

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Criterios para la identificación de síndromes de cáncer de mama hereditarios. Revisión de la literatura y recomendaciones para el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

Criteria for the identification of hereditary breast cancer syndromes. Review of the literature and recommendations for the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

María Carolina Sanabria-Salas¹, Ana Pedroza-Durán⁸, Ana Lucía Rivera³, Daniel Gonzalez-Hurtado⁴, Daniela Cuadrado⁹, María Quintero-Ortiz², Raúl Suarez-Rodríguez², Ana Milena Gómez^{5,6}, María Carolina Manotas⁷, Ricardo Bruges-Maya⁴, Luis Hernán Guzmán-Abi-Saab², Ximena Briceño-Morales², Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo⁴, Fernando Contreras-Mejía⁴, Carlos Lehmann-Mosquera², Mauricio García-Mora², Javier Ángel-Aristizábal², Iván Fernando Mariño-Lozano², Eduardo Rojas⁴, Sandra E. Diaz-Casas²

¹ Grupo Investigación de Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

² Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

³ Grupo de Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

⁵ Subdirección General de Atención Médica y Docencia, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

⁶ Hospital San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia

⁷ Programa para la Conformación de una Red Nacional de Cáncer Hereditario, Subdirección General de Atención Médica y Docencia, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

⁸ Especialista en entrenamiento en Mastología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

⁹ Especialista en entrenamiento en Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos, Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Autor para correspondencia: María Carolina Sanabria-Salas Correo electrónico: csanabria@cancer.gov.co; macsanabriasa@unal.edu.co

Fecha de sometimiento: 04/03/2022

Fecha de aceptación: 02/06/2022

Disponible en internet: 1/02/2023

<https://doi.org/10.35509/01239015.866>

Abstract

Introduction: Hereditary breast and ovarian cancer syndromes (HBOC) represents 5% to 10% of all breast cancer cases, and *BRCA1* and *BRCA2* explain most of these syndromes. Multiple guidelines and updated recommendations have been published to define which patients should be selected for genetic testing based on a clinical suspicion of a HBOC syndrome. For context, the Instituto Nacional de Cancerología from Colombia developed an “*Institutional Program for the identification and management of families with suspected hereditary cancer*” for healthcare purposes, within which breast cancer is the most referred pathology to the genetics service (55%; 540/986). Inherited cancer was diagnosed in 21% of the patients with breast cancer who met NCCN criteria; most of these were associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations (12.3%) and to a lesser extent to other breast cancer susceptibility genes (8.6%).

Objective: To identify the most implemented selection criteria to diagnose inherited breast cancer cases, through a review of the literature, and to achieve an institutional consensus on the indications for referral to genetic counseling and genetic testing for diagnostic and systemic treatment with PARPi.

Materials and methods: A narrative review of the scientific literature published in the last 10 years as of August 30, 2021 on the prevalence of germline mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes, and in other non-*BRCA* genes, in patients with breast cancer was carried out. Overall, 146 articles were first identified but only 41 were selected. Within the functional units of breast and soft tissue, genetics and clinical oncology, the available evidence was presented and a broad discussion was carried out; finally the indications for referral to genetic counseling, for genetic testing and for systemic treatment with PARPi were defined.

Results: As reported in the literature, clinical criteria for HBOC syndrome should include: triple negative subtype, bilateral presentation, very early age of diagnosis and family history (FH) of breast cancer before 50 years of age or ovarian cancer at any age.

Conclusions: The NCCN recommendations for referral to genetic counseling and ordering genetic testing to diagnose HBOC cases are adopted at the Instituto Nacional de Cancerología from Colombia, as well as the OlympiA study criteria for ordering genetic testing to guide systemic PARPi therapy. This will allow our Institution to adequately offer this service to the Colombian population.

Keywords: Breast neoplasms; neoplastic syndromes, hereditary; genetic testing, genetic predisposition to disease, genetic counseling

Resumen

Introducción. Los síndromes de cáncer de mama hereditario (SCMH) corresponden a un 5% a 10% de todos los casos de la enfermedad, en su mayoría explicados por mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Se han publicado múltiples guías y recomendaciones internacionales actualizadas, con el fin de dar lineamientos para seleccionar los casos con sospecha de un SCMH. Como antecedentes locales, el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia cuenta con un “Programa institucional para la identificación y manejo de familias con sospecha de cáncer hereditario”, con fines asistenciales, dentro del cual el cáncer de mama es la patología más remitida al servicio de genética (55%; 540/986). En el 21% de los casos con cáncer de mama que cumplieron criterios NCCN se diagnosticó un SCMH, la mayoría asociados a mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (12,3%) y en menor proporción a otros genes de susceptibilidad al cáncer de mama (8,6%).

Objetivo. Identificar los criterios de selección más implementados para diagnosticar los casos de cáncer de mama hereditarios a través de una revisión de la literatura, y realizar un consenso Institucional sobre las indicaciones de remisión a consejería genética y solicitud de pruebas para fines diagnósticos y de tratamiento sistémico con iPARP.

Materiales y métodos. Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica publicada en los últimos 10 años, al 30 de agosto del 2021, sobre la prevalencia de mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, y en otros genes no *BRCA*, en pacientes con cáncer de mama, obteniéndose en total 146 y seleccionándose un total de 41 artículos. En el interior de las unidades funcionales de mama y tejidos blandos, genética y oncología clínica, se presentó la evidencia disponible, realizando una discusión amplia entre las tres unidades y finalmente se definieron las indicaciones para remisión a genética, para solicitar estudios genéticos y de tratamiento sistémico con iPARP.

Resultados. Según lo reportado en la literatura, los principales criterios de sospecha de un SCMH deben incluir: el subtipo triple negativo, la presentación bilateral, la edad muy temprana de diagnóstico y los antecedentes familiares (AF) de cáncer de mama antes de los 50 años o cáncer de ovario a cualquier edad.

Conclusiones. Se adoptan las recomendaciones de la NCCN para la remisión a consejería genética y solicitud de estudios genéticos para identificar cáncer de mama hereditario, y se establecen los criterios del estudio OlympiA para la solicitud de estudios genéticos con el fin de guiar el tratamiento sistémico con iPARP en el Instituto Nacional de Cancerología. Lo anterior permitirá que desde nuestra Institución se ofrezca adecuadamente este servicio a la población colombiana.

Palabras clave: neoplasias de la mama, síndromes neoplásicos hereditarios, pruebas genéticas, predisposición genética a la enfermedad, asesoramiento genético

Conceptos clave

Síndrome de cáncer de mama y/u ovario hereditario (SCMOH): trastorno hereditario que aumenta la probabilidad de desarrollar cáncer de mama, ovario y de otros tipos de cáncer como páncreas y próstata, debido a la presencia de mutaciones en línea germinal en los genes de susceptibilidad, principalmente *BRCA1* o *BRCA2*. En este manuscrito, la sigla SCMH, hace referencia a todos los síndromes que confieren un elevado riesgo de cáncer de mama (no solo *BRCA1* y *BRCA2*).

Síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario (HDGC): trastorno hereditario que incrementa el riesgo de desarrollar cáncer gástrico de tipo difuso y cáncer de mama de tipo lobulillar, debido a la

presencia de mutaciones en línea germinal del gen *CDH1*. A nivel somático, los tumores son negativos para la expresión de e-cadherina.

Síndrome de Lynch (SL): trastorno hereditario que incrementa el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal y de endometrio, principalmente, así como otros cánceres en menor proporción como de ovario, gastrointestinales, genitourinarios, e incluso mama. Son cuatro genes los asociados al síndrome de Lynch, todos con un rol importante en el sistema de reparación de errores de apareamiento o “mismatch” (MMR) e incluyen: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. En menor proporción, se han descrito grandes deleciones en el gen *EPCAM* (exones 8 y 9, principalmente), que afectan la expresión de *MSH2* causando SL.

Mutación germinal o de línea germinal: también llamada mutación hereditaria o variante genética patogénica o probablemente patogénica que está presente en una célula germinal (óvulo o espermatozoide) y que, por lo tanto, estará presente en todas las células del cuerpo de un individuo producto de la concepción con una probabilidad del 50%. Las mutaciones de la línea germinal pueden pasar de padres a hijos, por lo cual estas familias deben recibir asesoramiento genético.

Mutación somática: son mutaciones o variantes genéticas que alteran la función en un gen y se adquieren por azar en etapas post-natal o fetal tardío en cualquiera de las células del cuerpo, excepto en las células germinales (óvulo o espermatozoide); dado lo anterior, no pasan a los hijos (no se heredan). No se debe confundir con el *mosaicismo poscigótico*, en el cual se adquiere una mutación en la etapa embrionaria temprana y causa enfermedades sindrómicas (ej: Neurofibromatosis tipo 1 segmentaria o en mosaico); en estos casos, la severidad de la enfermedad estará relacionada con el número de células o la cantidad de tejidos afectados que contienen esta mutación, lo cual dependerá del momento del desarrollo en el que se adquirió. En los casos de *mosaicismo poscigótico* es incierto determinar si las células germinales portan o no la mutación, por lo cual el asesoramiento genético para determinar las implicaciones en la descendencia no son claras en estos casos.

Paneles multigenes: son pruebas genéticas que utilizan la secuenciación de nueva generación (NGS o secuenciación masiva o secuenciación en paralelo) para evaluar de forma simultánea varios genes candidatos.

Mutación fundadora: término usado para referirse a una variante genética germinal asociada con enfermedad, que se detecta con una frecuencia elevada en un grupo o comunidad con aislamiento geográfico o cultural, a partir de un solo antepasado identificable.

NGS: sigla de la secuenciación de nueva generación, viene del inglés *Next Generation Sequencing*; engloba a un grupo de métodos que permiten procesar en paralelo múltiples secuencias de ADN. También se llama secuenciación de última generación, secuenciación de próxima generación y secuenciación masiva en paralelo.

MLPA: sigla de la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples, viene del inglés *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*; es un método de laboratorio que permite la detección de cambios grandes anormales en el número de copias (inserciones o deleciones de gran tamaño en las secuencias genómicas).

BRCA1: gen supresor de tumores humano. La proteína BRCA1, producto de este gen, participa en la reparación de rupturas de doble cadena de ADN.

BRCA2: gen supresor de tumores humano. La proteína codificada por este gen está implicada en la reparación del daño cromosómico con un importante papel en la reparación de rupturas de doble cadena de ADN.

PALB2: gen que codifica una proteína que participa en la reparación de rotura de doble cadena del ADN. Esta proteína se une y se localiza con la proteína BRCA2 en focos nucleares. PALB2 se une al ADN de cadena sencilla e interactúa directamente con la recombinasa RAD51 en un paso vital de la recombinación homóloga.

CHEK2: gen que codifica a una enzima serina/ treonina proteína quinasa no específica, la cual regula los puntos de control del ciclo celular y la apoptosis en respuesta al daño en el ADN, particularmente roturas del ADN de doble cadena.

RAD51C: este gen es un miembro de la familia RAD51, conocidos como relevantes en la reparación del ADN por recombinación homóloga. Interactúa con otras proteínas RAD51 en procesos como uniones de Holliday (proceso importante en la recombinación genética).

RAD51D: este gen es un miembro de la familia RAD51. Tiene un papel importante en el sistema de reparación de ADN por recombinación homóloga. Forma un complejo que cataliza el emparejamiento homólogo entre el ADN (de cadena simple y de cadena doble), y se cree que desempeña un papel en la etapa temprana de la reparación por recombinación del ADN.

ATM: gen que codifica la proteína ATM serina/ treonina quinasa que está implicada en la regulación de los procesos de control de la división celular y en la reparación del ADN.

Variante genética: cambios en la secuencia de ADN.

Variante patogénica: alteración genética en línea germinal que aumenta la susceptibilidad o predisposición de la persona a padecer ciertas enfermedades o trastornos. También se llama mutación causal de enfermedad, mutación deletérea, mutación en gen de susceptibilidad, mutación predisponente y variante patogénica.

Variante probablemente patogénica: cuando la alteración genética en línea germinal presenta una probabilidad mayor al 90% de ser patogénica. Las variantes probablemente patogénicas en la práctica clínica se consideran resultados positivos, por lo tanto, se interpretan como patogénicas.

Variante incierta (VUS): variante de significado incierto. Cambio en la secuencia de ADN, sobre el cual no se puede definir con precisión su impacto en la función del gen y, por lo tanto, en la clínica.

Variante probablemente benigna: cuando el cambio en la secuencia de ADN presenta una probabilidad mayor al 90% de no ser patogénica.

Variante benigna: aquella variante para la cual se ha demostrado que no tiene un efecto funcional.

CMTN: cáncer de mama triple negativo. Este tipo de cáncer de mama se define por ausencia de expresión del receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu) por inmunohistoquímica o hibridación fluorescente in situ.

Introducción

Los síndromes de cáncer de mama hereditario (SCMH) corresponden a un 5% a 10% de todos los casos (1). Se han publicado múltiples guías y recomendaciones, en varias versiones, con el fin de dar lineamientos para seleccionar los casos con sospecha de SCMH, entre estas: The National Comprehensive Cancer Network - NCCN (última versión v2.2022) (2); US Preventive Services Task Force Recommendations Statement - USPSTF (última publicación JAMA 2019) (3); National Institute for Health and Care Excellence - NICE (última actualización noviembre 2019) (4); American Society of Breast Surgeons (última publicación Ann Surg Oncol 2019) (5); American College of Obstetricians and Gynecologist & Society of Gynecologic Oncology - ACOG/SGO (última publicación Obstet Gynecol 2019) (6); y las de la

Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM (última publicación Clin Transl Oncol 2020) (7). En un estudio reciente, se evaluó la sensibilidad de diferentes guías como: ASCO, NICE, NCCN y NCCN, para detectar portadores de mutaciones germinales en *BRCA1* y *BRCA2* en pacientes con cáncer de mama de Noruega, y determinaron que las guías NCCN y ASCO son las más sensibles, con un 88,9% y 89,5%, respectivamente; mientras que la guía NICE fue la menos sensible y por tanto más restrictiva (44,7%) (8). En Colombia, la Guía de Práctica Clínica para la Detección Temprana, Tratamiento Integral, Seguimiento y Rehabilitación del Cáncer de Mama, publicada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia el año 2013 (con su actualización parcial en 2017), describió con base en la guía NICE los criterios Adelaida; sin embargo, estos no son usados por los oncogenetistas colombianos en la actualidad debido a que tienen baja sensibilidad para detectar casos. Por lo anterior, en nuestro país la selección de los pacientes con sospecha de un SCMH se determina con base en criterios de las guías NCCN, que permiten diagnosticar la mayoría de los casos hereditarios y que se están actualizando periódicamente (en promedio cada 6 meses) por un panel de expertos con base en nueva evidencia científica.

Los estudios genéticos germinales para diagnosticar síndromes de cáncer hereditario están cubiertos por el plan de beneficios en salud (PBS) en Colombia, por lo cual es importante actualizar la literatura disponible sobre estos criterios internacionales de elegibilidad y determinar si estos son apropiados para los pacientes con cáncer de mama atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC) y a su vez definir cuáles son los criterios de sospecha más informativos para nuestra población, con lo cual se optimiza el uso de recursos públicos y se prioriza el manejo de los pacientes de alto riesgo.

Objetivos

1. Revisar la literatura científica actual sobre los criterios de sospecha de un SCMH y la pertinencia de la solicitud de estudios genéticos germinales, teniendo en cuenta el porcentaje de detección de alteraciones genéticas significativas de acuerdo con los diferentes criterios planteados en la literatura.
2. Proponer en consenso las indicaciones para remitir casos con sospecha de un SCMH al

genetista, así como los criterios para ordenar el estudio genético germinal en el INC, con el fin de mejorar nuestra capacidad para diagnosticar los casos hereditarios a la vez que priorizamos el manejo de los pacientes de alto riesgo.

Justificación

El INC ha venido ejecutando, desde abril del 2018 hasta la fecha, un “Programa institucional para la identificación y manejo de familias con sospecha de cáncer hereditario”, con fines asistenciales, dentro del cual el cáncer de mama es la patología más remitida al servicio de genética (54,8%; 540/986). En el 20,9% (102/489) de los casos con cáncer de mama que cumplieron criterios NCCN se diagnosticó un SCMH, la mayoría asociados a mutaciones en los genes *BRCA1* (n=26; 5,3%) y *BRCA2* (n=34; 7,0%), representando un total del 12,3%; mientras que la prevalencia de portadores de mutaciones germinales en otros genes diferentes a *BRCA* fue 8,6% (42/489). Más aún, mutaciones en genes del sistema de reparación por recombinación homóloga (HRR), representaron la mayoría entre el grupo de los genes mutados no *BRCA* (30/42), incluyendo: *RAD51D*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *BARD1*, *BRIP1* y *RAD51C*. Dado que en el Programa, del total de los casos identificados con un síndrome de cáncer hereditario (n=192) la gran mayoría corresponden a casos afectados con cáncer de mama (53,1%; 102/192), resulta importante para el INC que desde las unidades funcionales de mama y tejidos blandos, genética y oncología clínica, se generen recomendaciones que nos permitan continuar con la adecuada identificación de estos casos de alto riesgo, al tiempo que se aporta conocimiento para caracterizarlos adecuadamente. Por ejemplo, según esta casuística del INC, se han identificado dos criterios con la mayor capacidad para identificar portadores independientemente de los antecedentes familiares (AF), estos son: la historia personal de cáncer de mama triple negativo (CMTN) antes de los 60 años y la presentación bilateral independientemente de la edad y el subtipo biológico (*resultados presentados en el 2021 BRCA Symposium; manuscrito en preparación*). Esta experiencia institucional debe servir como base para guiar esta actividad asistencial entre los profesionales de la salud, las IPS y las EPS, dado que la identificación de pacientes y familiares de alto riesgo para cáncer permite tomar decisiones informadas sobre la salud de los individuos y en la actualidad hace parte del manejo integral

de los pacientes oncológicos con un SCMH, que debe incluir: i) la detección temprana de cánceres asociados mediante el seguimiento de alto riesgo, ii) la reducción del riesgo de cáncer de mama o de ovario a través de conductas oncológicas quirúrgicas, y iii) el tratamiento con inhibidores de PARP (poli(ADP)-ribosa polimerasa) (iPARP). Se espera que esta revisión aporte al conocimiento científico sobre la importancia del uso de metodologías de biología molecular, como la secuenciación masiva (NGS), con el propósito de mejorar las capacidades en el diagnóstico de síndromes de cáncer hereditario y en la identificación de opciones de manejo innovadoras, contribuyendo de esta manera a eliminar barreras de acceso al diagnóstico molecular y al control del cáncer en Colombia.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica, sobre la prevalencia de mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, y en otros genes no *BRCA*, en pacientes con cáncer de mama, con el fin de identificar los criterios de selección más implementados para diagnosticar los casos hereditarios. Así mismo, se incluyeron estudios en casos de cáncer de mama no seleccionados o a nivel poblacional, con el ánimo de describir las diferencias en las prevalencias reportadas. Los artículos fueron seleccionados independientemente de la población geográfica analizada, ya fueran producto de un estudio de investigación o de una experiencia clínica con pruebas moleculares validadas. El propósito de esta revisión es considerar distintas fuentes de información y facilitar nuestra comprensión sobre los factores que pueden influir en la variabilidad de las prevalencias de mutaciones germinales de alto riesgo reportadas en cáncer de mama.

La búsqueda de la literatura se realizó en las bases de datos bibliográficas de MEDLINE/PUBMED. Se utilizaron términos MeSH (*Medical Subject Headings*, por su nombre en inglés): (“*Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome*”[Mesh]) AND “*Genetic Testing*”[Mesh], y se filtró la búsqueda para identificar solo los artículos completos (libres o no libres), en inglés o en español, y publicados en los últimos 10 años, al 30 de agosto del 2021, obteniéndose en total 146. Otras fuentes de información se identificaron en la bibliografía de los artículos que fueron consideradas importantes por los autores; se puso énfasis en artículos que

discriminaran las proporciones de portadores de mutaciones por criterios de selección, o que compararan la sensibilidad entre diferentes criterios de sospecha de SCMH. A partir de los resultados de la búsqueda, se revisaron los títulos y resúmenes de 146 artículos por 5 autores, de los cuales 113 se eliminaron por ser artículos de revisión, reporte de casos, estudios de costo efectividad o por desarrollar otras temáticas no relevantes para esta revisión, mientras que 33 fueron seleccionados. Adicionalmente, se incluyeron 8 artículos estimados por los autores como relevantes, dejando un total de 41 artículos para ser incluidos en las tablas de evidencia ([Flujograma 1](#) y [Tabla suplementaria 1](#)). Finalmente, se socializó al interior de las unidades funcionales de mama y tejidos blandos, genética y oncología clínica, la revisión de la evidencia de los 41 artículos seleccionados, y se definieron las indicaciones de remisión a genética, las indicaciones para solicitar estudios genéticos y las indicaciones de tratamiento sistémico con iPARP, con base en los resultados del estudio Olympia, como se recomienda en las guías NCCN.

Resumen de la evidencia

En la [Tabla 1](#) y la [Tabla Suplementaria 1](#), se muestran los principales hallazgos reportados por los 41 artículos seleccionados, poniendo énfasis en las prevalencias de mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, así como las prevalencias en otros genes de riesgo. En general, 17 estudios solo evaluaron *BRCA1* y *BRCA2*, la mayoría mediante métodos complementarios (como: secuenciación completa mediante Sanger, NGS y MLPA). Por otro lado, 21 artículos implementaron el uso de paneles multigenes entre 11 a 143 genes de riesgo para cáncer, en el contexto de investigación o de una experiencia clínica con pruebas moleculares validadas.

Prevalencia de mutaciones germinales reportadas en los genes *BRCA1* y *BRCA2* ([Tabla suplementaria 1](#)):

De los 41 artículos seleccionados, 8 no reportan la prevalencia de mutaciones específicamente en genes *BRCA*, ya sea porque se enfocaron en pacientes *BRCA1*- y *BRCA2*-negativos para evaluar otros genes de riesgo o porque no discriminaron los resultados por gen mutado ([9-16](#)).

Cinco (5) artículos reportan prevalencias de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* menores al 5% ([8,17-20](#)).

La tasa más baja la reporta un estudio realizado en Estados Unidos (EE.UU), donde evaluaron la eficiencia de la tamización poblacional para detectar portadores en tres condiciones con componente hereditario (incluyendo el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, SCMOH) en 26 906 participantes del registro poblacional de Nevada, encontrando una prevalencia de portadores del 0,7% (178/26 906), con predominio de alteraciones en *BRCA2* (0,4%) comparado con *BRCA1* (0,3%). Los autores resaltan que el 51,0% de los portadores no cumplían con ningún criterio de sospecha ([18](#)). En Japón, comparando un grupo de mujeres controles poblacionales con mujeres con cáncer de mama no seleccionadas, reportaron una prevalencia del 0,2% (24/1124) en el grupo control y del 4,2% (293/7051) en las mujeres afectadas; siendo más frecuentes las mutaciones en *BRCA2* en ambas cohortes ([20](#)). Como es de esperarse, en ambos estudios mencionados la tasa de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* es menor al 1% en la población general estudiada (aunque mayor en EE.UU que en Japón) y el porcentaje se incrementó cuando la población objeto consistió en casos afectados no seleccionados (3,1% en Noruega, 4,2% en Japón y 4,6% en US) ([8,17,20](#)) y seleccionados por edad (4,4% en Holanda en pacientes con cáncer de mama menores de 50 años) ([19](#)).

Otros ocho (8) artículos reportan prevalencias de mutaciones en genes *BRCA1* y *BRCA2* entre el 6,0% al 10,0% ([21-28](#)). Un porcentaje de portadores del 6,7% (19/282) se reportó en un estudio realizado en Israel en pacientes de alto riesgo en el cual no se especifican los criterios de selección usados ([26](#)). Dos estudios se realizaron en Francia y usando criterios definidos por los autores detectaron una prevalencia del 7,7% y 9,0% ([22,25](#)). Otros estudios usaron criterios definidos por un Ministerio de Salud o criterios definidos por una Institución específica; el primero realizado en el Sur Este de Ontario, Canadá, en una cohorte de alto riesgo (con probabilidad de ser portador de mutación *BRCA1* o *BRCA2* mayor al 10,0%) en el cual encontraron una prevalencia del 7,4% (73/989) ([21](#)); y el segundo, realizado en España en pacientes con sospecha clínica de un SCMOH, en el que reporta una prevalencia del 7,8% (315/4015) ([24](#)). El único estudio seleccionado de Emiratos Árabes Unidos reporta una prevalencia de mutaciones en genes *BRCA* del 10,0% (31/309) en población afectada con cáncer de mama y seleccionados con criterios NCCN ([23](#)). Dos artículos adicionales se enfocaron en

analizar solo la prevalencia de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* en pacientes afectados con CMTN, el primero en poblaciones de Australia (9,3%; 41/439) y de Polonia (9,9%; 33/335) no seleccionadas por edad (27), y el segundo en una cohorte de pacientes mayores de 60 años afectadas con este subtipo de cáncer de mama, que hacen parte de un registro clínico de una red de genómica en cáncer con población de EE.UU y Latinoamérica, en el cual reportan una frecuencia de portadores del 8,5% en este grupo de edad avanzada (28).

Catorce (14) artículos reportan prevalencias de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* mayores al 10,0% hasta el 20,0% (29-42). La prevalencia más baja (10,8%; 21/222) se encontró en un estudio realizado en población latinoamericana, que incluyó pacientes seleccionados según guías NCCN 2018 de 11 instituciones de salud de Argentina (n=57), México (n=68), Guatemala (n=19) y Colombia (n=78), con tasas para cada país del 14,0%, 11,8%, 10,5% y 7,7%, respectivamente (32). Este resultado, del 7,7% de prevalencia de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* en Colombia, contrasta con otro reporte en 85 mujeres colombianas de alto riesgo de Medellín, Colombia, seleccionadas con criterios NCCN 2015, en quienes la prevalencia de estas mutaciones fue del 17,6% (31). Si bien ambos estudios se realizaron con métodos NGS y aplicaron criterios NCCN vigentes, las diferencias en las tasas de mutaciones reportadas para Colombia se pueden deber a que el primer estudio incluyó 78 pacientes colombianas de Bogotá, Medellín, Cali, Área Metropolitana de Bucaramanga y Montería, mientras que el segundo incluyó solo población de Medellín. En otro estudio en población latinoamericana de Brasil, en el cual evalúan la capacidad de diferentes criterios internacionales para identificar portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* en 418 individuos que cumplen criterios NCCN, reportan una prevalencia de mutaciones del 19,1% (30). Cuatro estudios realizados en población de EE.UU reportan prevalencias variables probablemente debido a que el tipo de población blanco fue diferente; uno de ellos se enfocó en evaluar la importancia de estudiar mutaciones no fundadoras en pacientes judíos Ashkenazi con o sin AF, e implementando diferentes metodologías moleculares encontraron una tasa de portadores del 11,3% (82/732) (35); otro se enfocó en estudiar mujeres autoidentificadas de raza negra con una tasa del 13,4% (20/149) (40); otro estudio enfocado en CMTN no seleccionados y de diferentes grupos étnicos en EE.UU reporta una prevalencia

del 15,5% (37); mientras que en el otro estudio en EE.UU, con tasa de mutaciones reportada del 17,9% (217/1214), se incluyeron mujeres con cáncer de ovario seroso de alto grado (36). Al respecto, todos los artículos revisados coinciden en que las tasas de mutaciones en genes *BRCA1* y *BRCA2* aumentan de manera considerable en el grupo de pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de ovario. Diferente a la prevalencia de mutaciones en genes *BRCA* reportada en Australia y Polonia, que estuvo entre el 9-10% en pacientes con CMTN no seleccionadas (27), en Grecia (n=403) y Alemania (n=802), las tasas de mutaciones fueron más altas en este tipo de pacientes (16,1% y 15,8%, respectivamente) (33,41). Usando criterios definidos por asociaciones científicas, como la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Asociación Italiana de Oncología Médica (AIOM), las tasas de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* reportadas fueron de 16,5% en España y 14,0% en Italia (38,39). En tres estudios de población asiática en pacientes seleccionados de alto riesgo, se reportan prevalencias del 15,6% en China (n=882) y entre el 19,6% al 20,2% en Japón (29,34,42).

Por último, en 6 artículos se reportan prevalencias de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* mayores al 21% (43-48). Tres de éstas son en población de Italia, todos en pacientes o familias con cáncer de mama y/u ovario, reportando tasas del 22,7% al 29,2% (43,44,46). El único artículo de Portugal se realizó en 1050 familias con sospecha de un SCMOH con criterios definidos por los autores para clasificarlas en aquellos con riesgo de ser portador mayor al 10,0% (n=524) y menor al 10,0% (n=526), y solo en el grupo de riesgo mayor al 10,0% se realizaron estudios de *BRCA1* y *BRCA2* completos con diferentes técnicas complementarias, mientras que en el grupo de bajo riesgo buscaron solo mutaciones recurrentes; al respecto, encontraron una prevalencia del 21,4% (112/524) en el grupo de alto riesgo (45). En un estudio retrospectivo de familias con cáncer de mama y ovario del consorcio Alemán, seleccionadas con criterios estrictos definidos en este consorcio, se reporta una tasa de portadores de mutaciones en genes *BRCA* del 24,1% (5164/21 401) a partir de la evaluación de estos genes con diferentes métodos moleculares (48); este porcentaje es superior al reportado por Engel, 2018, en mujeres alemanas afectadas con CMTN unilateral sin AF (15,8%) (33). Finalmente, el artículo seleccionado que reporta una mayor prevalencia de mutaciones *BRCA1* y

BRCA2, consistió en un estudio retrospectivo de pacientes con CMTN no seleccionadas atendidas en dos hospitales de EE.UU, en las cuales encontraron una prevalencia del 30,7% (138/450) (47). Categorizando por raza/etnia, encontraron que la tasa de mutaciones fue mayor en judíos Ashkenazis (50%; 4/8), caucásicos (33%; 106/318) y asiáticos (29%; 6/21), mientras que en africanos americanos e hispanos las tasas de mutaciones fueron más bajas (del 20,0% y 21,0%, respectivamente); sin embargo, la representación de los grupos étnicos no-caucásicos fue menor.

En términos generales, gran parte de la variabilidad en las tasas de mutaciones germinales en genes *BRCA1* y *BRCA2* reportadas, del 0,7% al 30,7%, se debe a la población-blanco estudiada, es decir, si son estudios poblacionales o estudios en individuos/familias afectadas que cumplen criterios de alto riesgo, o si se enfocan en tipos histológicos específicos como el subtipo triple negativo o cáncer de ovario. Igualmente, el método molecular implementado o la combinación de varios métodos van a influir en la capacidad de identificar correctamente a los portadores.

Utilidad de estudiar otros genes de riesgo (no-*BRCA*) ante la sospecha de un SCMH (Tabla suplementaria 1):

Solo 19/41 artículos seleccionados incluyeron la evaluación de genes diferentes a *BRCA1* y *BRCA2* mediante paneles multigenes y reportaron estas prevalencias específicas (9-12,15-17,20,22-26,28,29,31,32,35,43). En general, la prevalencia de mutaciones en genes diferentes a *BRCA1* y *BRCA2* reportadas en estos 19 artículos variaron del 1,6% al 9,2%; siendo *CHEK2*, *ATM*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53* y genes *MMR*, los más reportados con mutaciones en pacientes y familias con SCMH. Todos estos están incluidos en las Guías NCCN v1.2022, *PALB2* y *TP53* como de alto riesgo para cáncer de mama, y los demás de riesgo moderado, soportando la recomendación de usar paneles multigenes en el estudio de síndromes de cáncer hereditario. Más aún, por el efecto de solapamiento de fenotipos, el uso de estos paneles permite la identificación de portadores de mutaciones de riesgo en genes que pueden ser de alta predisposición al desarrollo de cánceres diferentes al mamario (ej: como son los genes *MMR* para el riesgo de cánceres colorrectales y endometrio).

En Japón, se reportó la tasa más baja de mutaciones en genes no-*BRCA* con un 1,6% (111/7051) en mujeres con cáncer de mama no seleccionadas, con predominio de *PALB2*, *CHEK2* y *ATM* (20), mientras que en Emiratos Árabes Unidos y en Francia se reportaron las tasas más altas en pacientes seleccionados de alto riesgo, en el primero de 9,1% (28/309) y en el segundo de 9,2% (405/4409) (23,25). Obviamente, este porcentaje de genes diferentes a *BRCA1* y *BRCA2* mutados va a depender del número de genes evaluados con el panel.

Si bien en la actualidad diferentes guías soportan el uso de paneles multigenes para el diagnóstico de síndromes de cáncer hereditario, en la práctica oncológica existen aún cuestionamientos sobre la validez y utilidad clínica de los diagnósticos asociados a riesgos moderados de cáncer (49). Lo anterior ocurre dados los retos a los cuales se enfrenta el equipo médico para predecir los riesgos en estos pacientes con modelos precisos y validados que incluyan otros factores de riesgo conocidos para cáncer de mama dentro de la predicción y de esta manera proveer las recomendaciones pertinentes de manera individualizada (49). En la medida en que se genere más información sobre estos factores genéticos de riesgo moderado, se podrán refinar los estudios dirigidos al desarrollo de modelos de predicción que serán de utilidad para diseñar e implementar protocolos de tamización y prevención adaptados a estos riesgos, con posteriores estudios en supervivencia y costo-efectividad. La rapidez con que avanzan las tecnologías para el estudio genético y genómico de los síndromes de cáncer hereditario sin duda están contribuyendo a prosperar rápidamente en esta área; sin embargo, la recomendación establecida en las guías NCCN v2.2022, para los portadores de mutaciones en genes de riesgo moderado, es la vigilancia con consideración de los AF.

Análisis de las prevalencias de mutaciones germinales reportadas por criterios de sospecha del SCMH (Tabla suplementaria 1 y Tabla 1):

Dentro de los factores más importantes para tener en cuenta en los criterios de sospecha de un SCMH, se destaca la edad de presentación o diagnóstico, el subtipo triple negativo y los AF (Tabla 1).

La edad de presentación o diagnóstico es el factor más mencionado en la revisión de literatura expuesta. La cohorte más grande reportada, que

incluye la edad como criterio de selección, es la de Buys S. y colaboradores (17), quienes describen la frecuencia y distribución de mutaciones germinales en un análisis retrospectivo con 35 000 individuos, utilizando el panel NGS de 25 genes, de los cuales el 93,2% (32 993) cumplieron con criterios NCCN 2013. En este estudio se identificó un mayor porcentaje de mutaciones en mujeres diagnosticadas antes de los 40 años (13,0%-18,0%), mientras que en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama entre 40-59 años la presencia de mutaciones osciló entre 8,5% y 9,0%, y en mayores de 59 años la proporción fue menor (4,3%-7,6%). La edad media de diagnóstico fue menor en las pacientes con mutaciones en *BRCA1* y a su vez este grupo se asocia con el subtipo de CMTN. Cuando tuvieron en cuenta el subtipo molecular, las mujeres con CMTN que fueron diagnosticadas antes de los 40 años presentaron una tasa de detección de variantes patogénicas más alta (22,5% al 29,1%) que aquellas con otros subtipos; mientras que la tasa de mutaciones disminuyó con la edad en las mujeres con CMTN entre las edades de 40 a 59 años. Llama la atención que en este estudio evidenciaron que en mujeres con CMTN entre las edades de 55 a 59 años y después de los 60 años, la tasa de portadores de mutaciones no es despreciable (9,6% hasta el 16,7%) (17). Otros estudios también señalan la relación entre CMTN y la edad del diagnóstico, dentro de los que se destaca el estudio de Chavarri-Guerra Y., y colaboradores (28), quienes en 151 mujeres con CMTN mayores de 60 años de edad identificaron en el 12,3% de los casos una variante patogénica en línea germinal asociada al cáncer de mama.

Con relación a los AF, el estudio de Arai M., y colaboradores (42), analizó la prevalencia de variantes *BRCA1* y *BRCA2* en 830 japoneses a quienes se les realizaron estudios genéticos y sus respectivos pedigrees; ellos reportaron mutación en genes *BRCA* en el 16,8% de las mujeres menores de 50 años con cáncer de mama, sin AF de cáncer de mama en <50 años ni cáncer de ovario en primer y segundo grado; sin embargo, esta tasa de mutaciones aumentó en este grupo etario de mujeres afectadas con AF de cáncer de mama al 32,4%, cáncer de ovario al 44,3% o cáncer de mama/ovario al 63,0%, disminuyendo nuevamente cuando los AF son solo en tercer grado (5,9%). Se realizó el mismo análisis pero en pacientes con cáncer de mama mayores de 50 años, evidenciando en pacientes sin AF de primer y segundo grado un 3,4% de mutaciones, y al igual que el grupo étario

anterior, esta tasa aumentó en los casos con AF de cáncer de mama a un 15,5%, con AF de cáncer de ovario al 25,0% y con AF de cáncer de mama/ovario al 12,5%; mientras que en aquellos con solo AF de tercer grado la tasa de portadores fue 0,0%. Este autor concluye que la edad menor de 50 años, sumada a antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario en primer y segundo grado, son factores determinantes para la detección de mutaciones (42).

Con relación a las características clínicas de las pacientes con mutaciones, se conoce que las portadoras de mutaciones en *BRCA1* tienen tumores desdiferenciados, en su mayoría triple negativos y algunos con subtipos histológicos medulares, mientras que las portadoras de mutaciones en *BRCA2* tienen mayor proporción de tumores positivos para receptores hormonales (19). Algunos estudios describen la presencia de cáncer de mama bilateral en pacientes con mutaciones germinales en diferentes genes, como en *BRCA1* en el 5,8%, *BRCA2* en el 4,9%, *PALB2* en el 1,8%, *CHEK2* en el 1,4% y *ATM* en el 1,1% (25). Igualmente, los reportes coinciden en la fuerte asociación entre cáncer de mama en hombres en la familia y mutaciones en el gen *BRCA2* (25).

Es importante considerar que entre el 50,0% y el 80,0% de las personas con un factor de riesgo genético para cáncer de mama hereditario no se les ha realizado test genético, en parte porque no cumplen los criterios de sospecha de SCMH (50). Dado lo anterior, Beitsch P. D. y colaboradores, evaluaron a 959 pacientes con cáncer de mama y sin estudios genéticos germinales, con un panel ampliado que incluye 80 genes de riesgo para cáncer hereditario, encontrando que el 8,7% eran portadores de alguna mutación en un gen asociado a cáncer hereditario. Al comparar las frecuencias entre los pacientes que cumplían criterios NCCN (n=479) con los que no cumplían criterios (n=480), no se evidenciaron diferencias significativas (9,4% vs. 7,9%, respectivamente), por lo que los autores recomiendan que todas las pacientes con un diagnóstico de cáncer de mama se sometan a pruebas de paneles moleculares ampliados. Esta recomendación fue adoptada por la Asociación Americana de Cirujanos de Seno (5). En el contexto colombiano, previamente a la adopción de esta recomendación, es importante avanzar en la obtención de evidencia suficiente sobre la prevalencia y espectro de mutaciones germinales de

riesgo que afectan a nuestra población, con el fin de evaluar su costo-efectividad dado nuestro Sistema de Salud; en todo caso, se espera que los avances en tecnologías NGS, con la consecuente reducción de costos, contribuyan a la implementación de pruebas universales e incluyentes que permitan la identificación de todos los casos que se pueden beneficiar de las recomendaciones de prevención, manejo y seguimiento.

Para el abordaje clínico de los pacientes con mutaciones en genes *BRCA* se pueden considerar diferentes estrategias; en las guías NCCN v2.2022 se sugiere un seguimiento de alto riesgo en el que se incluya RMN contrastada de mama, examen clínico y valoración de riesgo del desarrollo de tumores a otro nivel. Considerar la mastectomía reductora de riesgo, teniendo en cuenta la disminución en incidencia del cáncer de mama del 90% y hasta del 95% con ooforectomía bilateral adicional (51). Dentro de las medidas farmacológicas, el iPARP olaparib ha demostrado un beneficio clínicamente significativo en pacientes con cáncer de mama metastásico y mutación germinal *BRCA* (52). Adicionalmente, se han reportado beneficios con el uso del olaparib administrado por un año en el escenario adyuvante en cáncer de mama temprano HER2 negativo de alto riesgo con mutación germinal en genes *BRCA*, como resultado del ensayo clínico OlympiA, en términos de otorgar una supervivencia libre de enfermedad mayor que el placebo (HR=0,58; IC_{99,5%} 0,41-0,82, $P<0,001$). Además, para definir el tratamiento sistémico se debe considerar analizar mutaciones en el tumor, dado que pacientes con mutaciones somáticas en los genes *BRCA* son también elegibles a terapia con iPARP, y en aproximadamente el 30,0% de estos pacientes la variante tendrá un origen germinal (53). Dados estos resultados, el medicamento olaparib está en espera de aprobación en Colombia en este escenario, lo que sustenta aún más la necesidad de ofrecer estudios genéticos en nuestras pacientes afectadas con cáncer de mama que se puedan beneficiar de estas opciones terapéuticas (54). Una identificación más eficiente y efectiva de los pacientes que deberían ser remitidos a asesoramiento y pruebas genéticas, conducirá al ofrecimiento oportuno de medidas preventivas y terapéuticas que potencialmente pueden mejorar los resultados entre este grupo de personas de alto riesgo. Así mismo, el uso de paneles multigen cada vez nos permitirá identificar más casos asociados a otros genes de predisposición para cáncer de mama, de alta y moderada penetrancia,

cuyas recomendaciones se detallan en las guías NCCN v2.2022. Remitimos a los lectores a la pautas de NCCN, disponibles en línea en www.nccn.org bajo el título “*Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic*”.

Conducta adoptada por la Unidad Funcional de Seno y tejidos blandos, genética y la unidad funcional de oncología clínica del INC (Tabla 2)

1. Se adoptan las recomendaciones de la NCCN para la remisión a consejería genética y solicitud de estudios genéticos.
2. Se establecen los criterios del estudio OlympiA para la solicitud de estudios genéticos con el fin de guiar el tratamiento sistémico con iPARP.

Declaración de conflictos de interés

Ninguno

Flujograma 1. Flujo de la metodología empleada para la búsqueda activa de literatura científica sobre frecuencia de mutaciones germinales según criterios, y en diferentes poblaciones.



Tabla 1. Análisis de la evidencia por criterios de sospecha de un SCMH

Criterios de pacientes con SCMH	No. de artículos que aportan evidencia	Análisis de la evidencia	Referencias
Cáncer de mama a los 36 años o menos	16	<p>Algunos estudios señalan la relación entre CMTN y la edad temprana del diagnóstico. A mayor edad menor número de mutaciones detectadas.</p> <p>La edad media de diagnóstico fue menor en las pacientes positivas para mutaciones en <i>BRCA1</i>.</p> <p>Los tumores <i>BRCA1</i> a su vez se relacionan con el subtipo triple negativo.</p> <p>Otros artículos señalan que pacientes con edades tempranas de diagnóstico, sumado a la historia familiar de cáncer de mama y/o cáncer de ovario, están más asociados a mutaciones en los genes <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>.</p>	<p>Buyts S, et al., 2017</p> <p>Kwong A, et al., 2020</p> <p>dos Santos Vidal R, et al., 2016</p> <p>Okano M, et al., 2021</p> <p>Castera L, et al., 2018</p> <p>Fostira F, et al., 2012</p> <p>Arai M, et al., 2018</p> <p>Azollini J, et al., 2016</p> <p>Cock-Rada AM, et al., 2018</p> <p>Marjanka K, et al., 2017</p> <p>Momozawa Y, et al., 2018</p> <p>Greenup R, et al., 2013</p> <p>Engel C, et al., 2018</p> <p>Wong-Brown, et al., 2015</p> <p>Kast K, et al., 2016</p> <p>Grindedal EM, et al., 2017</p>
Cáncer de mama a los 45 años o menos			
Cáncer de mama entre los 46 a 50 años			
CMTN a los 60 años o antes	17	<p>Se reconoce una asociación con la edad temprana del diagnóstico y la biología tumoral, pues la prevalencia de mutaciones es mayor en menores de 40 años con CMTN.</p> <p>La prevalencia de mutaciones en pacientes con CMTN entre los 40-60 años, oscila entre 22 y 27% según diversos autores; sin embargo, en pacientes mayores de 60 años la prevalencia disminuye al 15%.</p> <p>Casos de CMTN se encontraron más asociados a mutaciones en <i>BRCA1</i>.</p>	<p>Tedaldi G, et al., 2017</p> <p>Buyts S, et al., 2017</p> <p>Aleamar B, et al., 2017</p> <p>Okano M, et al., 2021</p> <p>Sharma P, et al., 2014</p> <p>Foglietta J, et al., 2020</p> <p>Castera L, et al., 2018</p> <p>Lynce F, et al., 2015</p> <p>Fostira F, et al., 2012</p> <p>Azollini J, et al., 2016</p> <p>Cock-Rada AM, et al., 2018</p> <p>Marjanka K, et al., 2017</p> <p>Greenup R et al., 2013</p> <p>Engel C, et al., 2018</p> <p>Wong-Brown, et al., 2015</p> <p>Grindedal EM, et al., 2017</p> <p>Chavarri-Guerra Y, et al., 2021</p>
CMTN mayor a 60 años			
Historia Familiar	15	<p>Diversos estudios concluyen que se detectaron más mutaciones en pacientes con historia familiar de cáncer de mama, al menos uno diagnosticado <50 años.</p> <p>Igualmente, estudios mostraron alta prevalencia de mutaciones cuando la historia familiar del paciente incluía casos de cáncer de mama y cáncer de ovario.</p> <p>Aunque se tuvo en cuenta en pocos estudios dada la baja incidencia de la enfermedad en hombres, este fue un factor importante a tener en cuenta en la historia familiar, principalmente asociado a mutaciones <i>BRCA2</i>.</p>	<p>Tedaldi G, et al., 2017</p> <p>dos Santos Vidal R, et al., 2016</p> <p>Aleamar B, et al., 2017</p> <p>Frey MK, et al., 2019</p> <p>Coppa A, et al., 2018</p> <p>Eliade M, et al., 2017</p> <p>Sharma P, et al., 2014</p> <p>Altinoz A, et al., 2020</p> <p>Castera L, et al., 2018</p> <p>Lynce F, et al., 2015</p> <p>Fostira F, et al., 2012</p> <p>Arai M, et al., 2018</p> <p>Kast K, et al., 2016</p> <p>Azollini J, et al., 2016</p> <p>Wong-Brown, et al., 2015</p>

Tabla 2. Conducta adoptada por la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, genética y oncología clínica del INC

Remisión a consejería genética	Solicitud de estudio genético para cáncer hereditario	Solicitud de estudio genético para definir tratamiento sistémico
<ul style="list-style-type: none"> • Dos casos de cáncer de mama en familiares cercanos del mismo linaje* (puede incluir el paciente). • Diagnóstico de cáncer de mama antes de los 45 años, o en menores de 50 años ante el poco conocimiento de los AF. • Múltiples (≥2) tumores primarios en la paciente con cáncer de mama. • Cáncer de mama en hombres. • Cáncer de mama bilateral (sincrónico o metacrónico). • AF de tumores asociados a un síndrome de cáncer específico (se enumeran algunos ejemplos): <ol style="list-style-type: none"> 1. SCMOH (cáncer de mama, ovario, próstata, páncreas, o cáncer de mama en hombres). 2. Lynch (cáncer colorrectal, endometrio, ovario, gastrointestinal, genitourinario, mama). 3. HDGC (cáncer gástrico difuso y cáncer de mama lobulillar). • Paciente con CMTN (ya sea para fines de identificar un síndrome hereditario o para fines de dar opciones terapéuticas). • Paciente con una variante patogénica identificada en tejido tumoral. • Por antecedente de un familiar con hallazgo de una mutación germinal de riesgo para cáncer hereditario. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con diagnóstico de cáncer mama menores o iguales a 45 años. • Pacientes con cáncer de mama entre 46 y 50 años, y alguna de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> - Historia familiar desconocida o limitada. - Cáncer de mama múltiple (sincrónico o metacrónico) a cualquier edad. - Uno o más familiares cercanos, con cáncer de mama, ovario, páncreas o próstata a cualquier edad. • Paciente con diagnóstico de cáncer de mama a una edad mayor o igual de 51 años, con uno o más familiares cercanos con cualquiera de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de mama antes de los 50 años o cáncer de mama en hombre a cualquier edad. - Cáncer de ovario a cualquier edad. - Cáncer de páncreas a cualquier edad. - Cáncer de próstata metastásico, intraductal / cribiforme o de alto riesgo a cualquier edad. - Tres (3) o más diagnósticos de cáncer de mama en la paciente y/o familiares cercanos. - Dos (2) o más familiares cercanos con cáncer mama o próstata en cualquier grado de consanguinidad y a cualquier edad. • Paciente con cáncer de mama a cualquier edad que tenga las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de mama lobulillar con historia familiar o personal de cáncer gástrico difuso. - Cáncer de mama en hombre. - Mas de un familiar cercano con cáncer de mama en hombre. - Ascendencia de judíos Askenazi • Paciente con CMTN menor de 60 años. • Paciente con una variante patogénica identificada en tejido tumoral. • Antecedente de un familiar con hallazgo de una variante patogénica germinal de riesgo para cáncer hereditario. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con cáncer de mama que cumplan los siguientes criterios (según el estudio OlympiA): <ul style="list-style-type: none"> - Paciente con CMTN que haya recibido quimioterapia neoadyuvante sin respuesta patológica completa. - Pacientes con CMTN operados de entrada con reporte de patología: ≥pT2 o pN1. - Paciente con cáncer de mama RH(+), HER2(-) que haya recibido quimioterapia neoadyuvante, sin respuesta patológica completa y puntaje CPS+EG** ≥3. http://mdanderson.org/postchemotherapystaging - Pacientes con cáncer de mama RH(+), HER2(-) con informe de patología que reporte ≥4 ganglios positivos. • Pacientes con CMTN metastásico. • Pacientes con tumores luminales RH(+), HER2(-) con enfermedad metastásica y progresión después de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6+ inhibidor de aromatasa.

*AF cercanos (tener en cuenta en lo posible primer, segundo y tercer grado)

** CPS (puntuación dada por el estadio clínico previo al tratamiento y el estadio patológico posterior al tratamiento) + EG (puntuación dada por el estado del receptor de estrógeno y el grado del tumor).

Nota: los estudios en los familiares de portadores se deben realizar mediante métodos para detectar mutaciones específicas, iniciando por los familiares de primer grado, y continuar con los de segundo según los resultados previos (estudios en cascada).

****Puntuación CPS+EG**

Estadio clínico	Puntaje	Estadio patológico	Puntaje	Marcadores tumorales	Puntaje
I	0	0	0	RE negativo	1
IIA	0	I	0	Grado nuclear 3	1
IIB	1	IIA	1		
IIIA	1	IIB	1		
IIIB	2	IIIA	1		
IIIC	2	IIIB	1		
		IIIC	2		

Referencias

- Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2021;28(6):1167-80. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01148-2>
- The National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic V2.2022. 2022. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503>
- Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2019;322(7):652-65. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10987>
- NICE Guidelines committee. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. National institute for Health and Care Excellence. UK. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>
- Manahan ER, Kuerer HM, Sebastian M, Hughes KS, Boughey JC, Euhus DM, et al. Consensus guidelines on genetic testing for hereditary breast cancer from the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(10):3025-31. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07549-8>
- Hereditary cancer syndromes and risk assessment: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 793. *Obstet Gynecol*. 2019;134(6). <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003562>
- González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22:193-200. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02262-0>
- Grindedal EM, Heramb C, Karsrud I, Ariansen SL, Mæhle L, Undlien DE, et al. Current guidelines for BRCA testing of breast cancer patients are insufficient to detect all mutation carriers. *BMC Cancer*. 2017;17:438. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3422-2>
- Hauke J, Horvath J, Groß E, Gehrig A, Honisch E, Hackmann K, et al. Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer Med*. 2018;7(4):1349-58. <https://doi.org/10.1002/cam4.1376>
- Schubert S, van Luttikhuisen JL, Auber B, Schmidt G, Hofmann W, Penkert J, et al. The identification of pathogenic variants in BRCA1 y BRCA2 negative, high risk, hereditary breast and/or ovarian cancer patients: High frequency of FANCM pathogenic variants. *Int J Cancer*. 2019;144(11):2683-94. <https://doi.org/10.1002/ijc.31992>
- Kwong A, Shin VY, Chen J, Cheuk IWY, Ho CYS, Au CH, et al. Germline mutation in 1338 BRCA-negative chinese hereditary breast and/or ovarian cancer patients: Clinical testing with a multigene test panel. *J Mol Diagnostics*. 2020;22(4):544-54. <https://doi.org/10.1016/j.jmol dx.2020.01.013>
- Bonache S, Esteban I, Moles-Fernández A, Tenés A, Duran-Lozano L, Montalban G, et al. Multigene panel testing beyond BRCA1 y BRCA2 in breast/ovarian cancer Spanish families and clinical actionability of findings. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(12):2495-513. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2763-9>
- Yang S, Axilbund JE, O'Leary E, Michalski ST, Evans R, Lincoln SE, et al. Underdiagnosis of hereditary breast and ovarian cancer in medicare patients: Genetic Testing criteria miss the mark. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(10):2925-31. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6621-4>
- Ndugga-Kabuye MK, Issaka RB. Inequities in multi-gene hereditary cancer testing: lower diagnostic yield and higher VUS rate in individuals who identify as Hispanic, African or Asian and Pacific Islander as compared to European. *Fam Cancer*. 2019;18(4):465-9. <https://doi.org/10.1007/s10689-019-00144-6>
- Li J, Meeks H, Feng BJ, Healey S, Thorne H, Makunin I, et al. Targeted massively parallel sequencing of a panel of putative breast cancer susceptibility genes in a large cohort of multiple-case breast and ovarian cancer families. *J Med Genet*. 2016;53(1):34-42. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103452>

16. Lerner-Ellis J, Sopik V, Wong A, Lázaro C, Narod S, Charames G. Retesting of women who are negative for a BRCA1 and BRCA2 mutation using a 20-gene panel. *J Med Genet.* 2020;57(6):380-4. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106403>
17. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, *et al.* A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer.* 2017;8(123):1721-30. <https://doi.org/10.1002/cncr.30498>
18. Grzymiski JJ, Elhanan G, Morales Rosado JA, Smith E, Schlauch KA, Read R, *et al.* Population genetic screening efficiently identifies carriers of autosomal dominant diseases. *Nat Med.* 2020;26(8):1235-9. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0982-5>
19. Schmidt MK, Van Den Broek AJ, Tollenaar RAEM, Smit VTHBM, Westenend PJ, Brinkhuis M, *et al.* Breast cancer survival of BRCA1/BRCA2 mutation carriers in a hospital-based cohort of young women. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(8):djw329. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw329>
20. Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, Kamatani Y, Takahashi A, Tamura C, *et al.* Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun.* 2018;9(1):4083. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06581-8>
21. Dos Santos Vidal R, Hawrysh A, Walia JS, Davey S, Feilotter H. Eligibility criteria and genetic testing results from a high-risk cohort for hereditary breast and ovarian cancer syndrome in Southeastern Ontario. *J Mol Diagnostics.* 2016;18(3):362-9. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.11.007>
22. Eliade M, Skrzypski J, Baurand A, Jacquot C, Bertolone G, Loustalot C, *et al.* The transfer of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer to healthcare: What are the implications for the management of patients and families? *Oncotarget.* 2017;8(2):1957-71. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12699>
23. Altinoz A, Al Ameri M, Qureshi W, Boush N, Nair SC, Abdel-Aziz A. Clinicopathological characteristics of gene-positive breast cancer in the United Arab Emirates. *Breast.* 2020;53:119-24. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.07.005>
24. Rofes P, Valle J Del, Torres-Esquius S, Feliubadaló L, Stradella A, Moreno-Cabrera JM, *et al.* Bard1 pathogenic variants are associated with triple-negative breast cancer in a Spanish hereditary breast and ovarian cancer cohort. *Genes (Basel).* 2021;12(2):150. <https://doi.org/10.3390/genes12020150>
25. Castéra L, Harter V, Muller E, Krieger S, Goardon N, Ricou A, *et al.* Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. *Genet Med.* 2018;20(12):1677-86. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0005-9>
26. Yablonski-Peretz T, Paluch-Shimon S, Gutman LS, Kaplan Y, Dvir A, Barnes-Kedar I, *et al.* Screening for germline mutations in breast/ovarian cancer susceptibility genes in high-risk families in Israel. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155(1):133-8. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3662-2>
27. Wong-Brown MW, Meldrum CJ, Carpenter JE, Clarke CL, Narod SA, Jakubowska A, *et al.* Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(1):71-80. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3293-7>
28. Chávarri-Guerra Y, Marcum CA, Hendricks CB, Wilbur D, Cescón T, Merluza C, *et al.* Breast cancer associated pathogenic variants among women 61 years and older with triple negative breast cancer. *J Geriatr Oncol.* 2021;12(5):749-51. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.11.008>
29. Shao D, Cheng S, Guo F, Zhu C, Yuan Y, Hu K, *et al.* Prevalence of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) predisposition gene mutations among 882 HBOC high-risk Chinese individuals. *Cancer Sci.* 2020;111(2):647-57. <https://doi.org/10.1111/cas.14242>
30. Alemar B, Gregório C, Herzog J, Bittar CM, Brinckmann Oliveira Netto C, Artigas O, *et al.* BRCA1 and BRCA2 mutational profile and prevalence in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) probands from Southern Brazil: Are international testing criteria appropriate for this specific population? *PLoS One.* 2017;12(11):E0187630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187630>
31. Cock-Rada AM, Ossa CA, Garcia HI, Gomez LR. A multi-gene panel study in hereditary breast and ovarian cancer in Colombia. *Fam Cancer.* 2018;17(1):23-30. <https://doi.org/10.1007/s10689-017-0004-z>
32. Oliver J, Quezada Urban R, Franco Cortés CA, Díaz Velásquez CE, Montealegre Paez AL, Pacheco-Orozco RA, *et al.* Latin American study of hereditary breast and ovarian cancer LACAM: A genomic epidemiology approach. *Front Oncol.* 2019;(9):1429. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01429>
33. Engel C, Rhiem K, Hahnen E, Loibl S, Weber KE, Seiler S, *et al.* Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. *BMC Cancer.* 2018;18(1):265. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4029-y>
34. Okano M, Nomizu T, Tachibana K, Nagatsuka M, Matsuzaki M, Katagata N, *et al.* The relationship between BRCA-associated breast cancer and age factors: an analysis of the Japanese HBOC consortium database. *J Hum Genet.* 2021;66(3):307-14. <https://doi.org/10.1038/s10038-020-00849-y>
35. Frey MK, Kopparam R V., Ni Zhou Z, Fields JC, Buskwofie A, Carlson AD, *et al.* Prevalence of nonfounder BRCA1/2 mutations in Ashkenazi Jewish patients presenting for genetic testing at a hereditary breast and ovarian cancer center. *Cancer.* 2019;125(5):690-7. <https://doi.org/10.1002/cncr.31856>
36. Bednar EM, Oakley HD, Sun CC, Burke CC, Munsell MF, Westin SN, *et al.* A universal genetic testing initiative for patients with high-grade, non-mucinous epithelial ovarian cancer and the implications for cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2):399-404. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.037>

37. Sharma P, Klemp JR, Kimler BF, Mahnen JD, Geier LJ, Khan QJ, et al. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: Implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(3):707-14. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2980-0>
38. Foglietta J, Ludovini V, Bianconi F, Pistola L, Reda MS, Al-Refaie A, et al. Prevalence and spectrum of brca germline variants in central Italian high risk or familial breast/ovarian cancer patients: A monocentric study. *Genes (Basel).* 2020;11(8):925. <https://doi.org/10.3390/genes11080925>
39. Sánchez-Bermúdez AI, Sarabia-Meseguer MD, García-Aliaga Á, Marín-Vera M, Macías-Cerrolaza JA, Henaréjos PS, et al. Mutational analysis of RAD51C and RAD51D genes in hereditary breast and ovarian cancer families from Murcia (southeastern Spain). *Eur J Med Genet.* 2018;61(6):355-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.01.015>
40. Lynce F, Smith KL, Stein J, DeMarco T, Wang Y, Wang H, et al. Deleterious BRCA1/2 mutations in an urban population of Black women. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;153(1):201-9. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3527-8>
41. Fostira F, Tsitlaidou M, Papadimitriou C, Pertesi M, Timotheadou E, Stavropoulou A V, et al. Prevalence of BRCA1 mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: Implications for genetic screening selection criteria: A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(1):353-62. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2021-9>
42. Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, Yoshida R, Kita M, Okawa M, et al. Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: First report after establishment of HBOC registration system in Japan. *J Hum Genet.* 2018;63(4):447-57. <https://doi.org/10.1038/s10038-017-0355-1>
43. Tedaldi G, Tebaldi M, Zampiga V, Danesi R, Arcangeli V, Ravegnani M, et al. Multiple-gene panel analysis in a case series of 255 women with hereditary breast and ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017;18(8):47064-75. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16791>
44. Coppa A, Nicolussi A, D'Inzeo S, Capalbo C, Belardinilli F, Colicchia V, et al. Optimizing the identification of risk-relevant mutations by multigene panel testing in selected hereditary breast/ovarian cancer families. *Cancer Med.* 2018;7(1):46-55. <https://doi.org/10.1002/cam4.1251>
45. Peixoto A, Santos C, Pinto P, Pinheiro M, Rocha P, Pinto C, et al. The role of targeted BRCA1/BRCA2 mutation analysis in hereditary breast/ovarian cancer families of Portuguese ancestry. *Clin Genet.* 2015;88(1):41-8. <https://doi.org/10.1111/cge.12441>
46. Azzollini J, Scuvera G, Bruno E, Pasanisi P, Zaffaroni D, Calvello M, et al. Mutation detection rates associated with specific selection criteria for BRCA1/2 testing in 1854 high-risk families: A monocentric Italian study. *Eur J Intern Med.* 2016;32:65-71. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.03.010>
47. Greenup R, Buchanan A, Lorzio W, Rhoads K, Chan S, Leedom T, et al. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(10):3254-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3205-1>
48. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet.* 2016;53(7):465-71. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103672>
49. Kurian AW, Antoniou AC, Domchek SM. Refining breast cancer risk stratification: Additional genes, additional information. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2016;35:44-56. https://doi.org/10.1200/EDBK_158817
50. Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, et al. Underdiagnosis of hereditary breast cancer: Are genetic testing guidelines a tool or an obstacle? *J Clin Oncol.* 2019;37(6):453-60. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01631>
51. Heemskerk-Gerritsen BAM, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MGEM, Collée JM, Jansen L, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: A prospective analysis. *Int J Cancer.* 2015;136(3):668-77. <https://doi.org/10.1002/ijc.29032>
52. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>
53. Lincoln SE, Nussbaum RL, Kurian AW, Nielsen SM, Das K, Michalski S, et al. Yield and utility of Germline Testing following tumor sequencing in patients with cancer. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2019452. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19452>
54. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for patients with BRCA1 - or BRCA2 -mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384:2394-405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>