

## ESTUDIO GENÉTICO DE RIESGO DE CÁNCER HEREDITARIO: COLOR TEST

COLOR TEST es un test que permite valorar el riesgo genético de padecer los cánceres hereditarios más frecuentes, entre los que se incluyen mama, ovario, útero, melanoma, colorrectal, estómago, próstata y páncreas.

### RESULTADOS

**En la muestra analizada se ha detectado una mutación patológica en el gen *BRCA1*.**

Esto significa que el riesgo de la paciente de desarrollar cáncer de mama y de ovario es mayor que el riesgo medio de la población femenina americana. El riesgo de padecer cáncer de páncreas también está incrementado por esta mutación.

Este resultado NO significa que la paciente tenga un diagnóstico de cáncer o que seguro que desarrollará cáncer durante su vida. Su riesgo real puede ser diferente según otros factores genéticos y no genéticos.

Una mutación patológica (también llamada mutación) es una variante en la secuencia del ADN de un gen, que afecta a su capacidad para funcionar correctamente.

#### VARIANTES ENCONTRADAS:

GEN	VARIANTE	CLASIFICACIÓN
<i>BRCA1</i>	c.3756_3759delGTCT (p.Ser1253Argfs*10) Nombre alternativo: chr17.GRCh37:g.41243794_41243797delGACA, 3875del4, 3874del4 Transcrito: ENST00000357654 Presente en heterocigosis	Patológica

La variante es una mutación fundadora establecida en una población con la enfermedad. Estudios funcionales *in vitro* e *in vivo* apoyan un efecto deletéreo de la variante en el gen o producto génico. La variante muestra una buena asociación con la enfermedad en estudios de casos y controles de tamaño adecuado. La prevalencia de la variante en individuos afectados está aumentada en comparación con la prevalencia en controles. Importantes bases de datos apoyan la clasificación de esta variante como patológica.

Se ha identificado una Variante de Significado Incierto (abreviado VUS en inglés). Una VUS es un cambio genético cuyo impacto en el riesgo de cáncer hereditario todavía no es conocido. Se trata de un hallazgo habitual y no varía las pautas de detección. A día de hoy, la mayoría de VUS se han clasificado como no patológicas (benignas). Si posteriormente fuera clasificada de modo distinto, nos pondríamos en contacto con usted.

GEN	VARIANTE	CLASIFICACIÓN	INTERPRETACIÓN
<i>MSH6</i>	c.3104G>T (p.Arg1035Leu) Nombre alternativo: chr2.GRCh37:g.48028226G>T Transcrito: ENST00000234420 Presente en heterocigosis	Variante de Significado Incierto	Esta variante no se ha encontrado o está presente en pocos individuos en las bases de datos poblaciones.

Adicionalmente, se han analizado los genes que se describen a continuación y no se han identificado variantes genéticas patológicas o probablemente patológicas asociadas con un riesgo elevado de cáncer de mama, colorrectal, melanoma, ovárico, pancreático, de próstata, estomacal o uterino:

*APC, ATM, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4\*, CDKN2A (p14ARF), CDKN2A (p16INK4a), CHEK2, EPCAM\*, GREM1\*, MITF\*, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2\*\*, POLD1\*, POLE\*, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53*

\*Solo se analizan las posiciones que tienen un impacto conocido en riesgo de cáncer: *CDK4*: chr12:g.58145429-58145431 (codón 24); *EPCAM*: grandes deleciones y duplicaciones incluyendo el extremo 3' del gen; *GREM1*: duplicaciones en la región reguladora *upstream* del gen; *MITF*: chr3:g.70014091 (incluyendo c.952>A); *POLD1*: chr19:g.50909713 (incluyendo c.1433G>A); *POLE*: chr12:g.133250250 (incluyendo c.127C>G).

\*\*PMS2: Exones 12-15 no analizados

A continuación, se adjunta información relativa al test realizado.

13 de diciembre de 2019

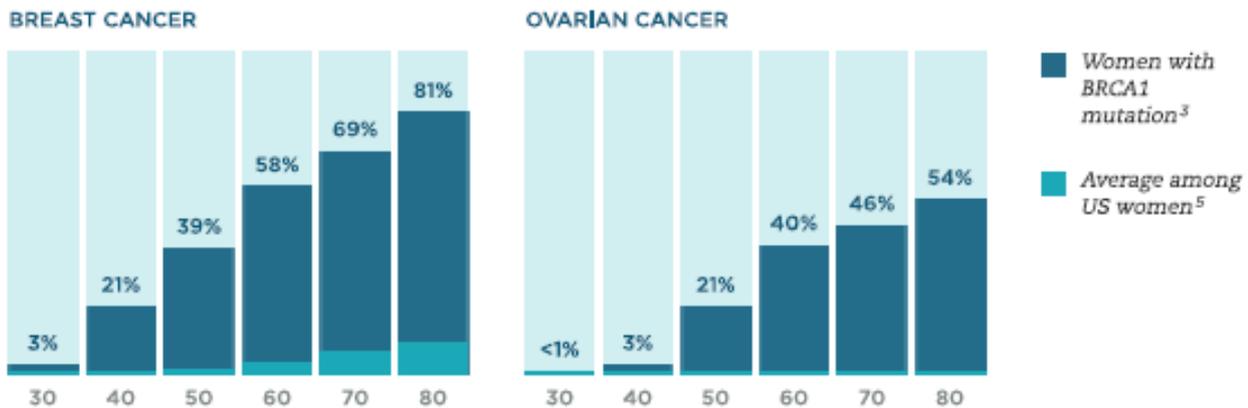


**Dr. D. Jesús Calderón**

## RIESGO E INFORMACIÓN FAMILIAR

### Riesgo medio por edad en mujeres norteamericanas

En la figura se muestra el riesgo medio entre mujeres americanas a desarrollar cánceres específicos según edad. Basado en su historia personal de cáncer de mama, el riesgo medio estimado para cáncer de mama y ovario es diferente.



Además de aumentar el riesgo en mujeres de padecer cáncer de mama o de ovario, esta mutación del gen *BRCA1* es conocida por incrementar el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas.

CANCER	RISK BY AGE 80 WITH <i>BRCA1</i> MUTATION	AVG. US WOMAN <sup>5</sup>
Pancreatic <sup>6</sup>	Elevated (3-5%)	<1%

*Elevated: Risk is increased, but further research may clarify the exact risk figure.*

### SOBRE EL GEN *BRCA1*

El gen *BRCA1* es un gen supresor de tumores. Los genes supresores de tumores controlan la división celular, reparan errores en el ADN y controlan la apoptosis o muerte celular programada. Cuando estos genes no funcionan adecuadamente, las células pueden crecer fuera de control, lo cual lleva al cáncer. El papel principal de *BRCA1* es reparar el ADN dañado antes de que la célula se divida. *BRCA1* trabaja con otros genes, incluyendo *BARD1*, *PALB2* y *BRCA2*, en reconocer errores en el ADN.

#### ¿Cómo afecta una mutación en el gen *BRCA1*?

Como la mayoría de los genes, cada persona tiene 2 copias del gen *BRCA1*, una heredada de cada progenitor. Una única mutación en una de las dos copias del gen *BRCA1* incrementa el riesgo de cáncer mama, ovario, próstata y páncreas.

## FAMILIA

Considere compartir los resultados con sus familiares ya que:

- Esta mutación ha sido probablemente heredada de su padre o de su madre. Esto significaría que uno de sus progenitores tiene la misma mutación, y que sus familiares por esa rama de la familia pueden también tener la mutación. La transmisión de la mutación se produce con igual frecuencia si es de origen paterno como materno.
- Cada uno de sus hijos/as tiene un 50% de probabilidad de haber heredado la mutación, al igual que sus hermanos/as. Tenga en cuenta que no se recomienda hacer el estudio en niños ya que saberlo no tiene impacto en la salud o afecta al cuidado médico en la niñez.
- Si el test genético indica que un pariente no tiene la mutación (test negativo), los hijos/as de este no tienen riesgo de heredar esta mutación.

## ¿Cómo afecta el gen *BRCA1* a los hombres?

Si un hombre tiene una mutación en el gen *BRCA1*, su probabilidad de desarrollar cáncer de mama, pancreático y de próstata es mayor que la de la media de hombres americanos. Esto no significa que tenga un diagnóstico de cáncer o que él definitivamente desarrollará cáncer a lo largo de su vida.

CANCER	RISK BY AGE 80 WITH <i>BRCA1</i> MUTATION	AVG. US MAN <sup>5</sup>
Male breast <sup>4,7</sup>	1.8%	<0.1%
Pancreatic <sup>6</sup>	Elevated (3-6%)	1.1%
Prostate <sup>7,8</sup>	Elevated	12%

*Elevated: Risk is increased, but further research may clarify the exact risk figure.*

## CONOZCA SUS DIRECTRICES DE DETECCIÓN

A continuación, le mostramos un resumen de las directrices de detección de la NCCN (Directrices de Práctica Médica de Oncología) establecidas por expertos de la Red Nacional de Cáncer General (NCCN) y la Sociedad Americana Contra el Cáncer. Estas directrices son para mujeres con la mutación del gen *BRCA1*. Su médico puede usar estas directrices para ayudar a crear un plan de detección personalizado.

### CÁNCER DE MAMA

- **Empezando a los 18 años:** vigilancia de las mamas. Las mujeres deberían de estar familiarizadas con sus pechos e informar rápidamente a su médico de si hay algún cambio. Realizar auto-exámenes de los pechos puede ayudar a aumentar esta vigilancia, especialmente cuando se revisan al final del ciclo menstrual.
- **A partir de los 25 años:** revisión de pechos por su médico cada 6-12 meses

- **Edad entre 25-29 o individualizado basado en su historia familiar:** Resonancia magnética (MRI) del pecho con contraste (preferentemente) cada año o mamografía si la MRI no está disponible.
- **Edad entre 30-75:** Mamografía y MRI del pecho con contraste cada año. Su médico puede alternar entre estas 2 técnicas cada 6 meses.
- **Edad entre 35-40, o cuando ya no vaya a tener más hijos:** NCCN recomienda un riesgo reducido de salpingo-ooforectomía (eliminación quirúrgica de los ovarios y trompas de Falopio) para disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de mama o de ovario.
- **A partir de los 75 años:** Su médico valorará un plan individualizado para usted
  - Su médico puede considerar la opción de realizar una mastectomía bilateral (eliminación quirúrgica de los dos pechos).
  - Su médico puede considerar el uso de medicamentos que pueden reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama o de ovario.
  - Mientras, puede ser de ayuda, realizar una prueba con ultrasonidos transvaginal y análisis de sangre, midiendo la proteína CA-125. No se ha demostrado la eficacia de estas técnicas para detectar cáncer de ovario temprano.
  - A día de hoy, no hay pautas de evaluación para el cáncer de páncreas para portadores de la mutación *BRCA1*. Por favor, comuníquelo a su médico cualquier historial familiar de cáncer de páncreas.

## CÁNCER DE PÁNCREAS

- A día de hoy, no hay pautas de evaluación para el cáncer de páncreas para portadores de mutaciones en el gen *BRCA1*. Por favor, comuníquelo a su médico cualquier historial familiar de cáncer de estómago.

## CÁNCER COLORRECTAL

- **Entre 50-75 años:**
  - Colonoscopia cada 10 años, o
  - Pruebas basadas en heces (alta sensibilidad, prueba del guayaco o basadas en inmunoquímica) cada año, o
  - Pruebas de ADN en heces cada 3 años, o
  - Sigmoidoscopia flexible cada 5 años que puede incluir el test del guayaco o pruebas inmunoquímicas cada 3 años, o
  - CT colonoscopia cada 5 años

Estas recomendaciones pueden cambiar si usted tiene pólipos, cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal, o historia familiar de cáncer colorrectal.

## MELANOMA

- Para reducir la probabilidad de desarrollar cáncer de piel como el melanoma, la Sociedad Americana Contra el Cáncer recomienda limitar la exposición a rayos ultravioleta (UV) evitando una exposición solar excesiva, llevando gorro, gafas de sol y ropa protectora larga, aplicándose crema con SPF de 30 o superior y evitar camas de bronceado y lámparas solares.
- Debe informar a su dermatólogo de cualquier lunar nuevo, inusual o que cambie de aspecto.

## CÁNCER DE ESTÓMAGO

- A día de hoy, no hay pautas de evaluación para el cáncer de estómago. Por favor, comuníquese a su médico cualquier historial familiar de cáncer de estómago.

## CÁNCER DE ÚTERO

- **Durante la menopausia:** todas las mujeres deberían de ser informadas sobre los riesgos y síntomas de cáncer endometrial (también llamado cáncer de útero). Las mujeres deberían comunicar a su médico cualquier manchado o sangrado vaginal.
- Algunas mujeres, por su historial, pueden necesitar una biopsia uterina anual. Hable con su médico sobre su historial.

## RECOMENDACIONES GENERALES PARA TODOS LOS INDIVIDUOS

- Evite cualquier forma de tabaco.
- Alcance y mantenga un peso saludable.
- Muévase, realice actividad física de manera regular.
- Coma sano, tome mucha fruta y verdura.
- Limite el consumo de alcohol.
- Proteja su piel.
- Conozca su propio historial y el de su familia, y sus riesgos.
- Realice reconocimientos médicos y pruebas de detección de cáncer. Un seguimiento médico debe incluir asesoramiento sobre salud y, dependiendo de la edad y género de la persona, exámenes para el cáncer de tiroides, cavidad oral, de piel, nódulos linfáticos, testículos, y ovarios, así como otras enfermedades además de cáncer.

## PREGUNTAS FRECUENTES

### ¿Qué significa un resultado positivo?

Un resultado positivo significa que se ha detectado una mutación o cambio genético en un gen específico que incrementa la probabilidad de desarrollar ciertos tipos de cáncer a lo largo de la vida. Sus resultados personales contienen información del riesgo más detallada específica de la mutación identificada en sus genes. Este resultado no significa que usted tenga cáncer o que lo vaya a desarrollar definitivamente durante su vida.

### ¿Quién verá los resultados de mi análisis?

Sus resultados están disponibles para usted y el médico que solicitó el análisis, así como cualquier otro médico que usted haya designado. Sus resultados no serán enviados por *Color* a su compañía de seguros, empresa/empleador, u otro médico sin su petición explícita.

### ¿Qué es un Variante de Significado Incierto (VUS)?

Una VUS es un cambio genético que necesita de más investigación para determinar si está asociada con un mayor riesgo de desarrollar cáncer. Hasta la fecha, la mayoría que se han encontrado con inocuas (9,10,11), pero el proceso de clasificación puede llevar años. Cada nueva variante genética descubierta se investiga y se clasifica por equipo de expertos. Nos pondremos en contacto con usted si se clasifica más adelante. Una VUS no debería ser empleada para tomar decisiones médicas.

### ¿Debería compartir los resultados con mi médico?

*Color* le recomienda que comparta los resultados con su médico. Informar de los resultados permitirá a su médico guiarle de modo adecuado y poder hablar de opciones personalizadas para la prevención y detección de cáncer.

### ¿Si no hay nadie en mi familia que haya padecido cáncer, tengo de todos modos un riesgo incrementado?

Sí. Este resultado significa que su probabilidad de desarrollar ciertos tipos de cánceres a lo largo de su vida, es más alta que la media de una persona de su edad, independientemente de su historia familiar. Le animamos a hablar con su médico y acordar una cita con un asesor genético.

### ¿Estos resultados significan que tengo que realizarme una cirugía?

Usted y su médico deberían discutir las opciones para individuos con una mutación del gen *BRCA1*. La cirugía puede ser una opción para intentar reducir el riesgo de desarrollar ciertos cánceres. Sin embargo, su edad y otros factores influyen en la estrategia de reducción de riesgo que puede ser mejor para usted en este momento. Medidas de detección y medicamentos que reducen el riesgo además de la cirugía también están disponibles. Si usted tiene dudas, hable con su médico.

### ¿Cómo puedo reducir mi riesgo de desarrollar cáncer?

Usted y su médico pueden usar la información aquí contenida un plan de cribado y prevención personalizado. Siguiendo su plan, usted puede reducir su probabilidad de tener cáncer o puede aumentar la probabilidad de

que cualquier cáncer detectado pueda ser diagnosticado de un modo temprano, facilitando el tratamiento. Para información más detallada sobre las opciones de cribado y prevención que su médico puede proponerle, vaya a la sección “Directrices de detección”. Por favor, tenga en cuenta que no existe una opción errónea o correcta cuando se decide un plan a seguir para reducir su riesgo de desarrollar cáncer. Esto es una elección muy personal.

## IMPLICACIONES FAMILIARES

### ¿Cómo apareció en mí esta mutación?

Ambos, hombres y mujeres, pueden tener y traspasar mutaciones en el gen *BRCA1*. Usted puede haber heredado la mutación tanto de su madre como de su padre. Basándose solo en este estudio genético, no se puede determinar cómo heredó esta mutación. Existen casos poco frecuentes de mutaciones originadas *de novo*, es decir, que apareciera en usted y no estuviera presente en su madre o su padre. Sin embargo, la gran mayoría de mutaciones en el gen *BRCA1* se heredan de generación en generación. Por favor, tenga en cuenta, que los progenitores no eligen traspasar una mutación específica de un gen a sus hijos. Su riesgo de desarrollar cáncer no depende de si heredó la mutación por vía materna o paterna.

### ¿Debería hablar con mis familiares sobre mis resultados?

Le invitamos a compartir sus resultados con sus familiares. Es normal sentir ansiedad sobre este tema. Conocer esta información puede ayudar a sus familiares a entender su propio riesgo de desarrollar cáncer en el futuro, lo cual podría ayudar a prevenir el cáncer o a tratarlo de modo más temprano. Sin embargo, tenga en cuenta que no todo el mundo quiere conocer su riesgo genético relacionado con cáncer y el análisis genético es una decisión personal.

### ¿Quién debería ser analizado en mi familia?

Las mutaciones en el gen *BRCA1* son heredadas de una forma dominante. Esto significa que cada uno de sus hermanos e hijos tiene un 50% de probabilidad de haber heredado la misma mutación. Esta mutación fue probablemente heredada de unos de sus progenitores. Si ellos deciden hacerse el estudio genético, esto ayudaría a determinar qué parte de la familia (materna o paterna) tiene riesgo de haber heredado la misma mutación. Se recomienda que un individuo se realice un estudio genético a una edad en la que el resultado sirva para orientar sus cuidados médicos. Por ello, para esta mutación, no se recomienda realizar el estudio a menores de edad. Un asesor genético le informará con más detalle sobre las recomendaciones para los distintos miembros de su familia.

### Ya he tenido cáncer. ¿Puedo desarrollarlo otra vez?

Todos los individuos que han sido diagnosticados de cáncer tienen posibilidades de desarrollar un nuevo cáncer primario o recaída del tumor original en el futuro. Este resultado positivo puede variar el resultado de desarrollar un nuevo cáncer o una recaída. Hable con su médico para saber más sobre su posibilidad de desarrollar un cáncer en el futuro.

## METODOLOGÍA Y LIMITACIONES DEL ANÁLISIS

### Metodología

El análisis de *Color* está diseñado para evaluar mutaciones clínicamente relevantes en 30 genes asociados con riesgo de cáncer hereditario. Se extrae ADN genómico de una muestra de saliva utilizando métodos normalizados. Las librerías de secuenciación NGS (*Next Generation Sequencing*) compatibles con la plataforma Illumina NextSeq 500 son generadas y enriquecidas en los 30 genes a través de un kit de captura Agilent SureSelect diseñado específicamente. Tras el alineamiento con el genoma de referencia GRCh37.p12 (hg19), se eliminan las lecturas duplicadas y las de baja calidad y se detectan las variantes con el programa bioinformático Haplotypecaller (GATK). Este análisis detecta sustituciones de un único nucleótido, pequeñas deleciones e inserciones, variaciones en el número de copia, e inversiones localizadas en las secuencias codificantes del ADN, próximas a las regiones flanqueantes (+/- 20bp) y regiones de splicing conocidas en los genes incluidos en el panel de *Color*. El análisis de *Color* tiene un 100% de cobertura en todas las regiones dentro de nuestro rango de informe >20X. Nuestra cobertura media en las muestras es >250X (puede llegar a sobrepasar 1000X) y nuestro criterio mínimo aceptable en cuanto a profundidad es: >99% a >50X y 100% a 20X. Cualquier excepción a estos criterios está nombrada en la sección de Limitaciones.

Las variantes se clasifican de acuerdo con los estándares y guías para la interpretación de variantes de secuencia de la *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG). Las categorías en las que se clasifican las variantes incluyen: patológica, probablemente patológica, variante de significado incierto (VUS), probablemente benigna y benigna. Todas las variantes son evaluadas por un genetista o patólogo certificado. Aquellas identificadas como benignas o probablemente benignas no se informan. La presencia de una variante de significado incierto (VUS) siempre se notifica, y los detalles de esta están disponibles bajo solicitud. Todas las VUS y las variantes probablemente patológicas se revisan cada dos años por si hubiera actualizaciones en las publicaciones científicas. Como parte del servicio de *Color*, nos pondremos en contacto con usted y/o con el proveedor de su análisis *Color* si hubiera cualquier cambio en la clasificación de las variantes.

Todas las variantes comunicadas se confirman empleando una tecnología alternativa. Para las VUS, se emplea un modelo de regresión logística para identificar variantes que han sido calificadas con una elevada confianza, y de este modo pueden ser informadas con seguridad antes de ser confirmadas. En el caso improbable de que una VUS que haya sido comunicada no se confirme, el informe será modificado y nos pondremos en contacto con usted y/o con el proveedor de su análisis *Color*.

Este análisis y su diseño ha sido desarrollado por *Color Genomics*, un laboratorio clínico acreditado por el *College of American Pathologists* (CAP) y ha sido certificado por la normativa *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) para llevar a cabo pruebas clínicas de alta complejidad (CAP #8975161- CLIA #05D2081492). Este análisis ha recibido la marca de homologación CE en cumplimiento con la legislación europea. Este análisis no ha sido aprobado o autorizado por la *United States Food and Drug Administration* (FDA). La FDA no exige que este análisis se someta a una revisión y aprobación antes de ser introducido en el mercado. Esta prueba se realiza con fines clínicos. No debe de interpretarse como un análisis experimental o de investigación.

## Genes

*APC, ATM, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4\*, CDKN2A (p14ARF), CDKN2A (p16INK4a), CHEK2, EPCAM\*, GREM1\*, MITF\*, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALAB2, PMS2\*\*, POLD1\*, POLE\*, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53*

\*En estos genes se han analizado regiones específicas (ver Limitaciones)

## Limitaciones

Este análisis tiene como finalidad detectar todas las variantes clínicamente relevantes dentro de los genes analizados (descritos anteriormente). En la mayoría de estos genes se buscan variantes en todos los exones codificantes (+/- 20bp en las regiones flanqueantes). Los exones 12-15 del gen *PMS2* y regiones homopolímeras fuera de las regiones codificantes, no pueden ser evaluadas de manera fiable con los protocolos de enriquecimiento estándar. Para los genes *CDK4*, *MITF*, *POLD1* y *POLE*, el riesgo elevado de cáncer está asociado con distintas regiones genómicas funcionales. No se incluyen en el análisis las secuencias codificantes completas de estos genes, sino las siguientes regiones: *CDK4* - chr12:g.58145429-58145431 (codón 24), *MITF* - chr3:g.70014091 (incluyendo c.952>A), *POLD1* - chr19:g.50909713 (incluyendo c.1433G>A) y *POLE* - chr12:g.133250250 (incluyendo c.127C>G). En el gen *EPCAM* solo se informan grandes deleciones y duplicaciones incluyendo el extremo 3'. Estas son las únicas variantes conocidas que silencian el gen *MSH2* y por lo tanto aumentan el riesgo de un cáncer asociado. En *GREM1* solo se analizan duplicaciones en la región reguladora *upstream* del gen.

Este análisis no está diseñado para detectar aneuploidías cromosómicas o reordenamientos genéticos complejos tales como translocaciones y grandes inserciones. Tampoco detecta de forma fiable mosaicismo. La sensibilidad para detectar deleciones, inserciones e inversiones entre aproximadamente 40-250bp, podría verse reducida.

*Color* únicamente informa de los hallazgos encontrados en los genes que están en el panel. Es importante entender que puede haber variantes en esos genes que la tecnología actual no sea capaz de detectar.

Adicionalmente, puede haber genes asociados con riesgo de cáncer hereditario cuya asociación clínica todavía no se ha establecido de forma definitiva. El test puede no detectar todas las variantes asociadas con riesgo de cáncer hereditario. Por otro lado, en el caso improbable de que se detecte una variante asociada con una enfermedad o trastorno diferente al cáncer, esta información será incluida en el informe.

La mayoría de los cánceres se cree que son causados por el ambiente y otros factores. Consecuentemente, un estudio en el que no se detecten mutaciones patológicas o probablemente patológicas no elimina el riesgo de cáncer hereditario individual y no garantiza la aparición de cáncer presente o futura. Adicionalmente, las causas de cáncer son multifactoriales y pueden verse influidas por mutaciones heredadas y también adquiridas, por la edad, el ambiente y el estilo de vida. El riesgo de cáncer individual depende de cada uno de estos factores, así como del historial familiar de enfermedad. En casos excepcionales, como por ejemplo neoplasia hemolinfoide circulatoria, trasplante alogénico de médula ósea, o transfusión de sangre reciente (7 días antes del análisis),

los resultados del análisis del ADN de la línea germinal pueden complicarse por mutaciones somáticas y/o del donante. La calidad del ADN puede estar afectada si el paciente ha recibido quimioterapia en los últimos 120 días.

### Renuncia de responsabilidad

Color implementa varios sistemas de control para evitar errores técnicos, como códigos de barras en 2 dimensiones y lectura de código de barras en varios pasos durante el proceso de secuenciación. Color Genomics no es responsable por errores cometidos durante la recogida de muestras, transporte, y activación u otros errores cometidos antes de la recepción en nuestro laboratorio. Debido a la complejidad del análisis genético, pueden ocurrir errores de diagnóstico, aunque muy infrecuentes, debidos a una confusión de muestras, contaminación de ADN, u otros errores de operación en el laboratorio. Adicionalmente, una calidad del ADN pobre y otras características intrínsecas de regiones específicas del ADN genómico de un individuo pueden limitar la precisión de los resultados en dichas regiones.

En ausencia de una mutación patológica o probablemente patológica identificada, pueden emplearse varios modelos estándar de riesgo para determinar el riesgo potencial de cáncer de mama y las pautas mostradas en este informe. Toda estimación de riesgo es una aproximación, a veces no puede calcularse específicamente y está basada en grupos previamente analizados. Además, la estimación de riesgo puede ser incorrecta si la información proporcionada acerca del historial personal y familiar es inexacta.

Un riesgo elevado de padecer cáncer no es un diagnóstico y no significa que la persona vaya a desarrollar la enfermedad.

### REFERENCIAS

- 1 National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN Guidelines Version 1.2017. Published September 2016. Available at [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- 2 Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian V1, 2017. © National Comprehensive Cancer Network, Inc 2016. All rights reserved. Accessed September 20, 2016. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to [NCCN.org](http://NCCN.org), NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.
- 3 King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643-6. Pubmed Abstract
- 4 Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. December 2007;99(23):1814-4. Pubmed Abstract
- 5 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, National Cancer Institute, 2010-2012, DevCan software (<http://surveillance.cancer.gov/devcan>) V 6.7.0, Accessed June 2015.
- 6 Mucci E, Milne RL, Mendez-Villamil EY, et al. Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev*. May 2013;22(5):803-11. Pubmed Abstract
- 7 Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol*. February 2014;22(4):735-42.
- 8 Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*. May 2012;106(10):1697-701. Pubmed Abstract
- 9 Egginton JM, Bowles KR, Moyes K, et al. A comprehensive laboratory-based program for classification of variants of uncertain significance in hereditary cancer genes. *Clin Genet*. September 2014;86(3):229-37. Pubmed Abstract
- 10 Easton DF, Deffenbaugh AM, Pruss D, et al. A systematic genetic assessment of 1,433 sequence variants of unknown clinical significance in the BRCA1 and BRCA2 breast cancer-predisposition genes. *Am J Hum Genet*. November 2007;81(5):873-83. Pubmed Abstract
- 11 Akbari MR, Zhang S, Fan L, et al. Clinical impacts of unclassified variants of the BRCA1 and BRCA2 genes. *J Med Genet*. October 2011;48(10):783-6. Pubmed Abstract
- 12 National Comprehensive Cancer Network. Colorectal Cancer Screening. NCCN Guidelines Version 2.2016. Published October 2016. Available at [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- 13 Skin Cancer Prevention and Early Detection. The American Cancer Society: Updated 3/20/2015. Accessed April 2015. Available at [www.cancer.org](http://www.cancer.org)
- 14 American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, Updated October 2014. Accessed May 2015. American Cancer Society