



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

“Descripción fenotípica, medidas de reducción de riesgo y pruebas en cascada en 81 familias mexicanas con variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2*”.

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

TAMARA NICOLE KIMBALL DE SANTIAGO

TUTOR DE TESIS

DRA. JAZMÍN ARTEAGA VÁZQUEZ

COTUTORA

DRA. YANIN CHÁVARRI GUERRA



CIUDAD DE MÉXICO

ENERO 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres por ser mi mayor inspiración.

A ti mi Glo, que me acompañas siempre.



AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA:

Quiero dedicar este trabajo a mis padres. Gracias infinitas por su inmenso amor y apoyo, sin ustedes nada de esto sería posible.

Dr OMM siempre estare eternamente agradecida con usted por la oportunidad brindada y por ser mi padre academico. Los aprendizajes y experiencias vividas son cosas que atesorare.

A las personas del laboratorio de citogenetica Cristy, Ren y Vicky, gracias por enseñarme a ver metafases y por su paciencia durante estos 3 años.

Yev gracias por estos 3 años de enseñanzas, no se que hubiera sido de mi sin ti como mentora pero sobre todo gracias por tu amistad, te llevare siempre muy cerca en mi corazon.

Leo gracias por tu cariño y por enseñarme estadística. Dr Morales muchas gracias por ser el maestro de la citogenética y por regalarme muchas risas.

Al primer R+ que confio en mi, Ivan Jimenez, gracias por todas tus enseñanzas y por siempre tenernos presentes.

A mi R chiquita Pame, gracias por confiar en mi y permitirme formar parte de tu crecimiento como genetista, sigue siendo esa persona tan apasionada, espero podamos coincidir nuevamente.

A mis dos R+, Lari y Lili gracias por inspirarme, por su amistad y por siempre estar, se convirtieron en personas que quiero tener siempre en mi vida.

A mis CoRs Luis y Gabs, no tengo palabras para agradecerles estos 3 años de amistad, compañerismo, complicidad, enseñanzas y reuniones de estudio, sin duda, mi residencia no hubiera sido lo mismo si no hubieran estado a mi lado. Gracias por estar para celebrar mis exitos pero sobre todo por siempre estar en los dias malos. Los echare mucho de menos y los tendre siempre muy presentes.

Moy no se ni por donde empezar, solo quiero decirte que eres lo mas bonito de estos 3 años. Gracias por tu apoyo incondicional, por impulsarme a cumplir mis sueños y por confiar en mi.

A mi CoR de otra sede Paula, a la que se convirtio en una de mis mejores amigas en la fila para aplicar al examen. Estoy muy agradecida de tener a alguien como tu en mi vida, gracias por acompañarme en todo momento pese a la distancia interinstitucional. GRACIAS por nunca soltarme y por todas esas horas de audios matutinos que me regalaron risas infinitas y me levantaban el animo, pero sobre todo por regalarme una amistad tan bonita y tan sincera.



Lalo Aguirre, mi primer amigo de la residencia, gracias por ser mi team en medicina interna, siempre besties. Mi JLO, mi oncologo de cabecera, que seria de estos 3 años sin tus chistes. Gracias a los dos por permitirme formar parte de su vida. Quetzally gracias por siempre estar.

Dra Yanin, fue un honor tenerla como cotutora, gracias por su disposición.

Fer franco y Fer Castellanos, fueron un pilar muy importante en esta etapa, las quiero por siempre.

Por ultimo quiero agradecer al INCMNSZ, por permitirme formar parte de esta institución que sera siempre mi alma mater.



RESUMEN

Introducción: El síndrome de cáncer mama-ovario hereditario (SMOH) representa el 10% del cáncer de mama y el 15-20% del cáncer de ovario. Asimismo, se ha observado un riesgo incrementado para otros cánceres como próstata, páncreas y melanoma, principalmente. En población mexicana existen pocos estudios sobre el fenotipo asociado, las tasas de aceptación de pruebas genéticas y cirugías de reducción de riesgo implementadas.

Objetivos: Identificar las principales variantes patogénicas (VP) en *BRCA1/BRCA2* en un grupo de pacientes portadores de variante patogénica (PVP). Determinar la tasa de estudios de cascada realizados y de las medidas de reducción de riesgo. Identificar y describir diferencias fenotípicas en PVP en *BRCA1/BRCA2*

Material y métodos: Se incluyeron a todos los PVP en *BRCA1/BRCA2*, atendidos en la consulta de Genética y Oncogenética del Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) durante 2017-2021. Se recabó información sobre la VP, características clínico-patológicas y aceptación de estudios de extensión a la familia y se analizaron variables sociodemográficas y antecedentes médicos y familiares. Para la comparación estadística entre PVP en *BRCA1* y *BRCA2* se usó prueba exacta-de-Fisher.

Resultados: Se reclutaron 81 casos índice que representan 1 familia cada uno y 62 familiares. Cuarenta familias (49.4%) tuvieron VP en *BRCA1* y 41 en *BRCA2*. Los rearrreglos genómicos grandes (RGG) constituyeron el 24% de VP en *BRCA1* y el porcentaje restante correspondió a mutaciones puntuales o ins/del. En el 9.7% de las portadoras se presentaron ≥ 2 tumores primarios. El promedio de edad al diagnóstico fue similar en los PVP en *BRCA1* (40.7, 27_{min} – 65_{max}) y *BRCA2* (42.8, 27_{min} – 76_{max}). El cáncer de mama triple negativo (CMTN) se observó más frecuentemente en PVP en *BRCA1* (84.2%) vs *BRCA2* (35.0%), OR:9.9, 2.1-46.1, $p=0.0035$. El 72.5% (37/50) de los pacientes aceptaron estudio de extensión, no hubo diferencias entre la aceptación en PVP entre *BRCA1* y *BRCA2*. En el 38.3% de los PVP se realizó alguna cirugía reductora de riesgo.

Conclusiones: En nuestra muestra la frecuencia de VP del tipo RGG fue mayor a la reportada en otras series y el CMTN se asoció de manera estadísticamente significativa con PVP en *BRCA1*. La información obtenida contribuye a ampliar los conocimientos de las características clínicas y tipo de VP en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en México y la implicación de su diagnóstico en el abordaje de familiares en riesgo. Seguimiento de portadores y la aplicación de cirugías reductoras de riesgo.

Palabras Clave: Síndromes de predisposición a cáncer, *BRCA1*, *BRCA2*, variante patogénica, estudios en cascada, medidas de reducción de riesgo



ABSTRACT

Introduction: Hereditary breast-ovarian cancer syndrome represents 10% of breast cancer and 15-20% of ovarian cancer. Likewise, an increased risk has been observed for other cancers such as prostate, pancreatic and melanoma.

In the Mexican population there are few studies documenting the associated phenotype, the acceptance rates of genetic cascade tests and the implementation of risk reduction surgeries.

Objectives: To identify the spectrum of pathogenic variants in *BRCA1/BRCA2* in a group of patients carrying a pathogenic variant for these genes. Determine the rate of cascade tests performed and the risk reduction measures. Identify and describe phenotypic differences in carriers of pathogenic variants in *BRCA1* and *BRCA2*

Material and methods: All carriers of pathogenic variants in *BRCA1/BRCA2* that attended to the Genetics or Oncogenetics clinic of the Salvador Zubiran National Institute of Medical Sciences and Nutrition during 2017-2021 were included. Information about the pathogenic variant, clinical characteristics, pathological and acceptance of cascade tests to the at-risk family members and sociodemographic variables and medical and family history were collected and analyzed. For the statistical comparison between carriers of pathogenic variants in *BRCA1* and *BRCA2*, Exact Fisher's test was applied.

Results: 81 index cases representing 1 family each and 62 relatives were recruited. Forty families (49.4%) had a pathogenic variant in *BRCA1* and 41 in *BRCA2*. Large genomic rearrangements constituted 24% of pathogenic variants in *BRCA1* and the remaining percentage corresponded to point or ins/del mutations. 9.7% of the carriers presented ≥ 2 primary tumors. The average age at diagnosis was similar in carriers of pathogenic variant in *BRCA1* (40.7, 27min - 65max) and *BRCA2* (42.8, 27min - 76max). Triple negative breast cancer was more frequently observed in carriers of pathogenic variant in *BRCA1* (84.2%) vs *BRCA2* (35.0%), OR:9.9, 2.1-46.1, $p=0.0035$. 72.5% (37/50) of the patients accepted the cascade testing, there were no differences between acceptance in carriers of pathogenic variant in *BRCA1* and *BRCA2*. Some risk-reducing surgery was performed in 38.3% of the pathogenic variant carriers.

Conclusions: In our sample, the frequency of large genomic rearrangement was higher than that reported in other series, and triple negative breast cancer was statistically significantly associated with carriers of pathogenic variant in *BRCA1*. The information obtained contributes to broaden the knowledge of the clinical characteristics and types of pathogenic variants in the *BRCA1* and *BRCA2* genes in Mexico and the implication of its diagnosis in the application of risk-reducing surgeries.



Keywords: cancer predisposition syndromes, BRCA1, BRCA2, pathogenic variant, cascade testing, risk reduction surgeries.

ABREVIATURAS

ACO: anticonceptivos orales

ADN: ácido desoxirribonucleico

AHF: antecedentes heredofamiliares

BRCA1: gen del cáncer de mama 1

BRCA2: gen del cáncer de mama 2

CCR: cáncer colorrectal

CG: consulta de Genética

CHIP: hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (por sus siglas en inglés)

CMC: cáncer de mama contralateral

CMTN: cáncer de mama triple negativo

CNV: variante en el número de copias (por sus siglas en inglés)

DSBs: ruptura de doble cadena (por sus siglas en inglés)

EMA: agencia europea de medicinas (por sus siglas en inglés)

FDA: federal drug administration (por sus siglas en inglés)

GWAS: estudios de asociación de genoma completo (por sus siglas en inglés)

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (por sus siglas en inglés)

HR: recombinación homóloga (por sus siglas en inglés)

HRD: deficiencia de recombinación homóloga (por sus siglas en inglés)

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

NGS: secuenciación de nueva generación (por sus siglas en inglés)

NHEJ: recombinación homóloga no alélica (por sus siglas en inglés)

ORF: horquilla de replicación (por sus siglas en inglés)

PARP1: Poly ADP-ribosa polimerasa 1 (por sus siglas en inglés)

PARPi: inhibidores Poly ADP-ribosa polimerasa 1 (por sus siglas en inglés)

QT: quimioterapia

RNA: ácido ribonucleico



rrBSO: cirugía reductora de riesgo de mama y salpingooforectomía (por sus siglas en inglés)

RRSO: salpingooforectomía reductora de riesgo (por sus siglas en inglés)

SMOH: síndrome mama ovario hereditario

SNP: polimorfismo de nucleótido único (por sus siglas en inglés)

SPC: síndromes de predisposición a cáncer

SRP: score de riesgo poligénico

ssDNA: ruptura de única (por sus siglas en inglés)

VP: variante patogénica

VPP: variante probablemente patogénica



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Riesgo de cáncer en individuos con mutación germinal en <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> [Modificada de <i>Genereviews,2022</i>].....	16-17
Tabla 2. Factores de riesgo modificables y no modificables asociados a cancer de mama[Modificada de <i>Sergiusz Łukasiewicz et al, 2021</i>].....	17
Tabla 3. Factores de riesgo asociados al cáncer de ovario.....	20
Tabla 4. Factores de riesgo asociados a cáncer de páncreas.....	22
Tabla 5. Rendimiento de estudio molecular utilizado para genes <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> [Modificada de <i>Genereviews,2022</i>].....	30
Tabla 6. Historial de aprobación para terapia PARPi de acuerdo con el tipo de cáncer [Modificada de <i>et al Maddison Rose et al, 2020</i>].....	34-35
Tabla 7. Total de variables analizadas.....	41
Tabla 8. Variables por investigar en cada paciente, especificando su definición, tipo de variable y escala de medición para cada una.....	42-45
Tabla 9. Espectro de las 25 variantes patogénicas observadas en <i>BRCA1</i> en 40 familias mexicanas.....	48
Tabla 10. Espectro de las 29 variantes patogénicas observadas en <i>BRCA2</i> en 41 familias mexicanas.....	49
Tabla 11. Características clínicas de los 81 casos índices con VP en <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	50
Tabla 12. Antecedentes heredofamiliares y cirugías reductoras de riesgo de los 81 casos índice con VP en <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	52
Tabla 13. Características clínicas de 62 familiares de casos índices con VP en <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	52
Tabla 14. Tipos de VP en <i>BRCA1/2</i> y promedio de edad al diagnóstico del cáncer primario en los individuos que presentaron cáncer, n=89.....	53
Tabla 15. Características clínicas e histopatológicas en individuos portadores de VP en <i>BRCA1/2</i> con antecedente personal de cáncer de mama, n=64.....	54
Tabla 16. Características clínicas e histopatológicas de individuos portadores de VP en <i>BRCA1/2</i> con antecedente personal de cáncer de ovario n=20 (18 casos índices y 2 familiares).....	55
Tabla 17. Descripción de los 14 pacientes con segundo cáncer primario en 13 casos índice y 1 familiar con VP en <i>BRCA1/2</i>	56



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Criterios para estudio molecular en genes de alta penetrancia asociados a cancer de mama y/o ovario entre los que se incluyen (<i>BRCA1</i> , <i>BRCA1</i> , <i>CDH1</i> , <i>PALB2</i> , <i>PTEN</i> y <i>TP53</i>) [Modificada de <i>NCCN Guidelines,2022</i>].	27-29
Figura 2. Para interpretar un resultado positivo para VP en un individuo sin antecedente personal de cáncer [Modificada de <i>NCCN Guidelines,2022</i>].	31
Figura 3. Descripción de la muestra estudiada.	47
Figura 4. Mapa de México donde se muestra la distribución de los 12 casos índice portadores de la VP ex9-12del en nuestra muestra.	56



ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
ABREVIATURAS	7
ÍNDICE DE TABLAS	9
ÍNDICE DE FIGURAS	10
1.MARCO TEÓRICO	13
1.1. GENERALIDADES	13
1.2 GEN BRCA1 Y BRCA2 FUNCIONES Y VÍAS DE REGULACIÓN	14
1.2.1 <i>Características generales de BRCA1 y BRCA2</i>	14
1.2.2 <i>Mutaciones en BRCA 1 y BRCA 2</i>	15
1.2.3 <i>Mutaciones fundadoras</i>	16
1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS SÍNDROME MAMA-OVARIO	16
1.3.1 <i>Descripción general</i>	16
1.3.2 <i>Cáncer de mama</i>	17
1.3.2.1 <i>Epidemiología</i>	17
1.3.3 <i>Cáncer de ovario</i>	18
1.3.4 <i>Cáncer de páncreas</i>	20
1.3.5 <i>Cáncer de próstata</i>	22
1.3.6 <i>Melanoma</i>	23
1.3.7 <i>Otras asociaciones</i>	23
1.4 DIAGNÓSTICO MOLECULAR	24
1.4.1 <i>Generalidades del estudio molecular</i>	24
1.4.2 <i>Score de riesgo poligénico</i>	24
1.4.3 <i>Criterios para diagnóstico molecular</i>	25
1.4.4 <i>Rendimiento diagnóstico</i>	28
1.4.5 <i>Asesoramiento Genético</i>	28
1.5 INTERVENCIONES	31
1.5.1 <i>Mastectomía bilateral profiláctica</i>	31
1.5.2 <i>Salpingooforectomía Bilateral</i>	31
1.5.3 <i>Quimioprevención</i>	32
1.5.4 <i>Terapias dirigidas</i>	32
1.6 SEGUIMIENTO	34
1.7 BRCA1 Y BRCA2 EN POBLACIÓN MEXICANA	37
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	38
3.OBJETIVO	38
2.1 PRINCIPAL	38
2.2 SECUNDARIOS	38



3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	38
4.MATERIAL Y MÉTODOS	38
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	38
4.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA	38
4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	38
4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	39
4.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	39
4.6 VARIABLES	39
4.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	40
5.8 ANÁLISIS ESTADISTICO	44
6. RESULTADOS	44
5.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	44
6.DISCUSIÓN	57
7.CONCLUSIONES	61
8. COLABORACIONES	62
9.REFERENCIAS	62



1.MARCO TEÓRICO

1.1. Generalidades

El cáncer representa una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. Durante 2020, en México se reportaron 195,499 casos nuevos según GLOBOCAN, siendo los más frecuentes el cáncer de mama, próstata y colorrectal(1). De todas las neoplasias, los síndromes de predisposición a cáncer (SPC) representan aproximadamente el 10% de los casos(2). Estos se definen como afecciones monogénicas, de alta penetrancia y en su mayoría autosómicos dominantes; que presentan un riesgo acumulado mayor de desarrollar diversos tipos de cáncer a edades más tempranas(2). El síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario corresponde al 10% de todo el cáncer de mama y del 15-20% de cáncer de ovario, los genes más frecuentemente asociados son *BRCA1* Y *BRCA2*. Mutaciones en estos genes se detectan en el 2-3% de todos los casos de cáncer de mama(2). Estas variantes tienen una prevalencia en la población general de 1/800 individuos y en judíos Ashkenazi por efecto fundador la prevalencia es de 1/40 individuos(3).

Las mujeres portadoras de variante patogénica (VP) en estos genes tienen un mayor riesgo a lo largo de la vida para desarrollar cáncer de mama y ovario, del mismo modo, los portadores presentan un riesgo incrementado para desarrollar otros tipos de cáncer entre los que destaca próstata, páncreas y melanoma(4). El cáncer de mama relacionado a mutaciones en *BRCA1* a su diagnóstico suele ser de mayor grado histológico, mayor tasa proliferativa y predominantemente triple negativo en comparación con los casos esporádicos(5). Los cánceres asociados a mutaciones en *BRCA* tienden a progresar directamente a enfermedad invasiva sin el desarrollo de un componente *in situ*, por lo que es menos probable la detección en etapas tempranas aun con la implementación de mastografías(6).

En el cáncer de ovario la histología de tipo seroso es el principal tipo en pacientes portadores de variantes en *BRCA 1/2*, en cambio el endometrioides y el carcinoma de células claras se presentan con una frecuencia comparable a la de los casos esporádicos(7). Estudios previos han demostrado que los carcinomas de ovario mucinoso no son comunes en los síndromes de cáncer de ovario familiar(8). Del mismo modo los tumores primarios de las trompas de Falopio y los peritoneales se presentan con mayor frecuencia en mujeres portadoras(8). El riesgo de desarrollar cáncer en portadores de VP en *BRCA1/2* depende de la edad y el rango de riesgo para cáncer de mama está influenciado por factores específicos de la población en estudio. Las mujeres portadoras VP en estos genes tienen un riesgo acumulado del 80% a lo largo de la vida para desarrollar cáncer de mama y del 20-50% para cáncer de ovario(8).

El riesgo para cáncer de mama en portadoras de VP en *BRCA1* es de 20% después de los 20 años, 51% después de los 50 años y 85% después de los 70 años. En el caso de *BRCA2*, el riesgo es del 28% a los 50 años y 84% después de los 70 años(8). En portadoras de VP en *BRCA2* también existe un riesgo incrementado de



cáncer de ovario sin embargo este riesgo no es tan alto como en las portadoras de VP en *BRCA1* (27% y 40-70% después de los 70 años respectivamente)(8).

Del mismo modo existe un riesgo incrementado para el desarrollo de cáncer de próstata y cáncer de colon en los portadores de mutaciones *BRCA1*, y en el caso de *BRCA2* existe un mayor riesgo de cáncer de mama en varones, cáncer de páncreas y cáncer de próstata. En menor frecuencia los portadores de mutaciones *BRCA2* también pueden desarrollar melanomas malignos, carcinomas de las trompas de Falopio, así como tumores de la vesícula biliar y del tracto biliar(4).

Un estudio de revisión mostró que las mutaciones del gen *BRCA1/2* no provocan una predisposición al desarrollo de neoplasias limítrofes y no están asociadas con tumores estromales o tumores malignos de células germinales(4).

Aproximadamente 10% de las mujeres que cumplen criterios de NCCN serán portadoras de VP en *BRCA*(9). En Latinoamérica la proporción de mujeres jóvenes con cáncer de mama es casi del doble de lo observado en otras regiones más desarrolladas del mundo al igual que la mayor proporción de receptor hormonal y HER2 negativo lo que significa que existe una mayor proporción de mujeres latinoamericanas que cumplen criterios para estudio molecular, del mismo modo, algunos estudios sugieren mayor prevalencia de VP en población latinoamericana y africana(10,11). Previamente en una serie grande de hispanos viviendo en Suroeste de EU. se reportó una prevalencia de 25% de VP en *BRCA*(12).

1.2 Gen *BRCA1* y *BRCA2* funciones y vías de regulación

1.2.1 Características generales de *BRCA1* y *BRCA2*

BRCA1 y *BRCA2* pertenecen al grupo de genes asociados a la reparación del DNA con una función reguladora del ciclo celular, fungen la función de genes tumor supresor ya que codifican para proteínas involucradas en la respuesta al daño del DNA. Los genes *BRCA* están involucrados en la síntesis de complejos multiprotéicos que aseguran la regulación transcripcional de la síntesis de DNA, así como el reconocimiento y corrección de las rupturas de DNA de doble cadena. Las deficiencias funcionales en estos genes debidas a mutaciones generan un daño en la reparación lo que lleva a alteraciones en la síntesis del DNA. Gran parte de las mutaciones que ocurren en estos genes son mutaciones puntuales y/o inserciones/deleciones. Como resultado de estas mutaciones se activa la vía dependiente de p53 lo cual puede llevar a un arresto en el ciclo celular y apoptosis(13). *BRCA* no solo desempeña un papel importante en la reparación del DNA, también participa en la regulación transcripcional, control del crecimiento celular y conservación de la integridad genómica. Posterior al daño del DNA, ambas proteínas interactúan con RAD51 en la fase S. RAD51 es una recombinasa que interactúa con *BRCA2* involucrada en la recombinación homóloga y en la reparación de rupturas de doble cadena. Además, el exón 11 codifica un motivo estructural que



consta de ocho repeticiones de 'BRC' mediante las cuales BRCA2 controla la función RAD51(13). Por lo tanto, las proteínas codificadas por los genes tumor supresores en *BRCA1* y *BRCA 2* desempeñan un papel en la reparación de las rupturas del DNA junto con RAD51, proporcionando así estabilidad genómica.

BRCA1 codifica para una proteína que contiene 1863 aminoácidos, 22 exones y se encuentra localizada en el cromosoma 17q21. El estado de fosforilación de BRCA1 depende del ciclo celular. La hiperfosforilación ocurre en G1 y S en cambio la desfosforilación ocurre inmediatamente después de la fase M. La cantidad de proteína BRCA1 alcanza su nivel más alto en la fase S y se mantiene elevada en G2/M para posteriormente disminuir en inicios de G1(13). BRCA1 tiene una región de anillo que se une al zinc en el extremo N-terminal y contiene señales de localización nuclear en la región central. El daño del DNA induce la translocación nuclear de BRCA1 por un mecanismo que requiere la participación de p53. Un estudio previo ha demostrado que BRCA1 es una proteína nuclear-citoplasmática de transferencia mientras que algunos otros han demostrado que tiene una localización nuclear en muchos tipos de células normales, especialmente en las células epiteliales del tejido mamario, pero pasa a localización citoplasmática en las células cancerígenas de mama y ovario(8). El gen BRCA2 codifica para una proteína que se compone de 3418 aminoácidos y 27 exones, siendo el 11 el más grande (4.9 kb). Este gen es fundamental en la reparación del DNA regulando algunas interacciones entre las que se encuentra: la fosforilación de la ciclina de BRCA2 dependiente de cinasa, además, se une a RAD51 para la reparación de rupturas de doble cadena y recombinación homóloga. Es fundamental que BRCA2 forme un complejo con PALB2 para que pueda llegar al centro del núcleo. El extremo N terminal de BRCA2 es clave para que se pueda formar el complejo BRCA2-PALB2(8,14).

1.2.2 Mutaciones en BRCA 1 y BRCA 2

Hasta el momento existen 443 VP reportadas en *BRCA1* y 738 en *BRCA2*(15). En un estudio reciente en población mexicana, se descubrieron regiones agrupadas para cáncer de ovario (OCCR) y para cáncer de mama (BCCR) las cuales se caracterizan por ser regiones de riesgo alto para desarrollar estos tipos de cancer(7). Para *BRCA1* se determinó que las mutaciones que ocurren entre los exones 1-11, particularmente en la región central del exón 11, confieren un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de ovario en comparación con mutaciones en los exones 12-24, así mismo, se observó que las mutaciones en la región OCCR disminuyeron el riesgo de cáncer de mama(7). Algo similar se observó en *BRCA2* donde mutaciones en el exón 11 confieren un riesgo mayor para cáncer de ovario y menor para cáncer de mama(7). Así mismo, se ha observado que las VP en BRCA1 se asocian al fenotipo triple negativo y a un mayor grado histológico, en cambio, las VP en *BRCA2* se asocian a receptor de estrógeno y HER2 negativos(5).



1.2.3 Mutaciones fundadoras

A pesar de la alta variabilidad de las mutaciones familiares, algunas mutaciones se han observado con mayor frecuencia en algunos puntos geográficos y en algunas etnias. En México las variantes en el número de copias representan el 11% de las VP en hispanos en USA de las cuales el 62% corresponden a la delección del exón 9-12(exón9-12del). Esta última se considera una mutación fundadora en nuestro país(10,12,16), fue reportada por primera vez en 2007 en una cohorte de 106 hispanos no relacionados con una frecuencia de 3.8% 4/106(17). Dicha mutación conlleva a la pérdida de múltiples dominios proteicos de unión para p53,pRB,Rad51, NLS1, NLS2 Y Rad50(5).

Un estudio reciente en población mexicana reportó que la mutación fundadora exón9-12del correspondió al 25% de todas las mutaciones detectadas(18). En la población de judíos Ashkenazi existe una mayor prevalencia de mutaciones en los genes *BRCA1/2*, este riesgo se debe a que al menos el 2.5% presentan una de las tres mutaciones fundadoras (*BRCA1* 185delAG, *BRCA1* 538insC y *BRCA2* 6174delT)(3).

1.3 Características clínicas asociadas síndrome mama-ovario

1.3.1 Descripción general

Tabla 1. Riesgo de cáncer en individuos con mutación germinal en *BRCA1* o *BRCA2* [Tomada de Genereview,2022]

Tipo de cáncer	Riesgo en población general	Riesgo en individuos portadores de VP en <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i>	
		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Mama	12%	46-87%	38-84%
Cáncer de mama contralateral	2% a 5 años	21.1% a 10 años y 83% a los 70 años	10.8% a 10 años y 62% a los 70 años
Ovario	1-2%	39-63%	16-27%
Cáncer de mama en hombres	0.1%	1.2%	Hasta 8.9%
Próstata	6% a los 69 años	8.6% a los 65 años	15% a los 65 años y 20% a lo largo de la vida
Páncreas	0.50%	1-3%	2-7%
Melanoma (cutáneo y ocular)	1.6%		Riesgo elevado



1.3.2 Cáncer de mama

1.3.2.1 Epidemiología

Se considera el cáncer más comúnmente diagnosticado en el mundo, incluyendo a los países de ingresos bajos y medios bajos(19). Se estima que anualmente se presentan 2.3 millones de casos nuevos en el mundo(1). En Estados Unidos el cáncer de mama representa el 29% de todos los nuevos casos de cáncer en mujeres. La incidencia tiende a variar en diferentes partes del mundo, siendo la más alta en Norteamérica y la más baja en Asia y África(1). Estudios recientes indican que para el 2030 el número de casos nuevos de cáncer de mama anual a nivel mundial alcanzará los 2.7 millones. En los países de ingresos bajos y medios bajos la incidencia de cáncer de mama se estima que incrementará debido a la occidentalización de los estilos de vida (disminución de lactancia materna, menarcas a edades tempranas, dieta deficiente y embarazos a edades avanzadas)(20–22). En México de acuerdo a las cifras del INEGI durante 2017, para la población de 20 años o más, de cada 100 egresos hospitalarios por cáncer, 24 fueron por cáncer de mama, lo que lo ubica en la principal causa de egreso hospitalario por tumores malignos. Por sexo, uno de cada 100 hombres y 37 de cada 100 mujeres que egresan por cáncer, es debido a un tumor maligno de mama(23) Existen diversos factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama entre los que se encuentran factores modificables y no modificables (**tabla 2**).

Tabla 2. Factores de riesgo modificables y no modificables asociados a cáncer de mama [Modificada de Sergiusz Łukasiewicz et al, 2021].

Factores modificables	Factores no modificables
Terapia de reemplazo hormonal Dietilestilbestrol Actividad física Sobrepeso/obesidad Consumo de alcohol Tabaco Deficiencia vitamínica Exposición excesiva a luz artificial Consumo de comida procesada Exposición a químicos Otras drogas	Mutaciones genéticas Sexo femenino Grupo poblacional Embarazo y lactancia Inicio de menstruación y menopausia Antecedente de radiación Densitometría del tejido mamario Antecedente personal previo de cáncer de mama AHF Mayor edad Enfermedades No cancerosas de la mama



Dado que en la actualidad las mujeres con cáncer de mama tienen una mayor sobrevida, tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral, la incidencia acumulativa a 10 años es de 4%. Sin embargo, es muy variable dependiendo de algunos otros factores entre los que se encuentran las mutaciones germinales, historia familiar y la terapia de neoadyuvancia implicada en el primer cáncer de mama.

1.3.2.2 Etiología

La gran mayoría del cáncer de mama es de origen multifactorial sin embargo en el 10-15% se encuentra un origen genético. Dentro de la etiología genética existen múltiples genes asociados a un riesgo incrementado a lo largo de la vida para desarrollar este tipo de cáncer entre los que se encuentran *TP53*, *STK11*, *PTEN* entre otros, sin embargo, 25-35% de los cánceres de mama hereditarios son por mutaciones en los genes *BRCA1/2*, los cuales son considerados de alta penetrancia (41-90%) a lo largo de la vida para desarrollar este tipo de cáncer a una edad más temprana. Un estudio de cohorte prospectivo encontró un riesgo acumulado a los 80 años de 72% en portadores de VP/VPP en *BRCA1* y 69% para *BRCA2*(24,25). Existe evidencia que apunta a un cáncer más agresivo o de peor pronóstico asociado a mutaciones en estos genes. Algunos meta-análisis recientes han reportado que los portadores de VP/VPP en los genes *BRCA1/2* tuvieron una peor sobrevida en comparación con los no portadores. Sin embargo, estos hallazgos continúan siendo controversiales, al día de hoy no existe evidencia suficiente que lo respalde(25–29).

El riesgo para desarrollar cáncer de mama contralateral (CMC) en mujeres portadoras de VP/VPP en *BRCA1/2* es aproximadamente 2-4 veces más en comparación con mujeres no portadoras, reportándose un riesgo acumulado del 40%, 20 años posterior al primer cáncer de mama en portadoras de *BRCA1* y 26% para *BRCA2*, siendo este riesgo edad dependiente (mayor en mujeres diagnosticadas <40 años) (25,30,31).

Algunas características histopatológicas se han encontrado con mayor frecuencia en portadores de variantes en estos genes entre las que se encuentran el triple negativo (receptor hormonal y HER2)(32–37). En el sexo masculino también se ha reportado un riesgo incrementado de cáncer de mama encontrándose en un 4-14% de todos los varones afectados una mutación en *BRCA1/2*, con un riesgo acumulado a lo largo de la vida para portadores de *BRCA1* de 1.2% y de 7-8% para *BRCA2* a diferencia de los no portadores, que presentan un riesgo del 0.1%(25,38–41).

1.3.3 Cáncer de ovario



El cáncer de ovario es la octava causa de muerte en mujeres en el mundo y la sexta en México. Actualmente se reportan 300,000 casos nuevos de cáncer de ovario y 185,000 muertes anuales asociadas, con una incidencia más alta en países desarrollados. De acuerdo a cifras de Globocan 2018 en México se diagnostican alrededor de 4,759 casos nuevos de cáncer de ovario anualmente y 2,764 muertes, representando el segundo cáncer ginecológico con mayor mortalidad. En México un estudio realizado por Gomez-Dantes observó que el aumento de la población contribuyó a un aumento del 26% en muertes por cáncer de ovario entre el 1990 y 2013(43).

El cáncer de ovario es un grupo heterogéneo de neoplasias y se clasifica de acuerdo al tipo como y grado de diferenciación tumoral. El 85% corresponde a carcinoma epitelial el cual puede ser clasificado en 4 tipos: seroso (52%), carcinoma mucinoso (6%), carcinoma endometroide (8%) y carcinoma de células claras (6%).

Dentro de la etiología del cáncer de ovario se ha encontrado una predisposición genética asociada principalmente a *BRCA1*, *BRCA2* y síndrome de Lynch en el 10% de los casos. El riesgo de presentar cáncer de ovario en portadoras de VP en *BRCA1* y *BRCA2* es del 39-65% y 11-37% respectivamente. Existen otros factores que se han visto asociados a un riesgo incrementado de cáncer de ovario entre los que se encuentran factores modificables y no modificables (**tabla 2**).

Tabla 3. Factores de riesgo asociados al cáncer de ovario.

Factores modificables	Factores no modificables
Tabaco Terapia de reemplazo hormonal Factores dietéticos	Síndrome de Lynch Mutación en BRCA1/2 AHF Ciclos de ovulación ininterrumpidos Endometriosis Raza

El contar con antecedentes heredofamiliares (AHF) positivos se ha asociado a un mayor riesgo de etiología genética. El riesgo incrementa dos veces cuando hay historia familiar en segundo grado y hasta cuatro veces cuando se trata de familiares de primer grado. Un estudio en población mexicana reportó que menos del 10% de las pacientes con cáncer de ovario tienen historia familiar(7). Otro estudio, reportó que el 75% de los pacientes con mutaciones en un gen *BRCA* tenían historia familiar de cáncer, sin embargo, la mayoría de estos casos estaban relacionados con cáncer de mama (44).

Se sugiere que el cáncer de ovario comparte susceptibilidad con cáncer colorrectal, mama, endometrio, hígado y primario desconocido. En algunos estudios se reporta



que del 13-18% del cáncer de ovario ésta asociado a VP/VPP en los genes *BRCA1/2*(8,29,42). Un estudio previo en mujeres mexicanas con cáncer de ovario reportó una prevalencia del 28% para mutaciones en *BRCA1/2*, así mismo, estas mutaciones se asociaron más comúnmente con el subtipo alto grado seroso papilar(7). En dos estudios mexicanos Garza-Villarreal et al y Gallardo-Rincon et al, se encontró que la prevalencia de la mutación fundadora ex9-12del, entre las pacientes con cáncer de ovario y VP/VPP en *BRCA* era de 35% y 28.2%, respectivamente(7).

Las mujeres portadoras de mutaciones en estos genes tienen una mejor respuesta al tratamiento y es menos probable que la enfermedad progrese dentro de los seis meses posteriores al final de la terapia primaria en comparación con aquellos que no tienen la mutación. Varios estudios han informado que la presencia de mutaciones en los genes *BRCA* se correlaciona con una mejor supervivencia en pacientes con cáncer de ovario, sin embargo algunos otros estudios recientes no han encontrado asociación significativa. Este hallazgo puede corresponder a una mejor respuesta al tratamiento de quimioterapia que se vuelve más exitoso debido a la deficiencia en los mecanismos de reparación de daños en el ADN en los que están involucrados *BRCA1/2*(45,46).

Actualmente se están llevando a cabo algunos protocolos de investigación registrados en el NIH por parte de instituciones mexicanas. Dentro de estos se encuentran: eficacia de Olaparib en monoterapia vs quimioterapia de agente único elegida por el médico en el tratamiento del cáncer de ovario recidivante sensible al platino en pacientes portadoras de mutaciones *BRCA 1/2* de la línea germinal; Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal para estadios IIIc y IV; y Romiplostim para el manejo de la trombocitopenia inducida por la quimioterapia (44).

1.3.4 Cáncer de páncreas

A nivel mundial de acuerdo con datos reportados por el GLOBOCAN 2017 el cáncer de páncreas es la séptima causa de muerte asociada a cáncer en ambos sexos. En México este tipo de cáncer representa la decimosegunda causa de cáncer con 4,889 casos por año con 4.9% de defunciones según datos obtenidos por INEGI(47). Es considerado uno de los cánceres más agresivos, siendo el adenocarcinoma ductal de páncreas el tipo histológico más frecuente en el 85% de los casos(47). El factor de riesgo más importante para cáncer de páncreas es la edad, suele presentarse en edades avanzadas (media de diagnóstico 72 años) y es raro que se presente antes de los 45 años(48).__El resto de los factores de riesgo se encuentran mencionados en la **(tabla 3)**.

El curso de la enfermedad suele ser insidioso y no suele dar manifestaciones hasta etapas muy tardías por lo que solo el 15-20% de los pacientes son candidatos a pancreatomectomía al momento del diagnóstico. Se ha encontrado que el sexo



masculino tiene un mayor riesgo en comparación con el femenino (13.5 por 10,000 habitantes vs 10.8). Así mismo se ha reportado que la población negra tiene un mayor riesgo que la población blanca no hispana (15.8 vs 12/100,000) y el riesgo es mas bajo en asiáticos e hispanos (9.5/10,000 y 10.7/100,000, respectivamente)(49). Se estima que 5-10 % de todos los pacientes con este tipo de cáncer tienen AHF(50). Estudios recientes de GWAS han identificado algunas variantes asociadas a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. Hasta el momento la asociación más fuertemente encontrada es en variantes que determinan el grupo sanguíneo ABO. Se ha reportado que los individuos con grupo sanguíneo diferente al O tienen un riesgo incrementado en comparación con el grupo sanguíneo O(51,52). Actualmente esta área continúa siendo una línea de investigación.

Al día de hoy se han descrito dos categorías para riesgo hereditario de desarrollar cáncer de páncreas. La primera se refiere al cáncer pancreático familiar en el cual existe una predisposición familiar a este tipo de cáncer en ausencia de un síndrome de predisposición identificable(50,51). Se ha reportado agregación familiar para cáncer de páncreas, lo cual incrementa el riesgo para los familiares no afectados de desarrollarlo. Este riesgo se ha reportado especialmente incrementado cuando son múltiples familiares de primer grado los afectados. Un estudio realizado en el Hospital John Hopkins reportó un riesgo 18 veces mayor cuando al menos 2 familiares de primer grado estuvieran afectados en comparación con un individuo con cáncer pancreático esporádico, si se tienen 3 familiares de primer grado ese riesgo se incrementa 57 veces más. La segunda categoría representa el grupo de pacientes con variantes patogénicas identificadas en genes asociados a síndromes de predisposición a cáncer(50). En el caso de VP en *BRCA1* y *BRCA2* asociadas a cáncer de páncreas se han reportado en el 1-11% y 0-17%, respectivamente. Sin embargo, algunos de los estudios en donde se encontraron estos porcentajes tienen la limitante de que solo se incluyeron pacientes con cáncer pancreático familiar o individuos de ascendencia Judía Askenazi (53–61). En el caso de los Judíos Askenazi con antecedente de cáncer de páncreas podrían tener una mayor probabilidad de ser portadores de VP/VPP en *BRCA1/2* con una prevalencia del 5.5%-19% siendo más frecuente variantes en *BRCA2*(58,59,61).

Tabla 4. Factores de riesgo asociados a cáncer de páncreas

Factores modificables	Factores no modificables
Virus hepatitis B y C Helicobacter pylori Uso de aspirina y AINES Consumo de alcohol y tabaco Dieta Obesidad	AHF Raza VP en genes relacionados a predisposición Grupo sanguíneo Fibrosis Quística Pancreatitis crónica no hereditaria Quistes pancreáticos



1.3.5 Cáncer de próstata

El cáncer de próstata representa el segundo tipo de cáncer más frecuente en el sexo masculino seguido de cáncer de piel. Tiene una incidencia anual de 1,400,000 casos nuevos al año y representa la 5ta causa de muerte asociada a cáncer en el mundo (7.8 muertes por cada 100,000 hombres). En Estados Unidos representa la primera causa de cáncer en hombres, representando el 27% de todos los cánceres en el país. Existe una incidencia cinco veces mayor en países desarrollados. Sin embargo, se cree que esta mayor incidencia está sobreestimada debido a que en estos países tienen al alcance estudios de tamizaje entre los que se encuentra el antígeno prostático por lo que su tasa de detección es más alta lo que a su vez explica una mayor sobrevida(1,62,63). En México, este tipo de cáncer tiene una de las incidencias más bajas entre los países de latinoamerica siendo de 27.3 casos por cada 100,000 habitantes y una mortalidad de 11.3 muertes por cada 100,000 hombres.(62).

En otros países se ha reportado que la gran mayoría de los pacientes se diagnostican en etapas avanzadas, principalmente en los países de bajo acceso lo cual es compatible con lo reportado en 2 estudios mexicanos reportando que el 93% y el 75% del cáncer de próstata al momento del diagnóstico es clasificado en un cáncer de alto grado o con pobre pronóstico (Gleason >7), respectivamente(64–66). El cáncer de próstata se considera uno de los que presenta mayor heredabilidad, pues se le atribuye el 57% de la variación interindividual del riesgo a factores genéticos(67). Al día de hoy se han descrito más de 100 variantes que representan aproximadamente el 33% del exceso de riesgo familiar de cáncer de próstata(67–70).

Las mutaciones en genes como *BRCA1/2*, *MSH2* Y *HOXB13* representan una pequeña proporción de los casos familiares, siendo más frecuentes en el cáncer metastásico o de alto o muy alto riesgo. Las mutaciones que disrupten la función de reparación de daño del DNA se han asociado a un comportamiento clínico agresivo así como a una mortalidad específica. En un estudio reciente se identificó en el 11.8% de los pacientes con cáncer de próstata una VP en genes encargados de mantener la integridad del DNA y hablando específicamente de *BRCA2* en el 1.2-1.8% del total de casos de cáncer de páncreas(70–73). En un artículo en donde se tomaron 3,607 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata se encontró en 620 (17.2%) una mutación germinal y sólo el 30.7% eran variantes en los genes *BRCA1/2* (25,74).

Estudios recientes han observado que los hombres portadores de VP en *BRCA1/2* responden bien a inhibidores PARPi y terapia a base de platino. _A diferencia de otros cánceres en el caso específico de próstata, se tiene información limitada respecto a la frecuencia de VP en algunos grupos étnicos entre los cuales destaca la población mexicana.



1.3.6 Melanoma

El melanoma es una neoplasia que se origina de los melanocitos que derivan de la cresta neural. En México los pacientes con este tipo de cáncer acuden a valoración en etapas muy avanzadas lo que repercute fuertemente en el pronóstico(75). Existen 4 tipos histopatológicos: acral lentiginoso, léntigo maligno, nodular y extensión superficial. En nuestro país el más frecuente es el acral lentiginoso. Los principales sitios donde se presenta son zonas poco expuestas a radiación UV (subungueal, plantar y palmar)(75).

Un bajo porcentaje del melanoma (5-12%) se asocia a pacientes que tienen antecedentes heredofamiliares(76). Se calcula que en el 45% de los casos se puede relacionar con mutaciones en *CDKN2A*(77,78). Un estudio reciente sugiere que la frecuencia de mutaciones en este gen es muy variable dependiendo los criterios de selección utilizados (5-72%).

Hasta el momento existe evidencia controversial respecto al riesgo incrementado de melanoma en portadores de VP en *BRCA1/2*. En un informe del BCLC (Breast Cancer Linkage Consortium) se reportó un riesgo relativo para melanoma cutáneo de 2.6. Así mismo en el caso de VP en *BRCA2* existe literatura que sugiere una agregación de melanoma ocular(79). Otro estudio realizado en Judíos Ashkenazi evaluó el riesgo de melanoma asociado a las 3 mutaciones fundadoras en donde no se encontró riesgo incrementado(80).

1.3.7 Otras asociaciones

Algunos estudios sugieren una posible asociación entre VP en *BRCA1* y riesgo incrementado de cáncer uterino seroso el cual es un tipo de cáncer endometrial. Un estudio multicéntrico prospectivo mostró que las pacientes con VP o VPP en *BRCA1* que fueron sometidas a rrSBO sin la realización de histerectomía presentaban un riesgo incrementado para desarrollar este tipo de cáncer. Sin embargo, también se ha propuesto que el riesgo incrementado para cáncer endometrial se asociaba al uso de terapia a base de tamoxifeno. Otro estudio retrospectivo de casos y controles que incluyó 2627 judíos portadores de VP o VPP en *BRCA1/2* encontró un riesgo incrementado para cáncer uterino ($P < .001$)(81). Se han asociado algunos otros tipos de cáncer con un riesgo incrementado en portadores de VP en *BRCA1/2* entre los que se encuentran (cáncer gástrico, hepático y de colon) sin embargo este riesgo incrementado se le ha atribuido en gran parte a la clasificación errónea de cáncer de ovario(25,82).

Existe otra asociación cuando ambos miembros de una pareja son portadores de una variante VP/VPP en *BRCA2 (FANCD2)* o *BRCA1 (FANCS)*, con un alto riesgo de que la descendencia desarrolle anemia de Fanconi, una rara afección autosómica recesiva, la cual presenta un riesgo muy incrementado de desarrollar



ciertos tipos de cáncer a lo largo de la vida, principalmente neoplasias hematológicas como la leucemia mieloide aguda (incidencia de 700 veces más en comparación a la población general) así como tumores sólidos de cabeza, cuello, gastrointestinales, vulvares y anales con una incidencia aproximadamente 50 veces mayor(25,83).

1.4 Diagnóstico Molecular

1.4.1 Generalidades del estudio molecular

En México a partir del 2013 se implementó el panel molecular Hispanel, el cual es un panel de genes que incluye las mutaciones Hispanas recurrentes. Está compuesto por 114 VP conocidas entre las que se encuentra la VP fundadora mexicana (*BRCA1* exón 9–12del). En un estudio reciente realizado en Latinoamérica se reportó que el 47.4% de todos los positivos en población mexicana fueron detectados mediante este panel. Así mismo, este estudio documentó una sensibilidad de Hispanel del 57% en México; 57% en Colombia; 53% en Brasil; 50% en Puerto Rico; y 30% en Perú. La secuenciación BRCA produjo el 41,9 % (99/236) de todos los casos positivos y otros métodos de CNVs se reportaron en 11%(10).

La secuenciación de nueva generación permite analizar paneles multi-gen. El análisis de múltiples genes basado en los antecedentes personales y familiares de cáncer suele ser más eficiente y costo-efectivo. El panel multi-gen también se debe considerar en los casos en los que la sospecha de algún SPC sea alta pero la búsqueda dirigida arrojó un resultado negativo para un SPC en particular(25,84,85).

La identificación de VP/VPP en más de un gen pueden agregar complejidad a la interpretación y dificultar las recomendaciones de riesgos, por este motivo el manejo y seguimiento basado en VP/VPP solo se debe realizar para aquellas variantes VP/VPP que sean clínicamente accionables.(86). Un problema importante asociado a la realización de estos paneles multi-gen es el mayor número de VUS, sin embargo, se espera que conforme aumente la frecuencia de realización de estos paneles disminuyan las VUS.

1.4.2 Puntuación de riesgo poligénico

Los Score de Riesgo Poligénico (SRPs), son un grupo de SNPs asociados a un trastorno o enfermedad específica como es el cáncer hereditario, en algunas ocasiones son incluidos en resultados de pruebas genéticas. Algunos estudios han identificado SRPs asociado con cáncer de mama y receptor de estrógenos negativo en mujeres portadoras de VP/VPP en *BRCA1*, cáncer de mama en portadoras de VP/VPP en *BRCA2* y cáncer de ovario seroso de alto grado en portadoras de VP/VPP en *BRCA1/2*(25,36). Así mismo se han realizado estudios en hombres portadores de VP/VPP en *BRCA1/2* donde se identificaron SRPs asociados a



cáncer de mama y de próstata(87). Una limitante de estos puntajes de riesgo poligénico es que la gran mayoría de los estudios son realizados en individuos de ascendencia europea lo cual no permite que estos hallazgos sean del todo extrapolables al resto de las poblaciones. A pesar de que estos SRPs podrían permitir brindar un riesgo más asertivo, por el momento aún existe falta de validación y las guías de la NCCN no recomiendan su utilización para normar el manejo médico(25).

1.4.3 Criterios para diagnóstico molecular

Para conocer si un individuo es candidato a realización de estudio molecular de los genes *BRCA1/2* se utilizan las guías internacionales disponibles desde 1994 sobre el manejo y referencia a la CG de los pacientes en riesgo de SPC “National Comprehensive Cancer Network (NCCN)”. Dentro de los criterios generales a tomar en cuenta se encuentran los pacientes que cumplan uno de los siete basados en edad, sexo, tipo de cáncer de mama e historia familiar de cáncer. Estos criterios internacionales son basados en grandes meta-análisis y estudios retrospectivos en los cuales se han identificado escenarios clínicos específicos que confieren un riesgo alto para mutaciones en *BRCA1/2*, entre los que se encuentran; cáncer de mama triple negativo el cual se ha asociado a una tasa alta de mutaciones en *BRCA1/2*. Entre el 7-28%, hombres que desarrollan cáncer tienen una tasa de mutación en los genes *BRCA1/2* del 4-16%, mujeres con cáncer de mama ≤ 45 años también se asocian a un mayor riesgo de ser portadores de VP en estos genes. Para poder determinar si un individuo cumple o no los criterios se requiere de un adecuado conocimiento de estas guías (**figura 1**), así como un interrogatorio detallado. Una vez que se establezca si el paciente cumple o no criterios para realizar estudio molecular se debe brindar el asesoramiento genético pertinente e individualizar si es candidato a búsqueda dirigida de *BRCA1/2* o panel multigen(88). Así mismo en los pacientes candidatos a estudio molecular se debe brindar cierta información mínima como parte del asesoramiento pre-prueba para la toma de decisión informada, esta incluye lo siguiente:

- 1- El análisis molecular es opcional y la decisión de someterse o rechazar este estudio debe basarse en los valores y necesidades personales de cada paciente.
- 2- Se le debe brindar al individuo Información general sobre la condición que se está sospechando, incluida la variabilidad y las características comunes.
- 3- Explicar la naturaleza de la prueba (detección, detección de portadores y diagnóstico)
- 4- Comentar las opciones de pruebas alternativas disponibles, así como, las ventajas y desventajas de cada una.
- 5- Explicar los posibles resultados de las pruebas (positivo, negativo, VUS)
- 6- Implicaciones de resultados positivos y opciones de seguimiento si la prueba es positiva.
- 7- Costo de la prueba.



8- La disponibilidad de asesoramiento genético para proporcionar información adicional y evaluación de riesgos a sus familiares, para ayudar en la toma de decisiones(89).

Figura 1. Criterios para estudio molecular en genes de alta penetrancia asociados a cáncer de mama y/o ovario entre los que se incluyen (*BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN* y *TP53*) [Modificada de *NCCN Guidelines, versión 2.2022*]

El estudio molecular está clínicamente indicado en los siguientes escenarios:

- 1. Individuos con un familiar portador de VP o VPP en un gen asociado a susceptibilidad a cáncer**
- 2. Individuos que cumplen alguno de los criterios descritos pero negativos a estudio molecular limitado (análisis de gen único y/o análisis delección duplicación) interesados en un panel multi-gen.**
- 3. Historia personal de cáncer con al menos uno de los siguientes:**
 - 3.1 Cáncer de mama con al menos uno de los siguientes:**
 - a) Diagnóstico ≤ 45 años
 - 3.1.1. Diagnóstico a los 46-50 años con cualquier de los siguientes:**
 - a) Historia familiar desconocida o limitada; o
 - b) Cáncer múltiple primario sincrónico o metacrónico de mama; o
 - c) ≥ 1 familiar cercano con cáncer de mama, ovario, pancreático o prostático a cualquier edad
 - 3.2 ≥ 51 años**
 - 3.2.1 Uno o más familiares con cualquiera de los siguientes:**
 - a) cáncer de mama a los ≤ 50 o cáncer de mama en un hombre a cualquier edad.
 - b) cáncer de ovario a cualquier edad.
 - c) cáncer de páncreas a cualquier edad.
 - d) cáncer de próstata metastásico, intraductal/cribiforme o de riesgo alto o muy alto a cualquier edad.
 - 3.2.1 3 o más cáncer de mama en un paciente o familiar cercano**
 - 3.2.3 2 o más familiares con cáncer de mama o próstata en cualquier grado y a cualquier edad.**
 - 3.2 Diagnóstico a cualquier edad con:**
 - a) Para tomar decisiones terapéuticas utilizando terapia dirigida PARPi para cáncer de mama metastásico.
 - b) Para normar tratamiento adyuvante con olaparib en alto grado o cancer de mama HER 2 negativo.
 - c) Cáncer de mama lobulillar con historia personal o familiar de cáncer gástrico difuso.
 - d) Triple negativo
 - e) Ancestría Judía Askenazi (aplica para mama y próstata)
 - f) Cáncer de páncreas exocrino a cualquier edad



g) Diagnóstico a cualquier edad de cáncer de mama en individuos masculinos.

h) Cáncer epitelial de ovario a cualquier edad (incluyendo trompas de falopio y peritoneal).

i) Cáncer de próstata a cualquier edad con:

- Metastásico, histología intraductal/cribiforme, o grupo de alto y muy alto riesgo.

4. Historia familiar de cáncer

a) Para cáncer de mama, individuo afectado o no afectado con un familiar de primer o segundo grado que cumpla cualquiera de los criterios mencionados previamente (a excepción de solo cumplir el criterio de normar conducta terapéutica a seguir).

- Si el familiar afectado tiene cáncer de páncreas o próstata, solo se debe ofrecer el estudio a familiares de primer grado al menos que sus demás familiares cumplan criterios por historia familiar adicional.

b) Para cáncer de mama se debe hacer estudio molecular en Individuo afectado o no afectado que no reúna ninguno de los criterios previamente mencionados pero que tenga una probabilidad >5% de ser portador de VP en BRCA/2 utilizando los modelos predictores (Tyer-Cuzick, BRCAPro, Canrisk).

c) Para cáncer de próstata se debe hacer estudio molecular en los siguientes casos:

-Uno o más familiares cercanos con:

- Cáncer de mama a cualquier ≤ 50 años
- Cáncer de ovario a cualquier edad
- Cáncer de páncreas a cualquier edad
- Cáncer de próstata intraductal/cribiforme o que pertenezcan al grupo de alto o muy alto riesgo.

- Mas de dos familiares cercanos con cáncer de próstata o mama (cualquier grado), a cualquier edad).

5. El estudio se puede considerar en los siguientes escenarios (brindando un adecuado asesoramiento pre y posprueba.

a) Historia personal de cáncer de mama <60 años y que no reúnan ninguno de los criterios previamente mencionados pueden acercarse a una probabilidad de 2.5% de ser portadores de VP. Teniendo en consideración que la mayoría de las VP serán en genes de penetrancia moderada.

b) Individuo que no cumpla ninguno de los criterios previamente descritos pero con una probabilidad de 2.5-5% de ser portador de VP en BRCA/2 utilizando los modelos predictores (Tyer-Cuzick, BRCAPro, Canrisk).



1.4.4 Rendimiento diagnóstico

Al día de hoy los estudios moleculares para genes asociados a SPC continúan siendo muy heterogéneos dado que se utilizan diferentes aproximaciones siendo, 3 de ellos los más comúnmente utilizados; búsqueda de mutación dirigida, panel multigen y en menor proporción búsqueda de delección/duplicación, cada una de estas técnicas presenta un rendimiento diagnóstico distinto (**tabla 5**) Es por eso que en la mayoría de las ocasiones si no se conoce la VP en ningún miembro de la familia es recomendable realizarlas de manera simultánea. Actualmente se recomienda realizar secuenciación completa con análisis de delección/duplicación y detección de variantes intrónicas patogénicas, en un laboratorio avalado por el Colegio Americano de Patólogos(90).

Tabla 5. Rendimiento de estudio molecular utilizado para genes *BRCA1* y *BRCA2*. [Modificada de Genereview,2022, “*BRCA1-and BRCA2- Associated Hereditary Breast and Ovarian cancer*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>]

Gen	Proporción de variantes en <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> asociadas a síndrome mama-ovario atribuidas a VP en el gen	Proporción de VP detectadas por cada método	
		Secuenciación	Delección/duplicación
<i>BRCA1</i>	66%	87-89%	11%-13%
<i>BRCA2</i>	34%	97-98%	2%-3%

1.4.5 Asesoramiento Genético

El servicio de genética y cáncer implica la evaluación de individuos en riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de la vida y se extiende a brindar un asesoramiento basado en los antecedentes personales y heredofamiliares de cáncer. Al mismo tiempo, la realización de estudios moleculares de genes asociados a SPC y tamizaje oportuno. Por lo anterior, es considerado un proceso complejo tanto para el paciente como para sus familiares. El primer paso consiste en la realización de un árbol genealógico para determinar si podría tratarse de una etiología hereditaria(91).

Los beneficios de la evaluación genética en los pacientes con riesgo de cáncer se han demostrado comparando la tasa de ansiedad en pacientes evaluados antes y después de la consulta(92). Estudios sugieren que algunos pacientes pueden requerir apoyo psicológico adicional para el manejo de la angustia asociada a la espera de conocer su riesgo de desarrollar cáncer(91). Se ha encontrado evidencia que apoya la teoría que el asesoramiento genético aumenta el conocimiento del

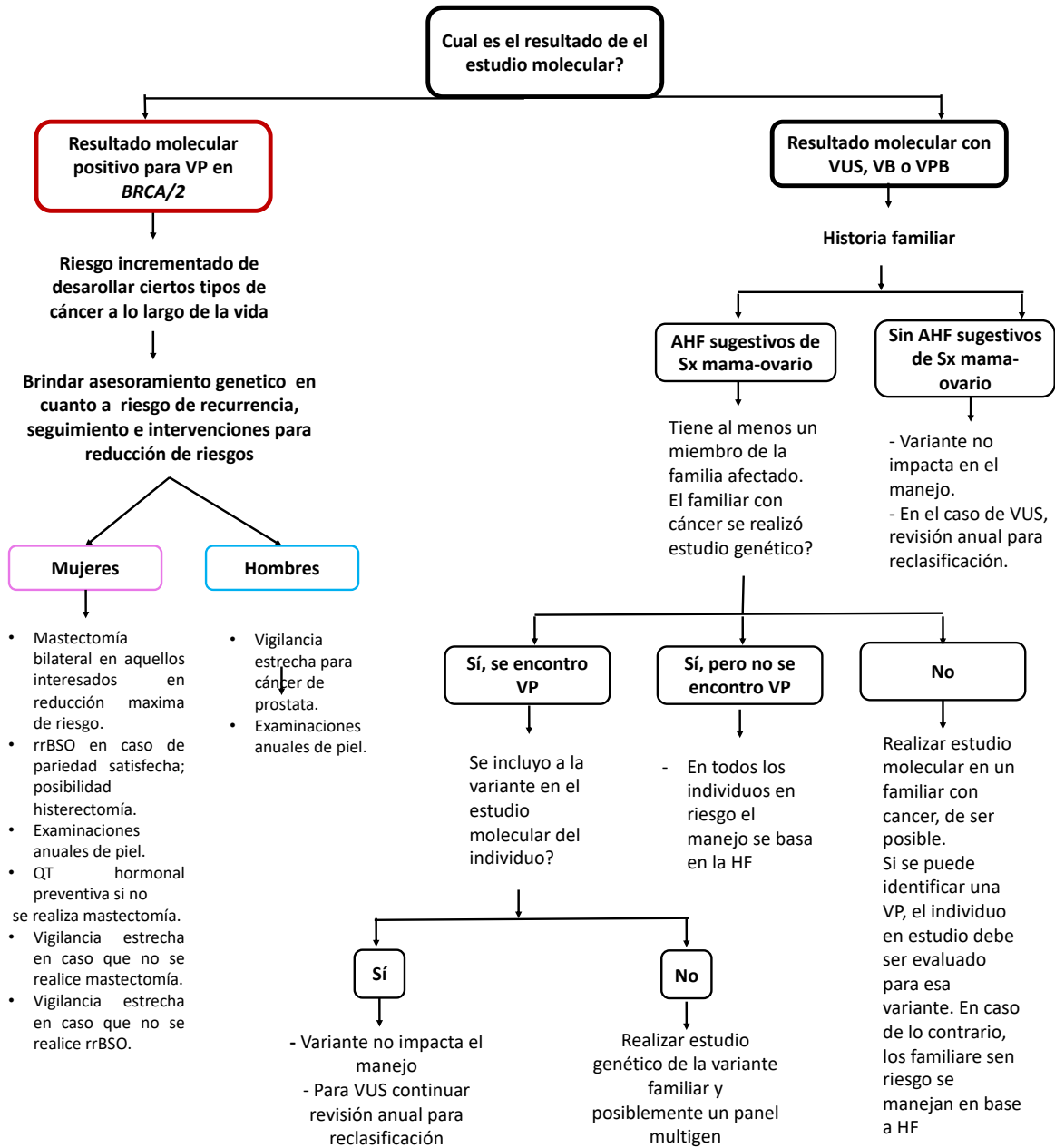


cáncer de mama hereditario y mejora la adecuada percepción de los individuos respecto a su riesgo.

En países de primer mundo como USA, Reino Unido y Canadá el asesoramiento genético forma parte fundamental del manejo interdisciplinario, sin embargo, en México solo la Ciudad de México cuenta con al menos un genetista por cada 100,000 habitantes(93). A pesar que ha habido avances en el reconocimiento de la importancia de los genetistas en el país, se continúa con una deficiencia en la infraestructura para los servicios de genética. La falta de servicios genéticos y el deficiente conocimiento en el campo es un problema de salud pública relacionado con la diversidad geográfica y la alta concentración de genetistas e infraestructura solo en la capital del país. El uso correcto del asesoramiento genético tiene el poder de ayudar a abordar los problemas relacionados con el acceso limitado a los servicios genéticos en el país brindando un tipo adicional de atención médica.



Figura 2. Algoritmo para interpretar un resultado positivo para VP en un individuo sin antecedente personal de cáncer. [Modificada NCCN Guidelines, Versión 1.2022]



1.5 Intervenciones

1.5.1 Mastectomía bilateral profiláctica

Se ha observado en estudios previos que la implementación de mastectomía bilateral profiláctica reduce el riesgo de cáncer mama en un 90% en portadoras de variante en *BRCA1/2*(94,95). A pesar de que este procedimiento suele ser seguro, existe un importante componente psicosocial en las pacientes que se realizan esta medida reductora de riesgo. La mayoría de las pacientes refieren una disminución de la preocupación de desarrollar cáncer y estar satisfechas con la decisión, sin embargo, existen mujeres en las que esto representa un impacto negativo en cuanto a su imagen y sexualidad(96). Por lo que se recomienda realizar una reconstrucción mamaria inmediata a medida de lo posible(25).

1.5.2 Salpingo-forectomía Bilateral

La salpingo-forectomía Bilateral se sugiere en mujeres portadoras de VP en los genes *BRCA1/2*, en el caso de las portadoras de *BRCA1* las recomendaciones sugieren realizarlo a una edad más temprana que en las mujeres portadoras de VP en *BRCA2*, esto se debe a un mayor riesgo asociada a cáncer de ovario en mujeres con mutaciones en *BRCA1*(25).

La toma de decisión es compleja y lo recomendable es que se comente con la paciente los riesgos asociados a menopausia prematura entre los que se encuentra; enfermedades cardiovasculares, síntomas vasomotores, problemas sexuales y osteoporosis. Del mismo modo se debe comentar con las mujeres interesadas respecto al impacto reproductivo que esta cirugía representa en especial en el caso de mujeres que continúan en edad fértil sin paridad satisfecha(25).

Diversos estudios han demostrado la efectividad de la salpingooforectomía reductora de riesgo (RRSO) para reducir el riesgo de cáncer de ovario. Se estima una reducción del 80% posterior a este procedimiento(97). Esta disminución de riesgo no solo se ha asociado a este tipo de cáncer sino también al cáncer de las trompas de Falopio y peritoneal(97). En algunos estudios se ha analizado la detección de cáncer oculto en mujeres que son sometidas a RRSO y en uno de estos estudios se reportó una detección de neoplasia al momento de la realización del procedimiento de 4.6% y 3.5% en mujeres portadoras de variantes en *BRCA1/2* respectivamente(98). En cuanto a la disminución de la mortalidad un artículo reciente reportó una disminución de la mortalidad en mujeres de cualquier edad portadoras de VP en *BRCA1*(5), sin embargo, en el caso de *BRCA2* solo se encontró reducción en la mortalidad en las mujeres de 41-60 años(99). Un hallazgo



que ha destacado en múltiples estudios es el riesgo reducido para cáncer de mama en mujeres portadoras de variantes en estos genes posterior a la RRSO con una reducción del riesgo hasta del 50% (25,94,97,100,101).

1.5.3 Quimio-prevención

En el caso de cáncer de mama se ha observado en estudios previos que el uso de moduladores selectivos del receptor de estrógenos como Raloxifeno y Tamoxifeno reducen el riesgo de cáncer invasivo en mujeres postmenopáusicas, en particular se ha reportado esta asociación en los casos de receptor estrogénico positivo(25,102–106). Así mismo, se ha reportado que en mujeres con VP en *BRCA1/2* en las cuales no se realizó ooforectomía o quimioprevención y que tienen el tejido de la mama contralateral al cáncer intacto, un riesgo estimado del 40% a 10 años para desarrollar CCL(107). Estudios previos reportan una reducción del 45-60% de tumores contralaterales en mujeres portadoras(25,108). Por otro lado, los inhibidores de aromatasa también han mostrado significancia en cuanto a la prevención del cáncer de mama, sin embargo, la evidencia es insuficiente ya que existe tanto literatura que reporta significancia como alguna otra que no sustenta lo anterior(25,109,110). Lo mismo ocurre con los anticonceptivos orales en los que la evidencia también continúa siendo controversial, ya que algunos estudios orientan que no existe riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama en mujeres que consumen ACO(25,111–115). Algo distinto se ha reportado en cáncer de ovario en donde la evidencia apunta que los ACO reducen el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer en un 60% en las portadoras de VP en *BRCA2* y 45-50% en los casos de *BRCA1*(25,114,116).

1.5.4 Terapias dirigidas

1.5.4.1 Inhibidores PARPi

Las polimerasas son una familia de 17 proteínas involucradas en varios procesos celulares:

1. Respuesta a estrés
2. Remodelamiento de cromatina
3. Reparación de DNA
4. Apoptosis

PARP1 (enzima Poli (ADP-Ribosa) inicialmente se identificó con un papel en la detección y reparación de rupturas de DNA de cadena sencilla. Estudios más recientes sugieren un papel en la reparación por escisión de nucleótidos, unión de extremos no homólogos y recombinación homóloga.



Los inhibidores PARPi han demostrado efectividad en el tratamiento de reparaciones de recombinación homóloga en tumores deficientes, principalmente *BRCA 1* y *2*. Actualmente los inhibidores PARPi se encuentran aprobados por la FDA y la EMA para diferentes tipos de cáncer (**tabla 6**)

Dentro de sus funciones PARPi desempeña un papel esencial en la reparación de cadena sencilla (SSBR). Por lo que se hipotetizó que PARPi lleva a letalidad al no permitir la reparación de SSBR lo que confiere una acumulación de daño y posteriormente lleva a apoptosis. El mecanismo molecular mediante el cual PARPi actúa se cree que en parte es por un aumento en la progresión de la horquilla de replicación 1.4 veces más, lo que lleva a un aumento de rupturas de doble cadena (ssDNA).

En los tumores deficientes de recombinación homóloga (HR), como lo son los tumores con mutación de *BRCA1/2*, la inhibición de PARP genera DSBs que solo pueden ser reparados por recombinación homóloga no alélica (NHEJ).

Alguna evidencia sugiere que el estado mutacional de *BRCA1/2* no siempre correlaciona de manera adecuada con la sensibilidad a terapia PARPi por lo que se requieren de nuevos biomarcadores PARPi predictivos(117).

Tabla 6. Historial de aprobación para terapia PARPi de acuerdo con el tipo de cáncer. [Tabla modificada de Rose M et al “PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance”.]

PARPi	Indicación	Requerimiento mutacional
Olaparib	Carcinoma de ovario avanzado	- Mutación germinal en <i>BRCA1/2</i>
	Cáncer de ovario recurrente, trompas de Falopio y peritoneal primario	- Independiente del estado mutacional de <i>BRCA1/2</i>
	Cáncer de mama HER-2 negativo	- Mutación en <i>BRCA1/2</i>
	Primera línea de tratamiento en cáncer de ovario avanzado, trompas y peritoneal primario	- Mutación germinal en <i>BRCA1/2</i> - Respuesta parcial o completa a la QT
	Cáncer pancreático metastásico	- Mutación en <i>BRCA1/2</i> - HRD positivos
	Primera línea de tratamiento en cáncer de ovario avanzado, trompas y peritoneal primario en combinación con Bevacizumab	- HRD positivos - Respuesta parcial o completa a la QT



	Cáncer de próstata metastásico resistente a castración	- HRD positivos
Rucaparib	Carcinomas de ovario avanzados, seguidos de múltiples tratamientos con QT.	- Mutación en <i>BRCA1/2</i>
	Cáncer recurrente de ovario, Falopio y peritoneal primario	- Independiente del estado mutacional de <i>BRCA1/2</i>
	Cáncer de próstata metastásico resistente a castración	- Mutación en <i>BRCA1/2</i>
Niraparib	Cáncer de ovario recurrente, trompas de Falopio y peritoneal primario	- Respuesta parcial o completa a la QT - HRD positivos - Cáncer de ovario avanzado y carcinoma peritoneal
Talazoparib	Cáncer de mama avanzado o metastásico HER-2 negativo	- Mutaciones germinales en <i>BRCA1/2</i>

1.6 Seguimiento

El seguimiento de pacientes con VP identificada depende de la penetrancia del gen afectado. Este seguimiento puede incluir estudios de detección personalizados o medidas quirúrgicas profilácticas, como es el caso de la mastectomía bilateral profiláctica, con reducción de hasta el 90% de riesgo de cáncer de mama en mujeres con una mutación en los genes *BRCA1/BRCA2*, *PALB2*, *TP53* y *PTEN*(96). La salpingooforectomía para reducción del riesgo de cáncer de ovario (reducción de riesgo hasta del 80%)(97). En pacientes portadoras de mutaciones en *BRCA1/2* se recomienda un tamizaje intensivo de cáncer a edad más temprana y de manera más frecuente, entre los que se encuentran resonancia de mama o mastografía, revisiones anuales de piel, antígeno prostático en varones y RM páncreas, uso de medicamentos hormonales para reducir el riesgo (moduladores selectivos de receptores de estrógeno o inhibidores de aromatasa)(25).



Seguimiento detallado acorde a cada tipo de cáncer en individuos portadores de VP o VPP en los genes *BRCA1/2* [Modificado de NCCN Guidelines, versión 2.2022]:

Cáncer de mama:

- Mujeres
 - Concientizar a partir de los 18 años
 - Examen clínico cada 6-12 meses, empezando a los 25 años.
 - Tamizaje de mama
 - Edad 25-29 años, RM mama anual con contraste (mastografía en caso de no contar con posibilidad de RM) o individualizar basados en historia familiar si algún cáncer de mama se presentó antes de los 30 años.
 - Edad 30-75 años mastografía anual con consideración de tomosíntesis y la RM mama con contraste.
 - Edad >75 años manejo debe considerarse acorde a cada individuo.
 - Para individuos portadores de VP o VPP que fueron tratados por cáncer de mama y no cuentan con mastectomía bilateral, tamizaje con mamografía anual con consideración de tomosíntesis y RM mama debe continuar como se descubrió previamente.
 - Discutir opción de mastectomía reductora de riesgo
 - El asesoramiento debe incluir información respecto al grado de protección, opciones reconstructivas y los riesgos. Adicionalmente se debe considerar historia familiar, riesgo de cáncer residual en base a la edad y expectativa de vida.
 - Abordar los aspectos psicosociales y de calidad de vida de la mastectomía de reducción de riesgo.
 - Considerar agentes de reducción de riesgo de cáncer de mama.
- Hombres
 - Autoexploración a partir de los 35 años
 - Examen anual clínico cada año a partir de los 35 años.
 - Considerar tamizaje con mastografía anual en hombres con ginecomastia a partir de los 50 años o 10 años antes del hombre más joven en la familia con diagnóstico de cáncer de mama.

Cáncer de ovario/uterino:

- Se recomienda salpingooforectomía reductora de riesgo típicamente entre los 35-40 años posterior a paridad satisfecha. Se ha observado que mujeres portadoras de VP o VPP en *BRCA2* desarrollan este cáncer a mayor edad (8-10 años después) en comparación con VP en *BRCA1*, es razonable retrasar el manejo de rBSO para cáncer de ovario hasta los 40-45 años en pacientes con variante VP o VPP en *BRCA2* a excepción que los AHF indiquen una edad más temprana de realización de cirugía profiláctica.



- El asesoramiento debe incluir una plática respecto a deseos genésicos, riesgos incrementados de cáncer, grado de protección en cuanto a la cirugía reductora de riesgo para cáncer de ovario y mama, manejo de los síntomas asociados a la menopausia, tratamiento de reemplazo hormonal y de condiciones médicas asociadas.
- La salpingectomía por sí sola no es el manejo estándar para reducción de riesgo, la preocupación de la salpingectomía aislada reductora de riesgo es que los individuos continúan en riesgo para el desarrollo de cáncer de ovario. Adicionalmente, en las mujeres premenopáusicas, ooforectomía parece ser que disminuye el riesgo de desarrollar cáncer, pero la magnitud es desconocida y puede ser gen específico.
- Información limitada sugiere que puede existir un riesgo ligeramente incrementado para desarrollar cáncer uterino seroso en los individuos con VP o VPP en *BRCA1*, la relevancia clínica de esta información es incierta. Se debe discutir los beneficios de realizar en pacientes portadores de VP o VPP en *BRCA1* histerectomía simultáneamente a la rrBSO.
 - Los individuos que se someten a histerectomía al momento de la rrBSO son candidatos a terapia de reemplazo hormonal con estrógenos, la cual está asociada a una disminución del riesgo para cáncer de mama en comparación con la terapia combinada a base de estrógenos y progesterona, la cual es requerida cuando el útero se deja en su sitio.
- En las pacientes que no optan por la rrBSO, ultrasonido transvaginal combinado con CA-125 para tamizaje de ovario, sin embargo, el beneficio es incierto y puede ser dejado a consideración de su médico tratante iniciando a los 30-35 años.
- Considerar agentes reductores de riesgo como opciones para cáncer de ovario.

Cáncer de páncreas:

- Considerar tamizaje de cáncer de páncreas iniciando a los 50 años (o 10 años antes de la edad de inicio del cáncer exocrino pancreático más temprano en la familia).
- Actualmente no se recomienda tamizaje para cáncer de páncreas en portadores de VP o VPP en otros genes que no sean *STK11* y *CDKN2A*, en ausencia de familiares cercanos con antecedente de cáncer de páncreas exócrino.

Cáncer de próstata:

- Empezar a los 40 años.
- Se recomienda tamizaje en individuos portadores de VP o VPP en *BRCA2*.

Melanoma:

- No existe una guía estandarizada para el tamizaje de melanoma en estos pacientes, sin embargo, se recomienda examinación anual de cuerpo completo, al igual que evitar exposición prolongada a radiación UV.



1.7 *BRCA1* y *BRCA2* en población mexicana

La frecuencia de VP en *BRCA1/2* en individuos de Latinoamérica con cáncer se ha reportado entre el 1.2-15.6%(10). Para pacientes con antecedente personal de cáncer de ovario y/o mama se reportó una frecuencia que oscila entre 15-28%(10,11,118). En Latinoamérica, la edad de presentación del cáncer se ha observado en edades más tempranas en comparación con lo observado en países más desarrollados. En México la edad media de presentación del cáncer de mama es a los 50 años(119). Por lo anterior un número mayor de individuos de Latinoamérica cumplen criterios para estudio molecular, sin embargo, el costo de estas pruebas continúa siendo un limitante para la mayor parte de la población mexicana ya que su realización no esta cubierta por el sistema de salud público. En la actualidad existen modelos predictores de riesgo para seleccionar adecuadamente a los individuos con alto riesgo de ser portadores de VP en genes asociados a SPC, sin embargo, una barrera observada de estos modelos es que son basados en población caucásica lo que podría representar una subestimación en otras poblaciones. Estudios previos han analizado el rendimiento del modelo BRCAPRO reportándose de 80% para caucásicos, 75% para americanos africanos y 58-75% en Hispanos de USA. En un estudio reciente de población Latinoamericana se analizó el rendimiento de este modelo en dicha población reportando una sensibilidad de 37.6%, especificidad 44.1%, valor predictivo positivo 44.1%, valor predictivo negativo 89.9% y precisión de 84.3%(10).

En un estudio epidemiológico de una cohorte de 1626 pacientes donde se analizó la frecuencia de VP/VPP en *BRCA1/2* en Latinoamérica se reportó una frecuencia de VP en *BRCA* de 14.5% (236/1627) encontrándose mayor frecuencia en Brasil (26.7%), seguido de México 17.4% y Perú 12.6%. Así mismo se observó que la tasa de VUS varió por país significativamente; 17.8% Perú 12.2% en Brasil y México, 9.8% en Colombia y 9.3% en Puerto Rico(10). En este mismo estudio se reportaron 236 VP de las cuales 48 eran variantes en el número de copias (CNVs)(10). Siendo la delección del exón9-12 fue la más frecuente, representando el 47.9% (23/48) del total de CNVs. En México, de todas las VP encontradas el 34.5% (38/110) fueron CNVs.

Los rearrreglos genómicos grandes representan el 11% de las VP en *BRCA1/2* en Hispanos de USA, de estas el 62% corresponde a la variante fundadora en población mexicana, la *BRCA1* exón9-12del. Está VP se estima que se originó hace aproximadamente 1,440 años y se observa con mayor frecuencia en individuos del centro del país. Por lo anterior en México se implementó una estrategia de bajo costo para realizar estudio molecular en las pacientes de alto riesgo.



2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. Existen diferencias clínicas en los pacientes del INCMNSZ de acuerdo al tipo de variante patogénica identificada en los genes BRCA1/2?

3.OBJETIVO

3.1 Principal

Identificar los tipos de variantes patogénicas más frecuentes en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en pacientes con cáncer de mama-ovario hereditario atendidos en el INCMNSZ.

3.2 Secundarios

- 1- Reconocer una posible correlación fenotipo-genotipo
- 2- Analizar posibles diferencias clínicas entre los pacientes con variantes patogénicas debidas a rearreglo genómico grande versus mutación puntual.

4.MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Es un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrolectivo.

4.2 Tamaño de la muestra

Muestreo por conveniencia. La muestra final estuvo integrada por todos los pacientes con diagnóstico molecular positivo para variante patogénica en los genes *BRCA1* y *BRCA2* atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán como parte de protocolo de investigación (**REF. HEM-1900**)

4.3 Criterios de inclusión

1. Individuos de edad mayor o igual a 18 años.
2. Sexo femenino o masculino.
3. Que cuenten con confirmación molecular de variante patogénica en los genes BRCA1/2.



4.4 Criterios de exclusión:

1. Pacientes con estudio molecular negativo para variantes patógenicas
2. Pacientes con estudio molecular positivo para variantes en genes distintos a *BRCA1* y *BRCA2*.
3. Pacientes con estudio molecular positivo para variantes de significado incierto en los genes *BRCA1* y/o *BRCA2*.

4.5 Criterios de eliminación:

1. Decisión propia del paciente de salir del estudio.

4.6 Variables

Tabla 7. Listado de variables analizadas

Variables analizadas
1. Edad
2. Sexo
3. Gen afectado: <i>BRCA1/2</i>
4. Tipo de variante patogénica
5. Receptores hormonales (en caso de cáncer de mama)
6. Tipo histológico
7. Edad de diagnóstico en caso índice
8. Edad de diagnóstico en los familiares con cáncer
9. Etapa clínica al diagnóstico
10. Cáncer secundario en paciente
11. Lugar de origen: estado
12. Estudio de extensión a familiares
13. Número de familiares con estudio de extensión
14. Número de familiares de primer grado portadores con diagnóstico de cáncer
a) Tipo de cáncer (ovario, mama, colon, páncreas, próstata, melanoma y vejiga)
15. Número de familiares de primer grado portadores sin diagnóstico de cáncer
16. Número de familiares de segundo grado portadores sin diagnóstico de cáncer
17. Medidas reductoras de riesgo



4.7 Operacionalización de variables

Tabla 8. Definición, tipo de variable y escala de medición para cada una.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS			
Sexo	Fenotipo masculino o femenino	Nominal Dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de recolección de datos	Numérica	Edad en años y meses
Procedencia	Entidad federativa de donde es originario el paciente	Nominal cualitativa	Código de INEGI
CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR			
Receptor estrógenos	Grupo de receptores celulares que son activados por la hormona 17β -estradiol o estrógeno.	Categórica	1. Positivo 2. Negativo 3. No especificado
Receptor progesterona	Proteína que se encuentra en el interior de las células del tejido reproductor femenino, otros tipos de tejidos y algunas células cancerosas.	Categórica	1. Positivo 2. Negativo 3- No especificado
HER2/Neu	El HER2/neu (receptor tirosina-proteína quinasa erbB-2), localizado en el cromosoma 17. Es un protooncogén.	Nominal cualitativa	1. Positivo 2. Negativo 4- No especificado
ESTUDIO MOLECULAR			
Gen <i>BRCA1</i>	Es un gen supresor de tumores. Regula el ciclo celular y evita la proliferación celular descontrolada. Su proteína "síndrome de susceptibilidad a cáncer de mama tipo 1" forma parte del sistema de detección y reparación de los daños del ADN.	Dicotómica Nominal	1. Si 2. No



Gen <i>BRCA2</i>	Es un gen supresor de tumores. Regula el ciclo celular y evita la proliferación celular descontrolada. Su proteína "síndrome de susceptibilidad a cáncer de mama tipo 2" forma parte del sistema de detección y reparación de los daños del ADN.	Dicotómica Nominal	1. Si 2. No
Variante patogénica sin sentido	Cambia un codón que codificaba para un aminoácido por uno de terminación (UAG, UAA, UGA) y propicia una terminación prematura del polipéptidos por lo que resulta en una proteína trunca.	Dicotómica Nominal	1. Si 2. No
Variante patogénica de sentido equivocado	Cambio produce un codón nuevo que codifica un aminoácido diferente	Dicotómica Nominal	1. Si 2. No
Variante patogénica de cambio en el marco de lectura	Se añaden o eliminan (inserciones y deleciones) un número determinado de bases diferente a 3), a partir del punto de la mutación la lectura del código genético se altera y propicia la adición de aminoácidos diferentes a los que estaban codificados originalmente.	Dicotómica Nominal	1. Si 2. No
Variante del sitio de splicing	Una alteración en la secuencia de ADN que ocurre en el límite de un exón y un intrón (sitio de empalme). Este cambio puede interrumpir el empalme del ARN, lo que da como resultado la pérdida de exones o la inclusión de intrones y una secuencia de codificación de proteínas alterada.	Dicotómica Nominal	1. Si 2. No
Delección	Uno o más nucleótidos no están presentes (deletados).	Dicotómica Nominal	1. Si 2. No
HALLAZGOS HISTOPATÓLOGICOS			



Tipo histopatológico	Aspecto microscópico del tejido afectado	Categórica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adenocarcinoma lobulillar infiltrante de mama 2. Adenocarcinoma ductal infiltrante de mama 3. Adenocarcinoma seroso de alto grado de ovario
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS			
Tipo de cáncer	Localización primaria del cáncer	Categórica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mama 2. Ovario 3. Próstata 4. Páncreas 5. LNH 6. Melanoma 7. Cacu 8. Renal 9. Pulmonar 10. Endometrio
Estadio clínico al diagnóstico	Indica si el cáncer se encuentra localizado o si se ha diseminado a ganglios linfáticos u órganos distantes.	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. I 2. II 3. III 4. IV
Sin cáncer	Individuo que no tiene diagnóstico de cáncer	Categórica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No 3. No especificado
MEDIDAS REDUCTORAS DE RIESGO			
Mastectomía profiláctica bilateral	Resección quirúrgica de ambas mamas con la finalidad de reducir el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer.	Dicotómica nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No 3. No especificado
Histerosalpingooforectomía	Resección quirúrgica de ambas trompas de falopio y ovarios con	Dicotómica nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No



profiláctica bilateral.	la finalidad de reducir el riesgo de desarrollar estos tipos de cáncer.		3. No especificado
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES			
Antecedentes heredofamiliares de cáncer	Antecedentes familiares de algún tipo de cáncer	Dicotómica nominal	1. Si 2. No 3. Desconoce
Estudio de extensión a familiares	Realización de estudio molecular a los familiares del probando	Dicotómica nominal	1- Si 2- No 3- Desconoce
Familiares de primer grado portadores con diagnóstico de cáncer	Resultado positivo para VP/VPP en los genes <i>BRCA1/2</i> en padres, hermanos y/o hijos con antecedente de algún tipo de cáncer.	Dicotómica nominal	1. Si 2. No 3. Desconoce
Familiares de primer grado portadores sin cáncer	Resultado positivo para VP/VPP en los genes <i>BRCA1/2</i> en padres, hermanos y/o hijos sin antecedente de cáncer.	Dicotómica nominal	1. Si 2. No 3. Desconoce
Familiares de segundo grado portadores con diagnóstico de cáncer	Resultado positivo para VP/VPP en los genes <i>BRCA1/2</i> en tíos, abuelos, sobrinos y/o medios hermanos con antecedente de algun tipo de cáncer.	Dicotómica nominal	1. Si 2. No 3. Desconoce
Familiares de segundo grado portadores sin cáncer	Resultado positivo para VP/VPP en los genes <i>BRCA1/2</i> en tíos, abuelos, sobrinos y/o medios hermanos sin antecedente de cáncer.	Dicotómica cualitativa nominal	1. Si 2. No 3. Desconoce
ESTUDIOS DE EXTENSIÓN A FAMILIARES EN RIESGO			
Los familiares del caso índice optaron por realizarse estudio de extensión?	Que decisión tomaron los familiares del caso índice en cuanto a realizarse estudio molecular de extensión.	Dicotómica nominal	4. Si 5. No 6. Desconoce
Numero de familiares positivos al		Ordinal	0. Ninguno 1. 1 2. 2



estudio de extensión			3. 3 4. 4 5. 5 6. 6 7. 7 8. 8 9. No especificado
Numero de familiares positivos asintomáticos al momento del estudio de extensión		Ordinal	0.Ninguno 1. 1 2. 2 3. 3 4. 4 5. 5 6. 6 7. 7 8. 8 9. No especificado

5.8 Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva para determinar las características de los pacientes portadores de VP en *BRCA1* y *BRCA2*. Para comparar posibles diferencias en las características entre ambos grupos se realizó prueba exacta de Fisher, usando el programa GraphPad, versión en línea (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1>). El protocolo de investigación fue aprobado por los comités de bioética y ética en Investigación del INCMNSZ (Ref. HEM-1900).

6. RESULTADOS

5.1 Descripción de la muestra

Se realizó una revisión de la base de datos de los pacientes con estudio molecular de genes relacionados a síndromes de predisposición a cáncer vistos por el departamento de Oncogenética y/o Genética en el Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) durante el periodo de enero del 2017 a diciembre del 2021. Se incluyeron a todos los casos índice y sus familiares



que contaron con estudio molecular positivo para VP en los genes *BRCA1/2*. El análisis molecular de las VP se realizó a través de diferentes estrategias: 1) Protocolos institucionales activos (HEM-1900); 2) Estudios de secuenciación del gen único (Institucional); 3) Búsqueda de RGR mediante análisis de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) y detección de mutación específica en *BRCA1/2* con secuenciación Sanger (Institucional); 4) Paneles multigenes de diversos laboratorios comerciales. La muestra total de estudio se presenta en la **Figura 3**. Todas las variantes fueron evaluadas de acuerdo a frecuencia, efecto de la VP (cambio en el marco de lectura, sin sentido, sentido erróneo, aceptor o donador del sitio de empalme), tipo de VP (puntual, inserción/delección/duplicación o rearrreglo genómico grande). -Para la clasificación de las variantes se realizó búsqueda en la base de datos de acceso público Clinvar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>). Se recabaron las variables ya señaladas, se consideró caso índice al primer integrante de la familia visto en la consulta por antecedente personal y/o familiar de cáncer). Se recabaron AHF de cáncer en cada caso índice, se indagó sobre la aceptación de estudios en cascada a los familiares en riesgo, así como la realización de cualquier cirugía reductora de riesgo (mastectomía bilateral y/o histerosalpingooforectomía).

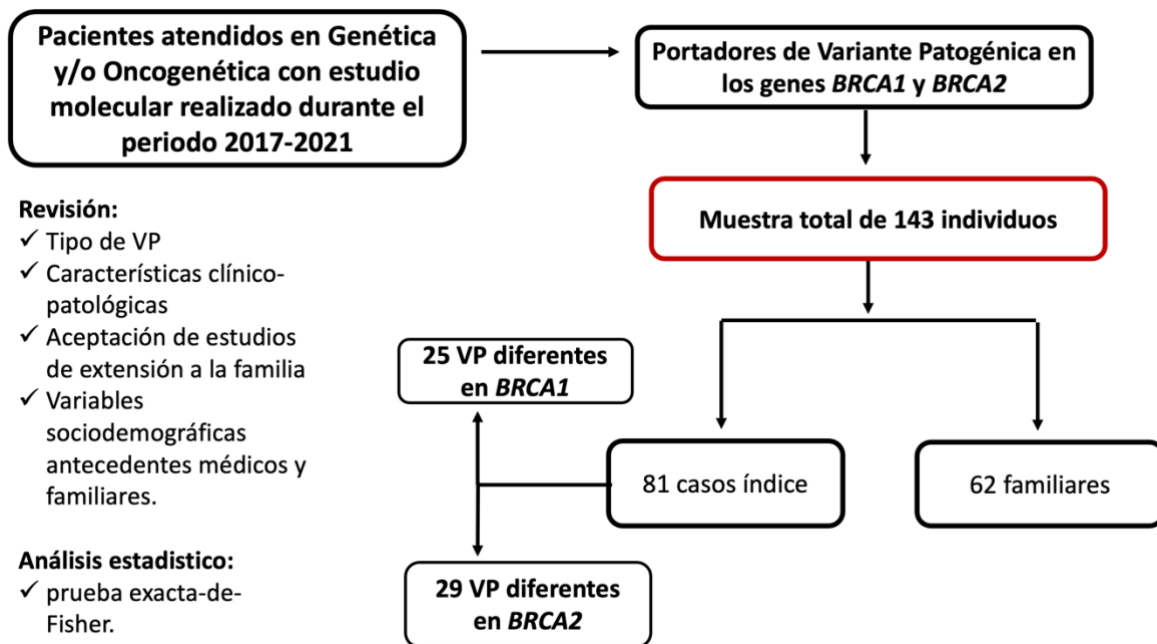


Figura 3. Descripción de la muestra estudiada.

Se identificaron 143 pacientes con resultado molecular positivo para VP en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. De estos 81 pacientes correspondían a casos índices y 62



familiares. Hubo un total de 25 VP distintas en *BRCA1* y 29 VP diferentes en *BRCA2*. (**Tablas 9 y 10**).

La VP identificada con mayor frecuencia en *BRCA1* fue la ex9-12del, que se identificó en 12 familias, (48%) seguido de la mutación c.211A>G, encontrada en otras 3 familias. En *BRCA2*, la más frecuente fue la c.3264dupT, identificada en 4 familias, seguida de c.5631del y c.8168A>G, cada una en 3 familias distintas. Se encontraron 12 mutaciones recurrentes (presentes en ≥ 2 familias) de las cuales 33.3% (4/12) corresponden a VP en *BRCA1* y 66.6% (8/12) en *BRCA2*. El número y frecuencia de variantes observadas se muestra en las **Tablas 9 y 10**.



Tabla 9. Espectro de las 25 variantes patogénicas observadas en *BRCA1* en 40 familias mexicanas.

Variante patogénica	Cambio en la proteína	Tipo de mutación	Frecuencia (%)
Mutación puntual (n=8)			
c.211A>G	p.Arg71Gly	Sentido erróneo	3 (12)
c.5123C>A	p.Ala1708Glu	Sin sentido	2 (8)
c.3640G>T	p.Glu1214Ter	Sin sentido	1 (4)
c.5095C>T	p.Arg1699Trp	Sentido erróneo	1 (4)
c.376C>T	p.Gln126Ter	Sentido erróneo	1 (4)
c.241C>T	p.Gln81Ter	Sin sentido	1 (4)
c.5194-1G>T	-	Aceptor del sitio CE*	1 (4)
c.81-1G>A	-	Aceptor del sitio CE*	1 (4)
Duplicación/delección/inserción (n=11)			
c.68_69del	p.Glu23fs	Cambio marco de lect.	2 (8)
c.1674del	p.Gly559fs	Cambio marco de lect.	1 (4)
c.5030_5033del	p.Thr1677fs	Cambio marco de lect.	1 (4)
c.2806_2809del	p.Asp936fs	Cambio marco de lect.	1 (4)
c.1407_1408delAA	p.Ser470fs	Cambio marco de lect.	1 (4)
c.1961delA	p.Lys654fs	Cambio marco de lect.	1 (4)
c.3274_3274delG	p.Glu1092Argfs	Cambio marco de lect.	1 (4)
c.3759_3760delTA	p.Lys1254fs	Cambio marco de lect.	1 (4)
c.4165_4166del	p.Gln1388_Ser1389insTer	Sin sentido	1 (4)
c.5059GTT	p.Val1688del		1 (4)
c.815_824dup	p.Thr276fs	Cambio marco de lect.	1 (4)
Rearreglos genómicos grandes (n=6)			
ex9-12del	-	-	12 (48)
ex21-22del	-	-	1 (4)
ex1-16del	-	-	1 (4)
ex1-3del	-	-	1 (4)
ex17del	-	-	1 (4)
ex8-11del	-	-	1 (4)

En rojo se encuentran aquellas mutaciones encontradas en 3 o más familias.

CE: Corte y empalme

Lect: lectura



Tabla 10. Espectro de las 29 variantes patogénicas observadas en *BRCA2* en 41 familias mexicanas.

Variante patogénica	Cambio proteico	Tipo de mutación	Frecuencia (%)
Mutación puntual (n=9)			
c.8168A>G	p.Asp2723Gly	Sentido erróneo	3 (10.3)
c.8839G>T	p.Glu2947Ter	Sin sentido	2 (6.8)
c.8009C>T	p.Ser2670Leu	Sentido erróneo	1 (3.4)
c.9018C>A	p.Tyr3006Ter	Sin sentido	1 (3.4)
c.1909+1G>A	n/a	Donador del sitio CE*	1 (3.4)
c.2376C>A	p.Tyr792Ter	Sin sentido	1 (3.4)
c.4707C>A	p.Tyr1569Ter	Sin sentido	1 (3.4)
c.4889C>G	p.Ser1630Ter	Sentido erróneo	1 (3.4)
c.9256+2T>C	n/a	Donador del sitio CE*	1 (3.4)
Duplicación/delección/inserción (n=20)			
c.3264dupT	p.Gln1089Serfs	Cambio marco de lect.	4 (13.7)
c.5631del	p.Asn1877fs	Cambio marco de lect.	3 (10.3)
c.5946del	p.Ser1982fs	Cambio marco de lect.	2 (6.8)
c.6024dup	p.Gln2009fs	Cambio marco de lect.	2 (6.8)
c.9699_9702del	p.Cys3233fs	Cambio marco de lect.	2 (6.8)
c.2808_2811del	p.Ala938Profs	Cambio marco de lect.	2 (6.8)
c.7958_7959dup	p.Leu2654fs	Cambio marco de lect.	1 (3.4)
c.5542del	p.Ser1848fs	Cambio marco de lect.	1 (3.4)
c.5576_5579del	p.Ile1859fs	Cambio marco de lect.	1 (3.4)
c.7525dupA	p.Ser2509fs	Cambio marco de lect.	1 (3.4)
c.5073dup	p.Trp1692fs	Cambio marco de lect.	1 (3.4)
c.658_659delGT	p.Val220fs	Cambio marco de lect.	1 (3.4)
c.7556dupC	p.Arg2520fs	Cambio marco de lect.	1 (3.4)
c.5116_5118del	p.Asn1706fs	Cambio marco de lect.	1 (3.4)
c.5290_5291del	p.Ser1764fs	Cambio marco de lect.	1 (3.4)
c.593delT	p.Leu198Ter	Sin sentido	1 (3.4)
c.6078_6079del	p.Glu2028fs	Cambio marco de lect.	1 (3.4)
c.6405_6409del	p.Asn2135fs	Cambio marco de lect.	1 (3.4)
c.8385del	p.Pro2796fs	Cambio marco de lect.	1 (3.4)
c.9075dupA	p.Thr3033Asnfs	Cambio marco de lect.	1 (3.4)
BRCA2 rearreglos genomicos grandes (n=0)			

En rojo se encuentran aquellas mutaciones encontradas en 3 o mas familias.

CE: Corte y empalme/lect: lectura



En la **Tabla 11 y 12** se observa una descripción de las características de los pacientes, características de los tumores, AHF y medidas de reducción de riesgo. En cuanto a las características generales de las 81 familias incluidas en el presente estudio 97.4% pertenecían al sexo femenino, el 67.9% tenían AHF de cáncer con un promedio de 2.75 familiares. En cuanto a las medidas de reducción de riesgo se realizó alguna de ellas en el 38.2% de los casos índices. Los cánceres primarios identificadas con mayor frecuencia fueron el cáncer de mama (66.6%), y cáncer de ovario (20.9%), el cáncer de páncreas, próstata, colon y linfoma no hodgkin se identificaron únicamente en 1 paciente respectivamente (1.3%). La media de edad de presentación del primer cáncer en los casos índice fue de 40.7 (22_{min}-65_{max}) y 43.6 (26_{min}-76_{max}), para PVP en *BRCA1* y *BRCA2*, respectivamente. En el 83.1% de los casos la edad al diagnóstico fue ≤ 50 años. En cuanto a los estudios de extensión a familiares en riesgo, se lograron recabar los datos en 50/81 familias (61.7%), en todas ellas, se les ofreció el estudio en cascada. En el 74.0% de las familias se realizó uno o más estudios de extensión, se incluyeron en total. Se obtuvo un resultado positivo para VP en *BRCA1/2* en 64/163 (39.2%) familiares, de los cuales el 85.9% se encontraban asintomáticos al momento de la entrega de su resultado.

Tabla 11. Características clínicas de los 81 casos índices con VP en *BRCA1* y *BRCA2*

Característica	PVP <i>BRCA1</i> n (%)	PVP <i>BRCA2</i> n (%)	Total n (%)
Sexo	40 (100)	39 (95)	79 (97.6)
Mujer	0 (0)	2 (5)	2 (2.4)
Hombre			
<i>Cáncer primario</i>			
Mama	25 (62.5)	29 (70.8)	54 (66.6)
Ovario	10 (25.0)	7 (17.1)**	17 (20.9)
Páncreas	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.2)
Colon	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.2)
Próstata	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.2)
Linfoma no Hodgkin	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.2)
Sin cáncer	3 (7.5)	3 (7.3)	6 (7.4)
<i>Edad al diagnóstico*</i>			
≤ 50 años	29/32* (90.6)	25/33* (75.8)	54/65* (83.1)
>50 años	3/32* (9.4)	8/33* (24.2)	11/65* (16.9)
Promedio de edad	40.7 (27min-65max)	43.6 (26min-76max)	



Tabla 12. Antecedentes heredofamiliares y cirugías reductoras de riesgo de los 81 casos índice con VP en *BRCA1* y *BRCA2*

Característica	PVP <i>BRCA1</i> n (%)	PVP <i>BRCA2</i> n (%)	Total n (%)
Antecedente heredofamiliar	28 (34.5)	27 (33.3)	55 (67.9)
<i>Familiar afectado</i>			
1er grado	2 (7.1)	5 (18.6)	7 (12.7)
1er y 2ndo grado	16 (57.2)	10 (37.0)	26 (47.3)
2ndo grado	10 (35.7)	12 (44.4)	22 (40.0)
Promedio fams. afectados	2.7 (1min-9max)	2.8 (1min-9max)	
Estudio a familiares			
Comunicación			50 (100.0)
Aceptación estudios en cascada			37/50 (74.0)
Total de estudios realizados en fam			163
Positivos			66/163 (39.2)
Presintomaticos			55/64 (85.9)
Cirugías reductoras de riesgo			
Aceptación	15/40 (37.5)	16/41 (39.0)	31/81 (38.3)
Mastectomía bilateral	2/15 (13.3)	6/16 (37.5)	8/31 (25.8)
HSOB	4/15 (26.7)	5/16 (31.5)	9/31 (29.0)
Mastectomía bilateral + HSOB	9/15 (60.0)	5/16 (31.2)	14/31 (45.2)

Las características generales de los 62 familiares con VP en *BRCA1* y *BRCA2* se muestran en la **Tabla 13**, el 67.7% eran mujeres y el 72.5% fueron portadores asintomáticos al momento del estudio. En total, 62.2% de los individuos (89/143) presentaron algún tipo de cáncer.



Tabla 13. Características clínicas de 62 familiares de casos índices con VP en *BRCA1* y *BRCA2*.

Característica	<i>BRCA1</i> Frecuencia (%)	<i>BRCA2</i> Frecuencia (%)	Total Frecuencia (%)	
Sexo				
Mujer	19(45.2)	23(54.7)	42	67.7
Hombre	6(30)	14(70)	20	32.2
Tipo de cáncer primario				
Mama	3(33.3)	6(66.6)	9	14.5
Ovario	2(66.6)	1(33.3)	3	4.8
Páncreas	0(0)	1(100)	1	1.6
Cervicouterino	1(100)	0(0)	1	1.6
Sin cáncer	17(37.7)	28(62.2)	45	72.5
No especificado	2(66.6)	1(33.3)	3	4.8
Edad al diagnóstico de cáncer				
Media	40.6 (20-60)	44 (26-60)	-	

En la **Tabla 14** se muestra la distribución de acuerdo a los tipos de VP en *BRCA1/2* de los 89 casos, el 78.7% de las VP corresponden a mutaciones puntuales, de las cuales 13 correspondían a VP sin sentido (14.6%), 40 de cambio del marco de lectura (44.9%), 11 de sentido erróneo (12.3%), 2 del sitio aceptor de corte/empalme (2.2%) y 4 del sitio donador de corte y empalme (4.4%). En el 21.3% restante (19 casos) se documentó un rearrreglo genómico que involucraba varios exones.

Tabla 14. Tipos de VP en *BRCA1/2* y promedio de edad al diagnóstico del cáncer primario en los individuos que presentaron cáncer, n=89.

Tipo de mutación	<i>BRCA1</i> %	<i>BRCA2</i> %	Total %
Mutaciones puntuales			
Sin sentido	5 11.6	8 17.3	13 14.6
Edad media diagnóstico	39.8 (29-55)	43.5 (37-53)	-
Cambio del marco de lectura	11 25.5	29 63	40 44.9
Edad media diagnóstico	39.4 (29-65)	41.4 (26-76)	-
Sentido erróneo	6 13.9	5 10.8	11 12.3
Edad media diagnóstico	31.7 (27-40)	48.8 (32-59)	-
Aceptor del sitio CE*	2 4.6	0	2 2.2
Edad media diagnóstico	35	-	-
Donador del sitio CE*	0	4 8.6	4 4.4
Edad media diagnóstico	-	51 (42-60)	-
Rearreglos genómicos			
Delección	19 44.1	0	19 21.3
Edad media diagnóstico	41.8 (28-65)	-	-
TOTAL	43	46	89 100%



Las características clínicas e histopatológicas en los individuos portadores de VP en *BRCA1* y *BRCA2* y antecedente personal de cáncer de mama se muestran en la **Tabla 15**. El 56.2% correspondían a pacientes con VP en *BRCA2*. En cuanto a la edad al diagnóstico, la media en portadoras de VP en *BRCA1* y *BRCA2* fue 39.1 años (28_{min}-50_{max}) y 41.5 (26_{min}-59_{max}), respectivamente.

En cuanto al tipo histológico, el más común fue el ductal infiltrante, tanto en *BRCA1* como en *BRCA2*, con 64.2% y 50% respectivamente. El cáncer triple negativo para receptores hormonales se documentó con mayor frecuencia en *BRCA1*, 84.2% (16/19) vs 35.0% (7/20) en *BRCA2*, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p=0.0035$).



Tabla 15. Características clínicas e histopatológicas en individuos portadores de VP en *BRCA1/2* con antecedente personal de cáncer de mama, n=64

Característica		<i>BRCA1</i> (%)	<i>BRCA2</i> (%)
Sexo	Mujer	28(100)	36(100)
Edad al diagnóstico	≤35 años	8(28.5)	7(19.4)
	36-50 años	19(67.8)	20(55.5)
	> 50 años	0(0)	6(16.6)
	No especificado	1(3.5)	3(8.3)
	Media edad dx	39.1(28-50)	41.5 (26-59)
Estadificación	<i>In situ</i> , I y II	6(21.4)	8(22.2)
	III y IV	6(21.4)	6(16.6)
	No especificado	16(57.1)	22(61.1)
Tipo Histológico	Ductal infiltrante	18(64.2)	18*(50)
	Lobulillar infiltrante	0(0)	1*(2.7)
	No especificado	10(35.7)	16(47.2)
Receptores	Triple negativo	16(57.1)	7(19.4)
	Media edad dx	40.6 (32-50)	44.1 (27-59)
	Triple positivo	0(0)	3(8.3)
	Media edad al dx	n/a	40.3 (33-52)
	Her2+	1(3.5)	1(2.7)
	Media edad dx	48	41
	Hormonal+, Her2-	2(7.1)	9(25)
	Media edad dx	39	41.1 (32-51)
No especificado	10(35.7)	16(44.4)	
Tipo de mutación	Puntual	7(25)	12(33.3)
	Media edad dx	35.6 (28-43)	46.1 (32-59)
	Del/ins/dup	9(32.1)	24(66.6)
	Media edad dx	38.8 (29-50)	39.8 (27-53)
	Rearreglo genómico	12(42.8)	0(0)
	Media edad dx	41.1 (20-50)	n/a
Total n=64		28 (43.7)	36(56.2)

*1 caso índice con cáncer de mama bilateral. n/a: no aplica. Dx: diagnóstico



En el cáncer de ovario se identificaron 20 pacientes con antecedente personal del mismo (18 casos índice y 2 familiares), de los cuales 12 corresponden a VP en *BRCA1* y 8 en *BRCA2*. La **Tabla 16.** muestra las características clínicas e histopatológicas de estos individuos.

Tabla 16. Características clínicas e histopatológicas de individuos portadores de VP en *BRCA1/2* con antecedente personal de cáncer de ovario n=20 (18 casos índices y 2 familiares)

Características analizadas		<i>BRCA1</i>	%	<i>BRCA2</i>	%
Edad al diagnóstico	≤ 50 años	4	33.3	2	25
	> 50 años	3	25.0	3	37.5
	No especificado	5	41.6	3	37.5
Estadificación	<i>In situ</i> , I y II	1	8.3	0	0.0
	III y IV	2	16.6	3	37.5
	No especificado	9	75.0	5	62.5
Tipo Histológico	Seroso papilar alto grado	2	16.6	3	37.5
	Células claras	1	8.3	0	0.0
	Poco diferenciado	1	8.3	0	0.0
	No especificado	7	58.3	5	62.5
Tipo de mutación	Puntual	7	58.3	8	100
	Media edad dx	53.8 (36-76)		56.6 (46-76)	
	Rearreglo genómico	5	41.6	0	0.0
	Media edad dx	47.6 (34-65)			
Total (n=20)			12		8



En este estudio las barreras identificadas con mayor frecuencia fueron; 38.4 (5/13) respondieron que no les interesa, 30.7% (4/13) por miedo, 15.3 (2/13) y si les interesa pero perdieron seguimiento por pandemia (2/13) (Figura 4).

Motivo de no aceptación de estudios en cascada

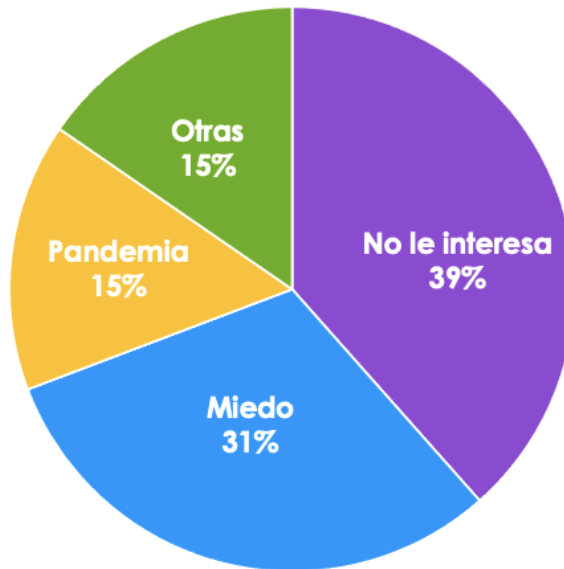


Figura 4. Motivos mas identificados con mayor frecuencia asociados a la no aceptación de estudios en cascada.



En el 10.6% del total de la muestra (14/132), se presentó un segundo tumor primario, 13 correspondieron a casos índices. Seis pacientes presentaron VP en *BRCA1* y 8 en *BRCA2* (**Tabla 17**). En 8/14 casos el cáncer primario fue en mama, el resto corresponde a cáncer de ovario, esófago, cervicouterino y renal.

Tabla 17. Descripción de los 14 pacientes con segundo cáncer primario en 13 casos índice y 1 familiar con VP en *BRCA1/2*.

ID	Primer cáncer	Edad al diagnóstico	Segundo cáncer	Edad al diagnóstico	Mutación
1	Mama	40	Mama	50	<i>BRCA1</i> c.5123C>A
2	Mama	28	Mama	29	<i>BRCA1</i> c.211A>G
3	Mama	29	Mama	40	<i>BRCA1</i> c.4165_4166del
4	Mama	43	Mama	52	<i>BRCA1</i> c.241C>T
5	Mama	40	Mama	48	<i>BRCA1</i> ex1-3del
6	Mama	46	Mama	48	<i>BRCA1</i> ex9-12del
7	Mama	40	Mama	52	<i>BRCA1</i> ex9-12del
8	Ovario	44	CaCu	46	<i>BRCA1</i> ex9-12del
9	Mama	47	Mama	47	<i>BRCA2</i> c.2808_2811del
10	Mama	36	Pulmon	47	<i>BRCA2</i> c.7556dupC
11	Mama	40	Mama	48	<i>BRCA2</i> c.8839G>T
12	Renal	55	Mama	59	<i>BRCA2</i> c.4889C>G
13	Mama	41	Esofago	64	<i>BRCA2</i> c.7525dupA
14	Mama	No especificado	Ovario	No especificado	<i>BRCA2</i> c.8385del



6.DISCUSIÓN

En este estudio se identificaron 143 VP en total, representando 54 VP distintas (37.7%), Villarreal-Garza *et al.* encontraron 44 VP con un total de 11 distintas (25%) (119). En este estudio la VP identificada con mayor frecuencia en *BRCA1* fue la mutación fundadora ex9-12del (12 familias diferentes) lo cual representó el 48% del total de VP identificadas en este gen, seguido de la mutación c.211A>G (3 familias diferentes). En cuanto a VP en *BRCA2*, la más frecuente fue c.3264dupT (4 familias diferentes), seguido de c.5631del y c.8168A>G, cada una identificada en 3 familias distintas.

En un estudio realizado a nivel mundial donde se evaluó el espectro genotípico de 29,700 familias con VP en *BRCA1* y *BRCA2*(120). El 60% de las VP encontradas en *BRCA1* correspondió a VP únicas (15/25 familias) en comparación con nuestro estudio donde el 84% fueron únicas (21/25 familias). En el mismo estudio, dentro de las 5 VP en *BRCA1*, la ex9-12del fue la más frecuente, al igual que en nuestra población de estudio. De igual manera, las VP c.68_69del, c.211A>G y c.5030_5033del fueron consistentes en ambos estudios

En cuanto a VP en *BRCA2*, en un estudio previo Rebbeck T *et al* identificaron en 5 familias mexicanas 5 VP diferentes; c.3264dupT, c.6275_6276del, c.2224C>T, c.5542del y c.6502G>T. Se documentó en el 25.5% de las familias Hispánas (104/408) una VP recurrente siendo la mas comun; c.3264dupT(17%), esta VP fue de igual manera la mas frecuente reportada por Torres-Mejia *et al*(120,121). Estos hallazgos coinciden con lo encontrado en nuestro estudio siendo esta variante la mas comun de la muestra de *BRCA2* identificandose en 4 familias(13.7%)(120)Así mismo, en un estudio multicéntrico realizado tambien en México, se identificaron como VP recurrentes en *BRCA1*: c.1016dup, c.2296_2297del, c.2433del, c.3598C>T, c.4327C>A, c.5123C>A y ex9-12del, siendo estas últimas 2 identificadas en nuestro estudio de manera recurrente en 2 y 12 familias, respectivamente.

En cuanto a la VP en *BRCA1* la mas más frecuentemente encontrada en nuestro estudio, fue la c.211A>G. observándose en 3/40 familias (7.5%). Previamente Chavarri-Guerra *et al.* reportaron esta misma VP como una de la más frecuentes 3.3% (3/90) (18). Millan-Catalan *et al.* encontraron esta misma variante en 0.79% (2/252).

En este estudio se identificaron 2 de las 3 mutaciones fundadoras en población judía Askenazi, en 2/40 familias la VP c.68_69del en *BRCA1* y en igual proporción la VP c.5946del en *BRCA2*. Este hallazgo es similar a lo previamente reportado, donde el 8% de los portadores de estas VP no tienen ascendencia judía Ashkenazi conocida(3).



De los 12 casos índice portadores de esta VP, el 100% era de Puebla o estados colindantes (Ciudad de México, Estado de México, Oaxaca y Hidalgo), estos hallazgos coinciden con lo previamente descrito sobre el origen de dicha VP. (Figura 4).



Figura 5. Mapa de México donde se muestra la distribución de los 12 casos índice portadores de la VP ex9-12del en nuestra muestra.

La prevalencia de la VP fundadora en nuestra muestra fue del 14.8% (12/81) del total de mutaciones en *BRCA* y *BRCA2*, Torres-Mejia et al reportaron una frecuencia de 22% (121). Esta mutación correspondió al 14% (9/64) del cáncer de mama y al 15% (3/9) de cáncer de ovario lo cual es menor a lo previamente reportado en la literatura mexicana 29% y 25% respectivamente.

La ex9-12del representó el 70.5% (12/17) de los rearrreglos genómicos grandes (RGG). No se encontraron RGG en *BRCA2*, similar a lo previamente reportado en la literatura con un 80% de los RGG ocurriendo en *BRCA1*. Lo anterior se explica por su alto contenido de secuencias Alu (16). En el cáncer de ovario 25% (5/20) de las VP fueron por RGG, las cuales no hubieran podido ser detectados sin la técnica de MLPA, Villarreal-Garza et al. reportaron que el 54% (14/26) de mutaciones detectadas en las pacientes con cáncer de ovario eran RGG. Esto destaca la importancia de emplear MLPA u otras técnicas que detecten



deleciones/duplicaciones exónicas en estos genes ya que se perderían hasta un 15-20% de los casos positivos a VP.

En cuanto al cáncer de mama el 37.9% (24/64) (incluyendo casos índice y familiares) tenían receptor hormonal triple negativo, de estos el 66.6% (16/24) eran portadores de una VP en *BRCA1* de los cuales 75% (12/16) tenían ex9-12del. Estos datos son similares a lo reportado por Villarreal-Garza *et al.* donde se documentó en el 34% (33/96) un cáncer triple negativo y el 27% (9/33) con VP en *BRCA1*.

Para *BRCA2* en este estudio se encontró una menor frecuencia, en comparación con *BRCA1* de CMTN 19.4% (7/36), este dato es mayor a lo previamente reportado en un estudio mexicano, donde no se encontró CMTN asociado a *BRCA2* en el (0/33)(119).

De las mujeres con cáncer de mama portadoras de VP en *BRCA1* y *BRCA2*, la edad media de presentación fue 39.9 (28-50) años para *BRCA1* y 41.5 (26-59) para *BRCA2*, lo cual es menor a lo previamente reportado por Torres-Mejía *et al.*, 43 años y 50.9 respectivamente. El 71.8% fueron diagnosticadas \leq 45 años lo cual representa el 82.1% (23/28) en el caso de *BRCA1* y 63.8% (23/36) para *BRCA2*, este dato resulta muy importante ya que no se sabe actualmente a que atribuir la diferencia entre 4-9 años de anticipación del cáncer.

Llama la atención la edad <35 años en el 33.3% (9/27) de las pacientes con VP en *BRCA1* y en el 19.4% (7/36) de las portadoras de VP en *BRCA2* esta frecuencia es mayor a lo reportada por Lee *et al* quienes lo documentaron en el 11% de *BRCA1* y en el 6% de *BRCA2*(122).

El 16.6% de los pacientes con cáncer de mama y VP en *BRCA2* fueron diagnosticados a una edad mayor a 50 años en comparación con ninguna paciente en el caso de *BRCA1*. Este hallazgo coincide con lo previamente reportado en la literatura donde *BRCA1* se asocia a una menor edad de presentación(27,37).

En cuanto al cáncer de ovario 60%, (12/20) de las mujeres que lo presentaron eran portadoras de VP en *BRCA1* y el resto 40% (8/20) en *BRCA2*, este hallazgo coincide con lo previamente reportado en la literatura donde los pacientes con VP en *BRCA1* tienen un riesgo mayor a lo largo de la vida para el desarrollo de este tipo de cáncer.

En el presente estudio el 68.1% (15/22) de las mujeres con CMTN portaba una VP en *BRCA1*, este hallazgo es compatible con lo reportado previamente por Villarreal-Garza *et al.* donde se encontró que 97.4% de los CMTN asociados a VP en *BRCA* ocurrió en *BRCA1*(119). Con respecto a los AHF de cáncer en los casos índice portadores de VP en *BRCA1* y *BRCA2* en nuestro estudio se encontró en el 34.5% y 33.3% lo cual es menor a lo reportado en estudio previo mexicano 55% en *BRCA1* y 46.7% para *BRCA2*(16).



Un hallazgo interesante encontrado en este estudio fue el caso de una paciente doble heterocigoto para VP en *BRCA1* (c.9256+2T>C) y probablemente patogénica en *CHEK2* (c.707T>C), la cual presentó cáncer de mama a los 42 años de edad. *CHEK2* es un gen de penetrancia moderada, incrementa de 2-3 veces más el riesgo de cáncer de mama. *CHEK2* y *BRCA* están estrechamente interrelacionados en la vía de reparación de la ruptura del ADN y trabajan juntos para mantener la integridad. Las VP simultáneas en dos genes distintos asociados a cáncer de mama es una ocurrencia extremadamente rara (123). Un estudio en 5,391 reportó pacientes encontró 4 mujeres dobles heterocigotas para *CHEK2* y *BRCA1*. No existe un estándar de atención para el manejo de pacientes con variantes patogénicas coexistentes. Además, es necesario comprender mejor el riesgo acumulativo de cáncer y si existe un efecto sinérgico potencial de múltiples variantes patogénicas sobre la carcinogénesis.

Un meta-análisis en 2018 reportó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de CCR en los portadores de VP en *BRCA* en general (OR = 1.24, 1.0 a 1.5, P= 0,03)(124). En análisis por subgrupos, la mutación *BRCA1* se asoció con un mayor riesgo de CCR (OR = 1,49, IC del 95 % = 1,19 a 1,85, P < 0,001), en *BRCA2* no se encontró significancia. En nuestro estudio, un paciente con VP en *BRCA1* (ex21-22del) presentó CCR como tumor primario a los 46 años, este paciente fue inicialmente abordado por probable Síndrome de Lynch, a pesar de no ser de los cánceres del espectro, no sabemos si desarrollará posteriormente un cáncer asociado a al espectro de SMOH.

Algo a destacar es el estudio de extensión a familiares en riesgo el cual de las 81 familias estudiadas se pudo contactar a a 50, de las cuales 74% (37/50) lo aceptaron. Se realizó estudio de extensión a un total de 163 familiares, y en 64 (39.2%) de ellos se identificó una VP. De los PVP, 55/64 (85.9%) se encontraban pre sintomáticos, lo cual enfatiza la importancia de un tamizaje oportuno. Los portadores pueden elegir medidas quirúrgicas profilácticas, como es el caso de la mastectomía bilateral profiláctica, con reducción de hasta el 90% de riesgo de cáncer de mama en mujeres con una mutación en los genes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53* y *PTEN*(125); la salpingooforectomía para reducción del riesgo de cáncer de ovario (reducción de riesgo hasta del 80%).

Una ventaja para los pacientes con cáncer y VP en *BRCA1/2* es la posibilidad de recibir tratamientos personalizados como lo son las terapias dirigidas donde los (PARPi) han demostrado eficacia para el tratamiento de cáncer de mama, ovario próstata y páncreas.



De igual manera, en el estudio de extensión a familiares la prueba genética predictiva negativa resultó importante, brindando tranquilidad a estas personas, evitando gastos y procedimientos invasivos innecesarios, como es el caso de los 99 (60.7%) familiares tamizados en nuestro estudio que no resultaron portadores de VP.

En cuanto a las pruebas en cascada alguna literatura reporta que más del 50% de familiares en riesgo optan por no utilizar este recurso, en otro estudio realizado en Asia, el caso índice informó a sus familiares en el 62% de los casos y de estos solo el 11.5% aceptaron(126). Srinivasan et al reportaron la dificultad emocional para compartir la información de los casos índice a sus familiares(127). En el presente estudio esta barrera no fue identificada, el 100% de los casos índice comunicaron a sus familiares los resultados y la posibilidad de realizar estudio en cascada.

Así mismo en nuestro estudio se encontró una mayor tasa de aceptación donde solo el 26% (13/50) familias no aceptaron el estudio de extensión. En un metanálisis realizado en 2020 se describen las barreras asociadas a esta falta de aceptación entre las que se encuentran: la accionabilidad de los resultados, religión, incomodidad con el tema, tristeza, falta de confianza en la información genética presentada, falta de interés, la ubicación de los familiares, la baja susceptibilidad percibida y la falta de motivación(128).

Agrega algo de las limitaciones, cuantos Px tuvieron panel multigen, cuantos MLP, etc

Menciona que es sólo un centro y no es representativo de toda la población mexicana

7.CONCLUSIONES

- La frecuencia de rearreglo genómico grande en *BRCA1* fue mayor a lo reportada en otras series. (42% vs 10-20%).
- Los principales tumores primarios identificados en portadores de VP en *BRCA1/2* fueron: mama 73.3%, ovario 22.6%, mientras que páncreas, próstata, colon y LNH representaron el 1.3% cada uno.
- El CMTN se observó 8 veces más frecuente en PVP en *BRCA1* vs PVP en *BRCA2*, $p=0.0035$.
- En el 83.1% de los casos estudiados la edad al diagnóstico fue menor a 50 años.
- 1 de cada 10 de las PVP presentaron dos o más tumores primarios.
- El 100% de los casos índice comunicaron a sus familiares los resultados y la posibilidad de realizar estudio en cascada.
- 1 de cada 3 mujeres diagnosticadas optaron por cirugía reductora de riesgo.
- 6 de cada 10 familias aceptaron el estudio de extensión.
- El 67.9% de los casos índice tenían AHF de cáncer, promedio: 2.7 familiares.



- De los familiares estudiados el 39.2% fue positivo a VP y el 85.9% era portador presintomático.
- Este es el primer estudio realizado en población mexicana en que se documenta el espectro fenotípico de las neoplasias en PVP *BRCA1/2* mas alla de cáncer de mama y ovario, medidas de reducción de riesgo y la aceptación de los estudios genéticos en cascada.

8. COLABORACIONES

Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran

- Dra. Yanin Chavarri
- Jose Luis Rodriguez Olivares

Department of Population Sciences, Beckman Research Institute, Comprehensive Cancer Center of City of Hope, Duarte, California,

- Dr. Jeffrey N. Weitzel
- Joseph Herzog

9.REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May 4;71(3).
2. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2016 May 1;34(13):1460–8.
3. Tennen RI, Laskey SB, Koelsch BL, McIntyre MH, Tung JY. Identifying Ashkenazi Jewish *BRCA1/2* founder variants in individuals who do not self-report Jewish ancestry. *Sci Rep.* 2020 Dec 1;10(1).



4. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Vol. 96, British Journal of Cancer. 2007. p. 11–5.
5. Villarreal-Garza C, Ferrigno AS, Aranda-Gutierrez A, Frankel PH, Ruel NH, Fonseca A, et al. Influence of Germline BRCA Genotype on the Survival of Patients with Triple-Negative Breast Cancer . Cancer Research Communications. 2021 Dec 8;1(3):140–7.
6. Wang YA, Jian JW, Hung CF, Peng HP, Yang CF, Cheng HCS, et al. Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes. BMC Cancer. 2018 Mar 22;18(1).
7. Gallardo-Rincón D, Álvarez-Gómez RM, Montes-Servín E, Toledo-Leyva A, Montes-Servín E, Michel-Tello D, et al. Clinical Evaluation of BRCA1/2 Mutation in Mexican Ovarian Cancer Patients. Transl Oncol. 2020 Feb 1;13(2):212–20.
8. Hawsawi YM, Al-Numair NS, Sobahy TM, Al-Ajmi AM, Al-Harbi RM, Baghdadi MA, et al. The role of BRCA1/2 in hereditary and familial breast and ovarian cancers. Vol. 7, Molecular Genetics and Genomic Medicine. Wiley-Blackwell; 2019.
9. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, Herrera LA, Herzog J, Castillo D, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. Cancer. 2015 Feb 1;121(3):372–8.
10. Herzog JS, Chavarri-Guerra Y, Castillo D, Abugattas J, Villarreal-Garza C, Sand S, et al. Genetic epidemiology of BRCA1- and BRCA2-associated cancer across Latin America. NPJ Breast Cancer. 2021 Dec 19;7(1).
11. Dutil J, Golubeva VA, Pacheco-Torres AL, Diaz-Zabala HJ, Matta JL, Monteiro AN. The spectrum of BRCA1 and BRCA2 alleles in Latin America and the Caribbean: a clinical perspective. Vol. 154, Breast Cancer Research and Treatment. Springer New York LLC; 2015. p. 441–53.
12. Weitzel JN, Clague J, Martir-Negron A, Ogaz R, Herzog J, Ricker C, et al. Prevalence and type of BRCA mutations in Hispanics undergoing genetic cancer risk assessment in the southwestern United States: A report from the



- clinical cancer genetics community research network. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Jan 10;31(2):210–6.
13. Alacacioglu A, Varol U, Kucukzeybek Y, Somali I, Altun Z, Aktas S, et al. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *JBUON*. 2018;23(4):862–6.
 14. Wong MW, Nordfors C, Mossman D, Pecenpetelovska G, Avery-Kiejda KA, Talseth-Palmer B, et al. BRIP1, PALB2, and RAD51C mutation analysis reveals their relative importance as genetic susceptibility factors for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Jun;127(3):853–9.
 15. ClinVar [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2022 [cited 6 October 2022]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.
 16. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, Herrera LA, Herzog J, Castillo D, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer*. 2015 Feb 1;121(3):372–8.
 17. Weitzel JN, Lagos VI, Herzog JS, Judkins T, Hendrickson B, Ho JS, et al. Evidence for common ancestral origin of a recurring BRCA1 genomic rearrangement identified in high-risk hispanic families. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2007 Aug 1;16(8):1615–20.
 18. Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Ferrigno AS, Mohar-Betancourt A, Aguilar D, Alvarez-Gomez RM, et al. Germline pathogenic variants in Mexican patients with hereditary triple-negative breast cancer. *Salud Publica Mex*. 2022;64(1):41–8.
 19. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data | UICC [Internet]. Uicc.org. 2022 [cited 13 July 2022]. Available from: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data> [Internet]. [cited 2022 Jul 12]. Available from: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
 20. Sharma R. Breast cancer incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio (MIR) are associated with human development, 1990–2016: evidence from Global Burden of Disease Study 2016. *Breast Cancer*. 2019 Jul 1;26(4):428–45.



21. (IARC) T. Global Cancer Observatory [Internet]. Gco.iarc.fr. 2022 [cited 13 July 2022]. Available from: <https://gco.iarc.fr>.
22. Porter P. “Westernizing” women’s risks? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med*. 2008 Jan 17;358(3).
23. [Internet]. Inegi.org.mx. 2022 [cited 13 July 2022]. Available from: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_CA NCER22.pdf.
24. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23).
25. Buys SS, Dickson P, Domchek SM, Elkhanany A, Friedman S, Goggins M, et al. NCCN Guidelines Version 2.2022 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Vanderbilt-Ingram Cancer Center [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nccn.org/home/member-center>
26. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2016;95(40).
27. van den Broek AJ, Schmidt MK, van ’t Veer LJ, Tollenaar RAEM, van Leeuwen FE. Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: What’s the evidence? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Mar 27;10(3).
28. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018 Feb 1;19(2):169–80.
29. Zhong Q, Peng HL, Zhao X, Zhang L, Hwang WT. Effects of BRCA1- And BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: A meta-analysis. *Clinical Cancer Research*. 2015 Jan 1;21(1):211–20.



30. Kramer I, Hooning MJ, Mavaddat N, Hauptmann M, Keeman R, Steyerberg EW, et al. Breast Cancer Polygenic Risk Score and Contralateral Breast Cancer Risk. *Am J Hum Genet.* 2020 Nov 5;107(5):837–48.
31. Akdeniz D, Schmidt MK, Seynaeve CM, McCool D, Giardiello D, van den Broek AJ, et al. Risk factors for metachronous contralateral breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 44, *Breast.* Churchill Livingstone; 2019. p. 1–14.
32. Hu C, Polley EC, Yadav S, Lilyquist J, Shimelis H, Na J, et al. The Contribution of Germline Predisposition Gene Mutations to Clinical Subtypes of Invasive Breast Cancer from a Clinical Genetic Testing Cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2020 Dec 1;112(12):1231–41.
33. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2008 Sep 10;26(26):4282–8.
34. Eerola H, Heikkilä P, Tamminen A, Aittomäki K, Blomqvist C, Nevanlinna H. Relationship of patients' age to histopathological features of breast tumours in BRCA1 and BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Res.* 2005;7(4).
35. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van derVijver M, Parry S, et al. Prediction of BRCA1 Status in Patients with Breast Cancer Using Estrogen Receptor and Basal Phenotype Imaging, Diagnosis, Prognosis [Internet]. Vol. 11, *www.aacrjournals.org Clin Cancer Res.* 2005. Available from: http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/
36. Lakhani SR, van de Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: Predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *Journal of Clinical Oncology.* 2002 May 1;20(9):2310–8.



37. Lee E, McKean-Cowdin R, Ma H, Spicer D v., van den Berg D, Bernstein L, et al. Characteristics of triple-negative breast cancer in patients with a BRCA1 mutation: Results from a population-based study of young women. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Nov 20;29(33):4373–80.
38. Ding YC, Steele L, Kuan CJ, Greilac S, Neuhausen SL. Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Apr;126(3):771–8.
39. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: A review of the literature. Vol. 22, *Journal of Clinical Oncology*. 2004. p. 735–42.
40. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer [Internet]. 2002. Available from: <http://breast-cancer-research.com/content/4/1/R2>
41. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast Cancer Risk Among Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers NIH Public Access. Vol. 99, *J Natl Cancer Inst*. 2007.
42. Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, Pruss D, Deffenbaugh AM, Frye C, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer*. 2009 May 15;115(10):2222–33.
43. Gómez-Dantés H. The burden of cancer in Mexico, 1990-2013. *Salud Publica Mex*. 2016 Mar;58(2):118–31.
44. Fernandez-Garza LE, Dominguez-Vigil IG, Garza-Martinez J, Valdez-Aparicio EA, Barrera-Barrera SA, Barrera-Saldana HA. Personalized Medicine In Ovarian Cancer: A Perspective From Mexico. *World J Oncol*. 2021 Aug 1;12(4):85–92.
45. Vencken PMLH, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, van der Burg MEL, Hooning MJ, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared



- with sporadic ovarian cancer patients. *Annals of Oncology*. 2011 Jun 1;22(6):1346–52.
46. Gallagher DJ, Konner JA, Bell-McGuinn KM, Bhatia J, Sabbatini P, Aghajanian CA, et al. Survival in epithelial ovarian cancer: A multivariate analysis incorporating BRCA mutation status and platinum sensitivity. *Annals of Oncology*. 2011 May 1;22(5):1127–32.
 47. Sánchez Morales GE, Moguel Valladares RA, Flores Maza J, Gutiérrez UC, Sánchez-García Ramos E, Domínguez Rosado I, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Eleven years of experience at a tertiary care hospital center. *Rev Gastroenterol Mex*. 2021 Apr 1;86(2):118–24.
 48. Pourshams A, Sepanlou SG, Ikuta KS, Bisignano C, Safiri S, Roshandel G, et al. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;4(12).
 49. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
 50. Olson SH, Kurtz RC. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. Vol. 107, *Journal of Surgical Oncology*. 2013. p. 1–7.
 51. Hruban RH, Canto M, Goggins M, Schulick R, Klein AP. Update on Familial Pancreatic Cancer + [Internet]. 2010. Available from: <http://astor.som.jhmi.edu/BayesMendel/pancpro.html>
 52. Ian Aird B, Professor of Surgery DEREK LEE FR, Research Assistant Frcse, Hospital H, Fraser Roberts JA, Director F. ABO BLOOD GROUPS AND CANCER OF OESOPHAGUS CANCER OF PANCREAS, AND PITUITARY ADENOMA.



53. Goggins M, Schutte M, Lu J, Moskaluk CA, Weinstein CL, Petersen GM, et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res.* 1996 Dec 1;56(23).
54. Lal G, Liu G, Schmocker B, Kaurah P, Ozcelik H, Narod SA, et al. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: role of family history and germline p16, BRCA1, and BRCA2 mutations. *Cancer Res.* 2000 Jan 15;60(2).
55. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, Sollenberger JE, Petersen GM, Bansal R, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res.* 2002 Jul 1;62(13).
56. Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, Brune K, de Andrade M, Goggins M, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Feb;16(2).
57. Ghiorzo P, Fornarini G, Sciallero S, Battistuzzi L, Belli F, Bernard L, et al. CDKN2A is the main susceptibility gene in Italian pancreatic cancer families. *J Med Genet.* 2012 Mar;49(3).
58. Lucas AL, Shakya R, Lipsyc MD, Mitchel EB, Kumar S, Hwang C, et al. High prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations with loss of heterozygosity in a series of resected pancreatic adenocarcinoma and other neoplastic lesions. *Clin Cancer Res.* 2013 Jul 1;19(13).
59. Holter S, Borgida A, Dodd A, Grant R, Semotiuk K, Hedley D, et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 1;33(28).
60. Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, Syngal S, Schwartz AG, Goggins MG, et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. *Genet Med.* 2015 Jul;17(7).
61. Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP, Ashraf AM, Lowery MA, Yu KH, et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer.* 2015 Dec 15;121(24).



62. Torres-Sánchez LE, Espinoza-Giacinto R, Rojas-Martínez R, Escamilla-Nuñez C, Vázquez-Salas RA, Campuzano JC, et al. Prostate cancer mortality according to marginalization status in Mexican states from 1980 to 2013. *Salud Publica Mex.* 2016;58(2):179–86.
63. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Online).* 2010 Sep 18;341(7773):593.
64. Gomez-Guerra LS, Martinez-Fierro ML, Alcantara-Aragon V, Ortiz-Lopez R, Martinez-Villarreal RT, Morales-Rodriguez IB, et al. Population based prostate cancer screening in north Mexico reveals a high prevalence of aggressive tumors in detected cases. *BMC Cancer.* 2009 Mar 24;9.
65. Torres-Sánchez, L., Espinoza-Giacinto, R., Rojas-Martínez, R., Escamilla-Nuñez, C., Vázquez-Salas, R., Campuzano, J., & Lazcano-Ponce, E. (2016). Prostate cancer mortality according to marginalization status in Mexican states from 1980 to 2013. *Salud Pública De México*, 58(2), 179-186. doi: 10.21149/spm.v58i2.7787.
66. Tovar-Guzman, V., Hernandez-Giran, C., Lopez-Rios, O., & Lazcano-Ponce, E. (1999). Prostate cancer mortality trends in Mexico, 1980-1995. *The Prostate*, 39(1), 23-27. doi: 10.1002/(sici)1097-0045(19990401)39:1.
67. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2016 Jan 5;315(1):68–76.
68. Berndt SI, Wang Z, Yeager M, Alavanja MC, Albanes D, Amundadottir L, et al. Two susceptibility loci identified for prostate cancer aggressiveness. *Nat Commun.* 2015 May 5;6.
69. Szulkin R, Karlsson R, Whittington T, Aly M, Gronberg H, Eeles RA, et al. Genome-wide association study of prostate cancer-specific survival. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2015 Nov 1;24(11):1796–800.



70. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, de Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Aug 4;375(5):443–53.
71. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Castro E, Mahmud N, et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: Implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer*. 2011 Oct 11;105(8):1230–4.
72. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchhoff T, Balistreri L, Vora K, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2010 Apr 1;16(7):2115–21.
73. Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Goh C, Jugurnauth-Little S, et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer*. 2014 Mar 18;110(6):1663–72.
74. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O’Leary E, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. In: *JAMA Oncology*. American Medical Association; 2019. p. 523–8.
75. Herrera González N. El melanoma en México. *Revista de especialidades medicoquirurgicas* [Internet]. 2010 [cited 22 July 2022];15(3). Available from: <https://biblat.unam.mx/hevila/Revistadeespecialidadesmedicoquirurgicas/2010/vol15/no3/9.pdf>.
76. Potrony M, Badenas C, Aguilera P, Puig-Butille JA, Carrera C, Malveyh J, et al. Update in genetic susceptibility in melanoma. Vol. 3, *Annals of Translational Medicine*. AME Publishing Company; 2015.
77. Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, Cassidy P, Bruno W, Queirolo P, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2017 Mar 1;36(1):77–90.



78. Timothy Bishop D, Demenais F, Goldstein AM, Bergman W, Newton Bishop J, Bressac-de Paillerets B, et al. Geographical Variation in the Penetrance of CDKN2A Mutations for Melanoma.
79. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, Arun BK and Litton JK. Cancers associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations other than breast and ovarian. *Cancer* . 2015;121:269-275. *Cancer*. 2015 Jul 15;121(14):2474–5.
80. Kadouri L, Temper M, Grenader T, Abeliovich D, Hamburger T, Peretz T, et al. Absence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations in coetaneous malignant melanoma patients of Ashkenazi origin. *Fam Cancer*. 2009 Mar;8(1):29–32.
81. de Jonge MM, Mooyaart AL, Vreeswijk MPG, de Kroon CD, van Wezel T, van Asperen CJ, et al. Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2-associated cancer syndrome: A meta-analysis and case report. Vol. 72, *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd; 2017. p. 215–25.
82. Lorenzo Bermejo J, Hemminki K. Risk of cancer at sites other than the breast in Swedish families eligible for BRCA1 or BRCA2 mutation testing. *Annals of Oncology*. 2004 Dec;15(12).
83. Nepal M, Che R, Zhang J, Ma C, Fei P. Fanconi Anemia Signaling and Cancer. Vol. 3, *Trends in Cancer*. Cell Press; 2017. p. 840–56.
84. Hall MJ, Obeid E, Daly MB. Multigene Panels to Evaluate Hereditary Cancer Risk: Reckless or Relevant? *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Dec 1;34(34).
85. Manchanda R, Patel S, Gordeev VS, Antoniou AC, Smith S, Lee A, et al. Cost-effectiveness of population-based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 mutation testing in unselected general population women. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Jul 1;110(7):714–25.
86. Walsh T, Lee MK, Casadei S, Thornton AM, Stray SM, Pennil C, et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic



- capture and massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jul 13;107(28):12629–33.
87. Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB, Barrowdale D, Dennis J, McGuffog L, et al. Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Jul 10;35(20).
 88. Beck AC, Yuan H, Liao J, Imperiale P, Shipley K, Erdahl LM, et al. Rate of BRCA mutation in patients tested under NCCN genetic testing criteria. In: *American Journal of Surgery*. Elsevier Inc.; 2020. p. 145–9.
 89. Fonda Allen J, Stoll K, Bernhardt BA. Pre-and post-test genetic counseling for chromosomal and Mendelian disorders. Vol. 40, *Seminars in Perinatology*. W.B. Saunders; 2016. p. 44–55.
 90. Reid S, Pal T. Update on multi-gene panel testing and communication of genetic test results. *Breast J*. 2020 Aug 8;26(8):1513–9.
 91. Hilgart JS, Coles B, Iredale R. Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. Vol. 2022, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2012.
 92. Julian-Reynier CM, Bouchard LJ, Gareth D, Eisinger FOA, Foulkes WD, Kerr B, et al. Women’s Attitudes toward Preventive Strategies for Hereditary Breast or Ovarian Carcinoma Differ from One Country to Another Differences among English, French, and Canadian Women. 2001.
 93. Bucio D, Ormond KE, Hernandez D, Bustamante CD, Lopez Pineda A. A genetic counseling needs assessment of Mexico. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 May 1;7(5).
 94. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis and systematic review. *Clinical Cancer Research*. 2016 Aug 1;22(15):3971–81.
 95. Honold F, Camus M. Prophylactic mastectomy versus surveillance for the prevention of breast cancer in women’s BRCA carriers. *Medwave*. 2018 Jul 9;18(4).



96. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. Vol. 2018, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
97. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Jan;101(2):80–7.
98. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, Ioffe OB, Ronnett BM, van Le L, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: Primary results from Gynecologic Oncology Group trial GOG-0199. *Journal of Clinical Oncology.* 2014 Oct 10;32(29):3275–83.
99. Finch APM, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Journal of Clinical Oncology.* 2014 May 20;32(15):1547–53.
100. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast Cancer Risk After Bilateral Prophylactic Oophorectomy in BRCA1 Mutation Carriers [Internet]. Available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/>
101. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Gareth Evans D, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2010 Sep 1;304(9):967–75.
102. Vogel VG, Joseph Costantino MP, Lawrence Wickerham DD, Cronin WM, Reena Cecchini MS, James Atkins MN, et al. Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the Risk of Developing Invasive Breast Cancer and Other Disease Outcomes The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial [Internet]. Vol. 295, *JAMA.* 2006. Available from: www.jama.com
103. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The Effect of Raloxifene on Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women Results From the MORE Randomized Trial [Internet]. Vol. 281, *JAMA.* 1999. Available from: www.jama.com



104. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: Breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Dec 1;96(23):1751–61.
105. Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, Mershon JL, Dowsett SA, Cauley JA, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clinical Cancer Research.* 2006 Sep 1;12(17):5242–7.
106. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prevention Research.* 2010 Jun;3(6):696–706.
107. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology.* 2004;22(12):2328–35.
108. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, Offit K, Gershoni R, Daly M, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: An update. Vol. 118, *International Journal of Cancer.* 2006. p. 2281–4.
109. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine.* 2011 Jun 23;364(25):2381–91.
110. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): An international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2014;383(9922):1041–8.
111. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010 Aug;46(12).



112. Teven S, Arod AN, Oxana R, Oslehi M, Nne A, Ørum D, et al. ORAL CONTRACEPTIVES AND THE RISK OF HEREDITARY OVARIAN CANCER A BSTRACT Background Women with mutations in either the. 1998.
113. Milne RL, Knight JA, John EM, Dite GS, Balbuena R, Ziogas A, et al. Oral Contraceptive Use and Risk of Early-Onset Breast Cancer in Carriers and Noncarriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations. 2005.
114. Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, van den Berg D, Bernstein L, Henderson BE, et al. Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: Results from a population-based study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2008 Nov;17(11):3170–8.
115. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Urrutia RP, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Nov 20;31(33):4188–98.
116. Mclaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. 2007; Available from: <http://oncology.thelancet.comVol>
117. Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, Richard DJ, Bolderson E. PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Sep 9;8.
118. Ossa CA, Torres D. Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries: State of the Art and Literature Review . *Oncologist*. 2016 Jul 1;21(7):832–9.
119. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Llacuachaqui M, Sifuentes E, Magallanes-Hoyos MC, Gallardo L, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Apr 1;150(2):389–94.



120. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat.* 2018 May 1;39(5):593–620.
121. Torres-Mejía G, Royer R, Llacuachaqui M, Akbari MR, Giuliano AR, Martínez-Matsushita L, et al. Recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexican women with breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2015 Mar 1;24(3):498–505.
122. Lee DSC, Yoon SY, Looi LM, Kang P, Kang IN, Sivanandan K, et al. Comparable frequency of BRCA1, BRCA2 and TP53 germline mutations in a multi-ethnic Asian cohort suggests TP53 screening should be offered together with BRCA1/2 screening to early-onset breast cancer patients. *Breast Cancer Research.* 2012 Apr 16;14(2).
123. Sukumar J, Kassem M, Agnese D, Pilarski R, Ramaswamy B, Sweet K, et al. Concurrent germline BRCA1, BRCA2, and CHEK2 pathogenic variants in hereditary breast cancer: a case series. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Apr 1;186(2):569–75.
124. Oh M, McBride A, Yun S, Bhattacharjee S, Slack M, Martin JR, et al. BRCA1 and BRCA2 gene mutations and colorectal cancer risk: Systematic review and meta-analysis. Vol. 110, *Journal of the National Cancer Institute.* Oxford University Press; 2018.
125. Anne H, Eijboer MEH, van P Utten ILJ, Onja S, Enzen -L Ogmans CH, Aroline C, et al. The New England Journal of Medicine Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation abstract [Internet]. Vol. 345, *N Engl J Med.* 2001. Available from: www.nejm.org
126. Fadda M, Chappuis PO, Katapodi MC, Pagani O, Monnerat C, Membrez V, et al. Physicians communicating with women at genetic risk of breast and ovarian cancer: Are we in the middle of the ford between contradictory messages and unshared decision making? *PLoS One.* 2020 Oct 1;15(10 October).



127. Srinivasan S, Won NY, Dotson WD, Wright ST, Roberts MC. Barriers and facilitators for cascade testing in genetic conditions: a systematic review. Vol. 28, *European Journal of Human Genetics*. Springer Nature; 2020. p. 1631–44.
128. Baroutsou V, Underhill-Blazey ML, Appenzeller-Herzog C, Katapodi MC. Interventions facilitating family communication of genetic testing results and cascade screening in hereditary breast/ovarian cancer or lynch syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vol. 13, *Cancers*. MDPI AG; 2021. p. 1–25.

