clínico incierto desencadenan algún resultado patológico en esta población, esto cobrando mayor relevancia con el resultado de que en hasta el 43,19% se encontraron este tipo.

La reducida data que se obtuvo es atribuible a la poca cantidad de pacientes que se realizan estudios con paneles de tipo multigen, pues aunque este tipo de pruebas se pueden llevar a cabo en nuestro país, el elevado costo genera una barrera de acceso al examen y esta es un a limitante para su formulación

9. CONCLUSIÓN

El estudio molecular del cáncer hereditario es esencial para identificar variantes genéticas que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer, lo que permite un diagnóstico temprano y la implementación de medidas preventivas personalizadas, como la realización de imágenes secuenciales, en otros casos la cirugía profiláctica, entre otras. Este conocimiento guía decisiones terapéuticas más precisas y efectivas, facilitando el uso de terapias dirigidas y ajustando estrategias en caso de resistencia a tratamientos. Además, proporciona un valioso asesoramiento genético, permitiendo a las familias evaluar su propio riesgo y tomar decisiones informadas sobre planificación familiar. El análisis molecular también impulsa la investigación científica, descubriendo nuevas variantes y mecanismos biológicos subyacentes al cáncer, lo que puede conducir al desarrollo de nuevas terapias.

Para la población analizada la frecuencia de variantes en genes asociados a tumores hereditarios fue del 17,04%. A pesar del número limitado de pacientes, es importante destacar el uso de este tipo de paneles para evaluar tumores hereditarios en la práctica clínica.

En el ámbito de la salud pública, este enfoque preventivo y personalizado optimiza los recursos, reduciendo los costos asociados con el tratamiento de cáncer avanzado y mejorando la eficiencia de las intervenciones médicas. Finalmente, la identificación y manejo proactivo del riesgo genético mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes y sus familias, reduciendo la ansiedad y aumentando la esperanza de vida y la salud general.

En resumen, el estudio molecular del cáncer hereditario transforma la manera en que entendemos y abordamos esta enfermedad, brindando esperanza y mejor calidad de vida a quienes están en riesgo.

Declaración

Se declara el uso de inteligencia artificial en el análisis estadístico de este estudio de investigación para facilitar la revisión y validación de datos, y generar informes estadísticos detallados, lo que posteriormente se revisó de manera manual.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Cancer [Internet]. 2022 [citado 24 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Oosterwijk JC, Vries J de, Mourits MJ, Bock GH de. Genetic testing and familial implications in breast-ovarian cancer families. *Maturitas*. 1 de agosto de 2014;78[4]:252-7.
3. Salas MCS, Duran AMP, Rivera AL, Hurtado DG, Franco DMC, Ortiz MAQ, et al. Criterios para la identificación de síndromes de cáncer de mama hereditarios. Revisión de la literatura y recomendaciones para el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología*. 1 de febrero de 2023;27(Supl. 1):26-41.
4. Mitri ZI, Jackson M, Garby C, Song J, Giordano SH, Hortobágyi GN, et al. BRCAPRO 6.0 Model Validation in Male Patients Presenting for BRCA Testing. *The Oncologist*. 1 de junio de 2015;20[6]:593-7.
5. Benito-Aracil L, Yagüe-Muñoz C, Iglesias-Casals S, Salinas-Masdeu M, Teulé-Vega À, Lázaro-García C, et al. Capacidad predictiva del modelo BCRAPro frente al profesional de enfermería en la selección de candidatos a estudio genético de cáncer de mama u ovario hereditario. *Enfermería Clínica*. 1 de noviembre de 2010;20[6]:335-40.
6. Sanabria MC, Muñoz G, Vargas CI. [Mutations in the BRCA1 gene (185delAG and 5382insC) are not present in any of the 30 breast cancer patients analyzed from eastern Colombia]. *Biomedica*. marzo de 2009;29[1]:61-72.
7. Cifuentes-C L, Rivera-Herrera AL, Barreto G. BRCA1 and BRCA2 mutations in a sample of breast and ovarian cancer families from the Colombian pacific. *Colomb Med (Cali)*. 50[3]:163-75.
8. Manzanares Campillo M del C, Muñoz Atienza V, Sánchez Tapia EM, Martín Fernández J. Portadoras de mutaciones en BRCA1 y 2 en familias de alto riesgo del área de Ciudad Real (España): prevalencia mutacional y características clíni-copatológicas del cáncer de mama y ovario. *Rev Senol Patol Mamar*. 1 de abril de 2018;31[2]:59-66.
9. 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*. 19 de agosto de 2021;7[1]:107.

10. National Comprehensive Cancer Network. (n.d.). NCCN Guidelines by Category. Retrieved July 24, 2024, Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/category_2
11. John EM, Phipps AI, Davis A, Koo J. Migration history, acculturation, and breast cancer risk in Hispanic women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* diciembre de 2005;14[12]:2905-13.
12. Gálvez M. ¿Se puede heredar el cáncer? Nuevo test disponible en Colombia permite saberlo [Internet]. Gencell. 2021 [citado 12 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://gencellpharma.com/nuevo-test-de-cancer-disponible-en-colombia/>
13. Berry DA, Iversen ES, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol.* 1 de junio de 2002;20[11]:2701-12
14. Popejoy AB, Fullerton SM. Genomics is failing on diversity. *Nature.* octubre de 2016;538(7624):161-4.
15. Vargas Castellanos E, Torres López DM, Villegas V. Identificación del perfil mutacional en los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes con cancer de mama y de ovario familiar en población Afrocolombiana [Internet]. Pontificia Universidad Javeriana; 2021 [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/55729>
16. Fan X, Wynn J, Shang N, Liu C, Fedotov A, Hallquist MLG, Buchanan AH, Williams MS, Smith ME, Hoell C, Rasmussen-Torvik LJ, Peterson JF, Wiesner GL, Murad AM, Jarvik GP, Gordon AS, Rosenthal EA, Stanaway IB, Crosslin DR, Larson EB, Leppig KA, Henrikson NB, Williams JL, Li R, Hebring S, Weng C, Shen Y, Crew KD, Chung WK. Penetrance of Breast Cancer Susceptibility Genes From the eMERGE III Network. *JNCI Cancer Spectr.* 2021 May 8;5(4):pkab044.
17. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 Sep 4 [Updated 2023 Sep 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
18. Mai PL, Malkin D, Garber JE, Schiffman JD, Weitzel JN, Strong LC, Wyss O, Locke L, Means V, Achatz MI, Hainaut P, Frebourg T, Evans DG, Bleiker E, Patenaude A, Schneider K, Wilfod B, Peters JA, Hwang PM, Ford J, Tabori U, Ognjanovic S, Dennis PA, Wentzensen IM, Greene MH, Fraumeni JF Jr, Savage SA. Li-Fraumeni syndrome:

report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. *Cancer Genet.* 2012;205:479–87.