

¿CÓMO PUEDO MODIFICAR MI RIESGO A DESARROLLAR CÁNCER, CUANDO SOY PORTADOR DE UNA MUTACIÓN?

¿HOW CAN I CHANGE MY RISK OF DEVELOPING CANCER WHEN I AM A MUTATION CARRIER?

DRA. YENNI RODRÍGUEZ MD (1) DRA. DAHIANA RODRÍGUEZ MD (2)

(1) Asesora genética oncológica, Centro de Oncología, Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

(2) Experta en nutrición y salud Oncológica, Centro de Oncología, Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

Email: yennirs2506@hotmail.com

RESUMEN

El cáncer hereditario y familiar es parte de un grupo de patologías que requieren una mayor atención por parte del personal de salud al involucrar a una población con mayor riesgo de desarrollar cáncer y que por lo tanto, requieren tanto de test moleculares para su diagnóstico, como de un manejo multidisciplinario para establecer un enfoque eficaz para la prevención del cáncer. En consecuencia, un enfoque holístico es esencial con la mejora en el estilo de vida incluyendo la elección de una dieta equilibrada y el evitar fumar cigarrillos y otras fuentes de carcinógenos.

Las estrategias para modificar el riesgo variarán con el conocimiento de la epidemiología, la etiología y los mecanismos moleculares específicos para cada cáncer individual. Los síndromes hereditarios de cáncer facilitarán este estudio ya que a medida que se disponga de más información sobre la genómica humana, será posible una comprensión clara de los mecanismos moleculares subyacentes de estas enfermedades y posiblemente resulten en estrategias eficaces para su control. Desafortunadamente, a pesar del amplio conocimiento disponible sobre los factores de riesgo para muchas de estas neoplasias malignas, hemos sido incapaces de influir en cambios efectivos en el estilo de vida que podrían reducir sustancialmente el riesgo de estas neoplasias malignas en nuestra población.

Palabras clave: BRCA1, BRCA2, Síndrome de Lynch, Síndrome hereditario de mama y ovario, manejo, vigilancia.

SUMMARY

Hereditary and familiar cancers are a group of diseases that calls for increased attention from healthcare providers because it involves a population at higher risks of developing cancer who require molecular test for diagnosis and a multidisciplinary approach to provide an effective program for cancer prevention. Therefore, a holistic approach is essential with the improvement of the lifestyle, including a balanced diet, the avoidance of cigarette smoking and other sources of carcinogens.

The strategies to modify the risk will vary along our knowledge of the epidemiology, pathogenesis and the molecular mechanism specific to each individual cancer. The hereditary cancer syndromes will facilitate this study because, as more information about human genomics becomes available, it will be possible to comprehend clearly the underlying molecular mechanisms of this diseases and result possibly in effective strategies to control them. Unfortunately, despite our extensive current knowledge on some of the risk factors of most of this malignant neoplasias, we have been unable to induct effective lifestyle changes that could substantially

reduce the risk of these malignancies in our population.

Key words: *BRCA1, BRCA2, Lynch syndrome, Hereditary breast and ovary syndrome, treatment, surveillance.*

INTRODUCCIÓN

Todo el cáncer es de origen genético es decir, es causado por cambios en los genes que controlan la forma como funcionan nuestras células, pero no todo el cáncer es hereditario solo el 5-10% de las causas del cáncer tiene una base hereditaria (1). El cáncer hereditario es consecuencia de mutaciones en los genes del cáncer: proto-oncogenes, genes supresores de tumores o genes reparadores del ADN, que en la mayoría de los casos se transmiten de forma autosómica dominante.

La mayoría del cáncer hereditario es poco frecuente y en todos ellos el riesgo para cáncer excede el de la población general. Una característica de estos síndromes es la gran variabilidad en su expresión, es decir que la misma mutación en una familia puede generar diferentes tipos de cáncer o presentarse con marcadas diferencias en la edad de presentación, en la agresividad, o tasa de supervivencia.

El asesoramiento genético en cáncer, es el proceso mediante el cual los pacientes y/o sus familiares son informados de la probabilidad de transmitir la enfermedad, del riesgo de presentarla, de las medidas de prevención, de la posibilidad de llevar a cabo un estudio genético y de los posibles beneficios terapéuticos (2).

El objetivo de esta revisión es dar una información general de los pasos necesarios a realizar en un paciente portador de una mutación patogénica hereditaria, en el contexto de su manejo y vigilancia, con la finalidad principal de detectar tempranamente cambios y/o prevención del cáncer.

MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES CON CÁNCER HEREDITARIO O PORTADORES DE MUTACIÓN DELETÉREAS

Las siguientes opciones médicas pueden ayudar a reducir el riesgo de cáncer y retrasar la aparición, pudiendo detectarlo en un estadio más temprano y más tratable o incluso evitarlo por completo. La vigilancia depende del gen que se encuentre mutado y como tal el riesgo que este gen confiera a diferentes órganos. Para efectos prácticos orientare la vigilancia a los dos síndromes más frecuentes como son el Síndrome Hereditario de Mama y Ovario (BRCA) y Síndrome de Lynch (Genes Reparadores del ADN).

1. **Test a familiares implicados con el riesgo**

Cuando nos enfrentamos a cáncer hereditario hay que entender que un resultado positivo incumbe a todo un grupo familiar, por esta razón uno de los mayores incentivos durante la consulta de asesoría genética, es lograr que el paciente comparta sus resultados genéticos con los familiares expuestos a riesgo, esto con la finalidad de determinar quiénes están en mayor riesgo a desarrollar cáncer y así tomar iniciativas con opciones de control del riesgo de cáncer y de prevención.

Desafortunadamente, en ensayos realizados en Estados Unidos se observa un índice bajo de realización de estudios genéticos en familiares vulnerables (3) por razones que no son claras.

Las pruebas genéticas hereditarias tienen implicaciones médicas y psicosociales para las personas que buscan pruebas y para los miembros de la familia, por lo que el efecto emocional se debe tener siempre presente durante los procesos de asesoramiento genético, es así que la participación del área de sicología sería una herramienta adicional en este proceso.

Se observan efectos positivos significativos relacionados con la aceptación y participación de la realización de estudios genéticos, cuándo una familia se ha implicado activamente en este proceso, así se logra informar y educar a la familia ante resultados positivos (4).

2. **Cambios en el estilo de vida**

Para muchas personas, recibir un diagnóstico de cáncer o de aumento en el riesgo les ayuda a enfocarse en la salud, lo que se ha convertido en una pregunta obligada ¿Cómo modificar el riesgo a desarrollar cáncer?

a. **Alimentación saludable**

Cuando hacemos referencia a la dieta en asocio con los factores ambientales, se considera un papel importante en la prevención y desarrollo del cáncer, en consecuencia, sobre el estado de salud de los individuos. Un reto importante hoy en día es identificar nuevos métodos para detectar lo antes posible disfunción metabólica y predecir la evolución del estado de salud con el fin de definir consejos nutricionales a grupos específicos de la población (5).

Se incorporan dos términos importantes a tener en cuenta que son:

La Nutrigenómica propiamente dicha, que estudia el efecto de los nutrientes en la actividad génica.

La Nutrigenética, que analiza cómo la variabilidad del

genoma afecta a la manera en que utilizamos los nutrientes, y cómo esta variabilidad está ligada a la aparición de enfermedades.

Es así como si conociéramos los factores ambientales (entre ellos los factores nutricionales) que modifican estos factores, sería posible entonces personalizar la nutrición para reducir la probabilidad individual de padecimiento de la enfermedad a través del cambio (mediado por la nutrición) de las marcas epigenética (6).

Para determinar el inicio de medidas a tener en cuenta en paciente con riesgo de desarrollar cáncer bien sea por factores genéticos y/o familiares. La Sociedad Americana del Cáncer (ACS) publicó por primera vez directrices nutricionales para la prevención del cáncer en 1991. Estas directrices, se actualizaron por última vez en 2012.

Mantener un peso saludable durante la vida de uno puede ser uno de los enfoques más ventajosos para la prevención del cáncer. Un peso saludable se determina mediante el uso de peso y altura para calcular el índice de masa corporal (IMC kg/m^2).

Categorías de peso varían de bajo peso ($\text{IMC} < 18.5 \text{ kg/m}^2$), normal o saludable peso corporal (IMC entre 18.5 y 24.9 kg/m^2), sobrepeso (IMC entre 25 y 29.9 kg/m^2), y obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Consumir una dieta saludable, con énfasis en los alimentos de origen vegetal, elegir alimentos y bebidas en cantidades que ayudan a lograr y mantener un peso saludable, comer por lo menos 2.5 tazas de frutas y verduras cada día, elegir granos enteros en lugar de productos de granos refinados son algunas de las recomendaciones (7,8).

b. Ejercicio

La actividad física regular es esencial para la salud humana. Ayuda a mantener un peso corporal saludable y previene o retrasa la enfermedad cardíaca, la diabetes tipo 2 y algunos tipos de cáncer (9).

Un programa de ejercicio regular que incluye ejercicios cardiorrespiratorios, resistencia, flexibilidad y entrenamiento neuromotor más allá de las actividades de la vida diaria para mejorar y mantener la condición física y la salud es esencial para la mayoría de los adultos (10).

- 150 minutos de actividad física de intensidad moderada a vigorosa o 75 minutos de actividad aeróbica vigorosa a la semana.
- >2 sesiones de entrenamiento de fuerza a la semana.
- Limitar el sedentarismo.
- Evitar permanecer por más de 3 horas continuas sentados.
- Caminar 10000 pasos diarios.

3. Medicamentos reductores de riesgo o quimioprevención

Es el uso de agentes farmacéuticos o naturales para prevenir el desarrollo de cáncer en pacientes sanos. La quimioprevención idealmente debería ser bien tolerada, bajo en toxicidad, barato y eficaz.

a. Cáncer de mama: Muchos estudios clínicos reportan que puede que el uso de Tamoxifeno y Raloxifeno (11) reduzca el riesgo de cáncer de mama en las mujeres que ya se conoce que están en un mayor riesgo de padecer esta enfermedad. Otros estudios están analizando medicamentos más recientes llamados Inhibidores de Aromatasa (12) para determinar si pueden ayudar a reducir el riesgo.

El Tamoxifeno y el Raloxifeno pertenecen a una clase de medicamentos conocidos como modificadores selectivos de la respuesta al estrógeno (o SERMs, por sus siglas en inglés). Esto significa que estos medicamentos actúan contra la hormona femenina, estrógeno, en algunos tejidos del cuerpo, pero actúan como estrógeno en otros tejidos. Ambos medicamentos están aprobados para ser usados en los Estados Unidos con el fin de reducir el riesgo de cáncer de mama. Estos dos medicamentos actúan contra el estrógeno en la mama.

Tamoxifeno: Se debe discutir como una opción en pre o postmenopáusicas

- Edad >35 años y modelo Gail (13) a 5 años >1.7%.
- Hiperplasia Atípica.
- Carcinoma lobulillar *in situ*.
- El beneficio de la reducción del riesgo continúa por al menos 10 años.
- Agonista óseo (aumenta la densidad ósea).
- Dosificación: 20mg al día durante 5 años.

Raloxifeno: Debe ser discutido como una opción en la postmenopausia

- Puede utilizarse más de 5 años en mujeres con osteoporosis en los que la reducción del riesgo de cáncer de mama es un beneficio adicional.
- No debe usarse en mujeres premenopáusicas.
- Dosificación: 60 mg por día durante 5 años.

La captación de agentes terapéuticos para la prevención del cáncer de mama es baja y la persistencia a largo plazo es a menudo insuficiente para que las mujeres experimenten el efecto preventivo completo. La aceptación es mayor en los ensayos clínicos, lo que sugiere que el trabajo debe centrarse en la implementación de la terapia preventiva dentro de la práctica diaria (14).

b. Cáncer de Colon

Los efectos de la quimioprevención en cáncer de colon son:

- Prevenir la invasión
- Inhibir el crecimiento tumoral
- Inhibir la angiogénesis
- Promover la apoptosis
- Modular el sistema inmune

Aunque los datos sugieren que la aspirina diaria puede disminuir el riesgo

De cáncer colorrectal y extracolónico en Síndrome de Lynch, actualmente la evidencia no es suficientemente robusta o madura para hacer una recomendación para su uso estándar (15,16).

La mejor dosis y duración del tratamiento está por determinarse en el estudio CaPP3 (*Cancer Prevention Programme*), por lo que su uso a la fecha solo está bajo protocolos de investigación.

c. Cáncer de Ovario

Anticonceptivos Orales

Disminución del riesgo de cáncer de ovario reportado en mujeres portadoras de mutación en genes BRCA (17) y contradictoria evidencia con aumento del riesgo de cáncer de seno.

Por lo tanto, el uso de anticonceptivos orales en mujeres con mutaciones BRCA, pre menopáusicas y en las que la cirugía profiláctica es una opción más tardía, los datos actuales sugieren que serían buenas candidatas para los anticonceptivos orales.

La toma de decisiones al iniciar quimio prevención en estos pacientes debe ser dinámica e informada teniendo en cuenta el riesgo, antecedentes médicos y personales, así mismo educar y asesorar acerca de la efectividad, efectos secundarios y tolerabilidad.

4. Aumento de la vigilancia

Los esfuerzos para la detección temprana del cáncer desempeñan un papel importante en el cuidado de los pacientes de alto riesgo a cáncer. Esto incluirá a los pacientes con una mutación patológica en uno de los genes conocidos de susceptibilidad al cáncer, así como a los pacientes con un alto riesgo de cáncer basándose sólo en antecedentes familiares.

La vigilancia de estos pacientes debe empezar a edades más tempranas con respecto a la población general, de forma más periódica e involucran un grupo multidisciplinario de especialistas.

Vigilancia para mama

a. Autoexamen:

Mensual a partir de los 18 años (18) Los valores de sensibilidad y especificidad del autoexamen son difíciles de determinar (19). Sin embargo, hay una serie de ventajas a la realización del autoexamen, como permitir a las mujeres obtener una sensación de control sobre su salud y para sentirse cómodas con sus propias mamas. Además, es un procedimiento simple, no invasivo que puede ser realizado por individuos no entrenados (20). Según *National Breast Cancer Foundation*, (21) hasta el 70% de los cánceres de mama son encontrados por las mujeres que realizan su propio autoexamen.

Las desventajas del autoexamen incluyen el aumento del número de visitas al médico y el aumento del uso de la biopsia, lo que conduce a un aumento de los costos de salud (22).

b. Examen clínico:

Cada 6 a 12 meses a partir de los 25 años (18).

El examen clínico de las mamas es una herramienta importante en el cuidado de las mujeres. Se utiliza para la evaluación de las quejas de mama y, más polémicamente, en el cribado del cáncer de mama. Sin embargo, la utilidad del examen clínico de tamizaje ha sido cuestionada.

c. Imágenes diagnósticas (18)

*25-29 años: Resonancia Magnética Nuclear de mamas idealmente con medio de contraste, o mamografía en caso de no ser posible la RMN. Se debe individualizar su utilización basado en la historia familiar y las edades de presentación del cáncer de mama, en caso de haber casos de mujeres con cáncer por debajo de los 30 años, la RMN sería el examen ideal.

*30-70 años: Mamografía anual y RMN con medio de contraste anual.

*> 75 años: Manejo personalizado.

Vigilancia para ovario y endometrio

La vigilancia del cáncer de ovario para los portadores de mutaciones BRCA incluye (17,18):

- La ecografía pélvica transvaginal anual o semianual con imágenes Doppler a partir de los 30 años o 5 a 10 años antes de la edad más temprana del cáncer de ovario en la familia.
- CA-125 cada 6 a 12 meses a partir de los 30 años.

Vigilancia para endometrio (19)

- Educación ante cualquier sintomatología o sangrado.

• El screening para cáncer de endometrio no ha tenido valor en síndrome de Lynch, sin embargo la biopsia endometrial es altamente sensible y específica como procedimiento diagnóstico y se debería realizar cada 1-2 años.

- Se debe utilizar con discreción el uso de la ecografía transvaginal debido a los falsos positivos y negativos.

Vigilancia para colon

En individuos con riesgo o sospecha de Síndrome de Lynch, la detección de cáncer colorrectal por colonoscopia se debe realizar al menos cada 2 años, comenzando entre 20 y 25 años. La colonoscopia anual debe considerarse en los portadores de mutaciones confirmadas (15,19).

Vigilancia Gastroduodenal

La detección de cáncer gástrico y duodenal puede considerarse en individuos con riesgo incrementado o afectados con Síndrome de Lynch.

La vigilancia se realizará a través de la esofagogastroduodenoscopia con biopsia gástrica a la edad de 30-35 años o 5-10 años antes del diagnóstico más temprano en la familia, así mismo se recomienda el tratamiento de la infección por *H. pylori*.

Los datos para la vigilancia regular son limitados, pero se puede considerar la vigilancia continua cada 3-5 años si hay antecedentes familiares de cáncer gástrico o duodenal (15-19).

Vigilancia Pancreática

La vigilancia de individuos con una predisposición genética para el adenocarcinoma pancreático debe realizarse idealmente en centros experimentados utilizando un enfoque multidisciplinario y bajo condiciones de investigación.

A la fecha se cuenta con eco endoscopia con vigilancia pancreática o RMN como métodos diagnósticos (15-23).

5. Cirugías reductoras de riesgo

Esta opción es un punto clave dentro del proceso de asesoría genética para la toma de decisiones.

Es importante recalcar que las opciones de manejo quirúrgicas son opciones personalizadas teniendo en cuenta varios factores que pueden influir con la toma de decisión (edad, paridad, historia familiar, gen alterado, localización de la mutación y estado emocional).

- La mastectomía bilateral reductora de riesgo ha mostrado que disminuye el riesgo de cáncer de mama cerca de un 90-93% de por vida (24).
- La salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo se asoció con una reducción del 80% en el riesgo de cáncer de ovario, de trompa de falopio y cáncer peritoneal en pacientes portadoras BRCA1 o BRCA2 y una reducción del

77% en la mortalidad por cualquier causa (17-25).

- En pacientes portadoras de BRCA1 la recomendación es por encima de los 35 años ideal hacia los 40 años, siempre en pacientes con paridad satisfecha (17-25).
- En pacientes portadoras de mutación de BRCA2 la recomendación es hacia los 40-45 años (17-25).
- Se debe discutir con la paciente los deseos reproductivos, manejo de la menopausia precoz y posibilidad de uso de terapia de reemplazo hormonal por períodos cortos (17).
- La salpingoectomía bilateral como cirugía reductora de riesgo para cáncer de ovario aún no está contemplada ni definida, solo bajo protocolos de investigación (17).
- Histerectomía total, la cual no ha demostrado tener efecto en mortalidad por cáncer de endometrio, pero sí en la incidencia (19).
- La colectomía con anastomosis ileorrectal es el tratamiento preferido de los pacientes afectados con Síndrome de Lynch y cáncer.

La colectomía segmentaria es una opción en pacientes no aptos para la colectomía total si se realiza una vigilancia postoperatoria regular (15).

- Los pacientes sanos con Síndrome de Lynch idealmente se manejan con vigilancia estricta.

6. Nuevos avances en cáncer hereditario

Los avances en la genética nos han permitido conocer nuevas herramientas de diagnóstico y tratamiento.

a. Unidades de Consejo Genético y de alto riesgo en Cáncer Hereditario. Las cuales valoran el riesgo de cada individuo de una determinada familia susceptible de desarrollar un cáncer. Estos programas tienen como objetivo hacer prevención primaria (26).

b. Aplicación de modernas técnicas de ultra secuenciación o secuenciación masiva del genoma NGS que permiten estudiar en poco tiempo múltiples genes de predisposición al cáncer (Paneles genéticos hereditarios) (27).

c. Diagnóstico genético preimplantacional permite estudiar el ADN de los óvulos o de los embriones para seleccionar los que no presentan el fallo genético detectado en algunos de sus padres, lo que frenaría el proceso hereditario (28).

d. Diana terapéutica es decir fármacos de diseño, cuyo objetivo sería la destrucción dirigida de los tejidos de los tumores, sin dañar células normales. Dichos logros se ejemplifican por fármacos como olaparib (Lynparza) que está siendo utilizado principalmente en casos de cáncer de ovario con BRCA 1-2 mutado (29).

CONCLUSIÓN

A través de la investigación científica, sabemos que nuestro riesgo depende en realidad de una combinación de nuestros genes, medio ambiente y cosas que hacer con nuestro estilo de vida, que somos más capaces de controlar. El impacto de detectar poblaciones portadoras de alteraciones genéticas hereditarias con riesgo incrementado a cáncer es de gran interés y tienen el potencial de proporcionar beneficios de salud y oportunidades de prevención.

Un diagnóstico fallido de cáncer hereditario tiene un impacto negativo significativo, en los resultados de los pacientes. Por

esta razón muchas sociedades médicas (NCCN-ASCO-SGO-ESMO) tienen guías acerca del cáncer hereditario, con el fin de disminuir la prevalencia de cáncer de origen hereditario.

Los avances en genética y genómica han expandido el campo de la atención del cáncer en términos de evaluación de riesgos, terapias dirigidas y prevención (30). No hay alimentos o ingredientes que por sí solos curen el cáncer o, de lo contrario, empeoren su progresión. Lo que sí existen, son dietas o patrones de alimentación más recomendados, como seguir una dieta suficiente, variada y equilibrada. Siempre personalizada.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bert Vogelstein KWK. *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2002.
2. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA 1 mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):244-50.
3. Barsevick, Andrea M.; Montgomery, et al. Intention to communicate BRCA1/BRCA2 genetic test results to the family. *Journal of Family Psychology*, Vol 22(2), Apr 2008, 303-312.
4. Jada G. Hamilton Darren MaysTiffani DeMarco, et al. Modeling the dyadic effects of parenting, stress, and coping on parent-child communication in families tested for hereditary breast-ovarian cancer risk. *Familial Cancer* October 2016, Volume 15, Issue 4, pp 513-522.
5. De Lorenzo D, Present and future perspectives of Nutrigenomics and Nutrigenetics in preventive medicine. *Centro Nutren-Nutrigenomics, Lleida, Nutr. clín. diet. hosp.* (2012); 32(2):92-105.
6. Jennifer Bail, Karen Meneses, Wendy Demark-Wahnefried; *Seminars in Oncology Nursing Nutricional, Status and Diet in Cancer Prevention*. Volume 32, Issue 3, August (2016), PP 206-214.
7. Ann Arends, Patrick Bachmann, Vickie Baracos, Nicole Barthelemy, Hartmut Bertz, Federico Bozzetti, et al. *ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients Original Research Article.Clinical Nutrition*, Volume 36, Issue 1, February (2017), Pages 11-48.
8. Lynnette R. Ferguson, Helen Chen, Andrew R. Collins, Marisa Connell et al, *Genomic instability in human cancer: Molecular insights and opportunities for therapeutic attack and prevention through diet and nutrition . Review Article, seminars in Cancer Biology*, Volume 35, Supplement, December (2015), Pages S5 -S24.
9. Steven C, Alpa V, Charles E, et al. *Leisure Time Physical Activity of Moderate to Vigorous Intensity and Mortality: A Large Pooled Cohort Analysis*. *PLOS Medicine* 9(11): e1001335.
10. Garber C, Blissmer B, Deschenes M, et al. *Quantity and Quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor Fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing Exercise*. *Med Sci Sports Exec* 2011.
11. Cuzick J , Sestak I, Cawthorn Set al. *Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial*. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 67-75.
12. Reimers L , Crew KD. *Tamoxifen vs raloxifene vs exemestane for chemoprevention*. *Curr Breast Cancer Rep* 2012; 4(3): 207-215.
13. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA: *Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention*. *J Natl Cancer Inst* 93(5):358-66, 2001.
14. S. G. Smith I. Sestak A. Forster, et, al. *Factors affecting uptake and adherence to breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Oncol* (2016) 27 (4): 575-590.
15. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. *ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. The American journal of gastroenterology*. 2015;110(2):223-263. doi:10.1038/ajg.2014.435.
16. Luigi Ricciardiello, Dennis J. Ahnen and Patrick M. Lynch. *Chemoprevention of hereditary colon cancers: time for new strategies*. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2016.
17. R., Tschernichovsky, A., Goodman. *Risk-reducing strategies for ovarian cancer in BRCA mutation carriers: A balancing act*. *Oncologist* 2017.

18. *Hereditary breast and ovarian cáncer, NCCN Guidelines Versión 2.2017.*
19. *Lynch síndrome, NCCN Guidelines versión 2017.*
20. *Agency for Healthcare Research and Quality. U.S. Preventative Services Task Force. Screening for breast cancer. July 10, 2008.*
21. *Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. JAMA. 2005;293(10):1245-1256.*
22. *National Breast Cancer Foundation, Inc.. Breast self-exam (BSE). February 9, 2009.*
23. *Connor, Ashton A.Gallinger, Steven. Hereditary Pancreatic Cancer Syndromes. Surgical Oncology Clinics of North America, 2015.*
24. *Xiao Li1, Ran You, Xinwei Wang, et al Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review Clinical Cancer Research March 15, 2016; DOI: 10.1158/1078-0432. CCR-15-1465.*
25. *Finch AP, Lubinski J, Møller P, et al, Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol. 2014 May 20;32(15):1547-53. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2820.*
26. *Chavarri-Guerra, Yanin Blazer, Kathleen Reilly ,Weitzel, Jeffrey Nelson. Genetic Cancer Risk Assessment for Breast Cancer in Latin America. Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion. 2017.*
27. *Kurian, Allison W.Hare, Emily E, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. Journal of Clinical Oncology 2014.*
28. *Vivian CY Lee1, Judy FC Cho, Estella YL Lau1, et al Preimplantation genetic diagnosis for hereditary cancer syndrome: local experience. Hong Kong Med J 2016;22:289-91.*
29. *Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012;366:1382-92.*
30. *Khoury MJ, Clauser SB, Freedman AN, et al. Population sciences, translational research, and the opportunities and challenges for genomics to reduce the burden of cancer in the 21st century. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20(10):2105-14.*