

Genes de predisposición al cáncer de mama

Breast Cancer Predisposition Genes

Juan Pablo Orozco-Hernández^{1,3}, Daniel Stiven Marín-Medina^{1,3},
Manuel A. Martínez-Muñoz^{1,3}, José W. Martínez^{2, 3}

Resumen

El cáncer de mama es una enfermedad con una importante incidencia y mortalidad entre las mujeres. Los factores genéticos en su génesis aún no han sido reconocidos completamente, pero se admite el importante papel que juegan los genes de predisposición como el BRCA1 y BRCA2, y otros genes de reciente aparición, en las formas hereditarias y principalmente en el fenotipo triple negativo.

El cáncer de mama hereditario representa entre un 5-10 % del total de casos de esta patología. BRCA1 y BRCA2 son genes de gran tamaño, y su principal función es mantener la integridad cromosómica, reparando rupturas de doble cadena del ADN por medio de recombinación homóloga. Los otros genes de predisposición en su mayoría cumplen una función en el mantenimiento y reparación del DNA.

Actualmente existen pruebas para detección de mutaciones de estos genes en pacientes en riesgo, las cuales permiten implementar intervenciones médicas tempranas, el respaldo psicológico a la persona y la obtención de un diagnóstico más confiable; lo cual a largo plazo podría reducir los altos costos del cáncer.

Entre las terapias disponibles para estos pacientes se encuentran desde cirugías preventivas como la mastectomía bilateral y la salpingo-ooforectomía hasta tratamientos farmacológicos como el uso de tamoxifeno, anticonceptivos orales o los recientes inhibidores de la PARP (Poly ADP Ribose Polymerase).

Esta revisión pretende hacer énfasis en las características biológicas, genéticas, diagnósticas y terapéuticas del cáncer de mama hereditario para todo el personal de salud.

Palabras clave: Neoplasias de la mama, gen BRCA1, gen BRCA2.

Fecha de recepción: 6 de julio de 2017
Fecha de aceptación: 10 de noviembre de 2017

¹ Programa de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira (Risaralda, Colombia).

² Médico cirujano, doctor en Epidemiología, docente titular, Universidad Tecnológica de Pereira (Risaralda, Colombia).

³ Grupo de Investigación Epidemiología, Salud y Violencia, Universidad Tecnológica de Pereira (Risaralda, Colombia).

Correspondencia: Juan Pablo Orozco Hernández. Carrera 27 n°10-02, barrio Álamos, Universidad Tecnológica de Pereira, Edificio 14, Facultad de Ciencias de la Salud, Piso 3, Ciencias comunitarias. jporozco1994@utp.edu.co

Abstract

Breast cancer is a disease with a significant incidence and mortality among women. Genetic factors in its genesis have not yet been fully recognized, but the important role of predisposing genes such as BRCA1 and BRCA2, and other newly discovered genes in hereditary forms and mainly in the triple negative phenotype are recognized.

Hereditary breast cancer represents between 5-10 % of the total cases of this pathology. BRCA1 and BRCA2 are large genes, and their main function is to maintain chromosomal integrity, repairing double strand breaks of DNA by means of homologous recombination. The other predisposing genes, for the most part, play a role in the maintenance and repair of DNA. Currently, there are tests to detect mutations of these genes in patients at risk, implementing early medical interventions, psychological support to the person and obtaining a more reliable diagnosis; which in the long run could reduce the high costs of cancer.

Among the available therapies for these patients are preventive surgeries such as bilateral mastectomy and salpingo-oophorectomy, pharmacological treatments such as the use of tamoxifen, oral contraceptives or the recent PARP inhibitors (Poly ADP Ribose Polymerase). The objective of this review is to emphasize the biological, genetic, diagnostic and therapeutic aspects of hereditary breast cancer for all health workers.

Keywords: Breast cancer, BRCA1 gene, BRCA2 gene.

INTRODUCCIÓN

El uso de la medicina genómica está revolucionando la praxis médica actual y ha sido una herramienta clave para entender la biología humana y, por consiguiente, el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades, entre las cuales el cáncer es uno de sus principales enfoques (1-5).

Desde hace varias décadas se sospechaba la existencia de factores hereditarios que aumentaban el riesgo a ciertos tipos de cáncer, los cuales actualmente son denominados genes de predisposición a cáncer (6). La mayoría son genes supresores de tumores y presentan principalmente una *pérdida de la función* causada por mutaciones que contribuyen a la oncogénesis, esto último debido a que sus funciones están relacionadas con la reparación del ADN y el ciclo celular (6).

En cuanto al cáncer de mama, BRCA1 y BRCA2 han sido los genes de predisposición de mayor relevancia (7,8), sin embargo se han dilucidado otros genes asociados en su génesis (9).

A nivel mundial el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres; tuvo una alta incidencia y causó una mortalidad de alrededor de 522 000 a nivel mundial en 2012, con tasas de mortalidad entre 6 a 20 por 100 000 habitantes y una incidencia entre 27 a 92 por 100 000 habitantes para el mismo año (10). Además, el cáncer de mama es el más incidente y la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres colombianas (11).

La causa del cáncer de mama es desconocida, pero se ha demostrado la existencia de factores de riesgo hormonales, reproductivos y hereditarios (12-15).

El cáncer de mama hereditario representa aproximadamente un 5-10 % de todos los casos de cáncer de mama (16-18).

Actualmente es posible utilizar diferentes pruebas para identificar mutaciones en BRCA1/2 que permiten implementar intervenciones médicas tempranas, el respaldo psicológico a la persona y la obtención de un diagnóstico más confiable; lo cual a largo

plazo podría reducir los altos costos del cáncer en Latinoamérica (19). En América Latina estas pruebas no están ampliamente disponibles y tienen un costo alto para las personas a las que se les ofrece (20). No obstante, en países como Estados Unidos, Canadá, Polonia, Israel y otros países de Europa Occidental la secuenciación de ADN hace parte del abordaje clínico de los pacientes potencialmente en riesgo de contraer cáncer de mama hereditario (21), situación beneficiada por la rápida disminución de los costos de secuenciación de ADN (22, 23).

Este artículo pretende hacer énfasis en el cáncer de mama hereditario para todo el personal de salud, profundizar en sus características biológicas, genéticas, diagnósticas y terapéuticas para lograr un mejor manejo de estos pacientes e incentivar la investigación en este tema.

BRCA1 Y BRCA2

Desde la época de los antiguos griegos se describían familias severamente afectadas por el cáncer de mama. El primer informe convincente de la vinculación del cáncer de mama a un cromosoma, el 17q21, fue publicado en 1990. En 1994 se determinó el gen causal, llamado BRCA1 (*breast cancer 1*), y su secuencia publicada por Myriad Genetics (24) en una compleja competencia de distintos laboratorios para lograrlo (25). Posteriormente se logró la identificación de otro gen asociado al cáncer de mama hereditario, el BRCA2 (*breast cancer 2*), en 1995 por el mismo grupo (12, 26, 27).

BRCA1 está ubicado en el brazo largo del cromosoma 17 y BRCA2 en el brazo largo del cromosoma 13. BRCA1 se expresa en una gran cantidad de tejidos, por lo cual ha sido un gran misterio el por qué sus mutaciones solo producen cáncer de mama y ovario, y en menor grado al cáncer de próstata y páncreas (25); lo

mismo sucede con BRCA2, que predispone a cáncer de mama masculino, páncreas, próstata y de otros órganos (8, 28).

Estructura proteica BRCA1/2

BRCA1 consta de 24 exones, de los cuales el 1 y el 4 son no codificantes, con un largo exón central (exón 11) que codifica para el 60 % de la proteína y contiene sitios de unión a proteínas como RB, cMyc, RAD5, RAD51 y PALB2, importantes en la reparación del ADN (8, 29). La proteína sintetizada a partir del gen BRCA1 consta de 1863 aminoácidos (existen 8 isoformas de la proteína; para más información visitar www.Uniprot.org), que comprende varios dominios funcionales (12). El dominio RING(25) actúa como una ubiquitina ligasa en el receptor de estrógenos junto a BARD1. Los dominios BRCT regulan la transcripción por medio de su interacción con complejos de deacetilasas en las histonas nucleares (25). Cada región interacciona directa o indirectamente con proteínas que hacen parte del mecanismo de reparación de las rupturas de doble cadena en el ADN (30-32).

El gen BRCA2 sintetiza una proteína de 3418 aminoácidos que presenta un dominio de repeticiones BRC esencial en la reparación del ADN y en la unión con RAD51, y un dominio de unión al DNA (ver figura 1.A) (8, 12).

Funciones BRCA1 y BRCA2

BRCA1 y BRCA2 son genes encargados de mantener la integridad cromosómica, aunque los mecanismos precisos con los cuales actúan no están del todo claros (8). Las proteínas sintetizadas por estos genes son de gran tamaño y tienen una organización segmentaria que les permite interactuar con múltiples otras proteínas, y de esta manera realizar múltiples funciones biológicas (33-35). Controlan

el ensamblaje y actividad de complejos de macroproteínas nucleares que monitorean la duplicación, el mantenimiento y la segregación cromosómica durante las divisiones celulares (8, 12). Y tienen un papel importante en prevenir alteraciones cromosómicas reparando rupturas de doble cadena en el ADN dadas durante la replicación de este (ver figura 1.B).

Las rupturas de doble cadena en el ADN (*double strand breaks*, DSB) pueden ser reparadas por dos grupos diferentes de mecanismos. El primero comprende la recombinación homóloga mediada por BRCA1 y 2, el cual es el mecanismo más fiel, dado que se ayuda de una secuencia molde en una de las cromátides hermanas para reparar los DSB, los cuales amenazan la integridad de la secuencia de ADN. En ausencia de los BRCA, el segundo mecanismo cumple su función y se basa en la unión de extremos no homólogos (*non-homologous end joining*, NHEJ), sin embargo, es muy propenso a errores y afectar el ADN (36-40). En una visión simplista, BRCA1 y BRCA2 tienen funciones distintas en esta vía de reparación: BRCA1 actúa principalmente en los primeros pasos señalando las lesiones y ayudando a iniciar su reparación, mientras que BRCA2 estabiliza la estructura y trabaja directamente para resolver las lesiones del ADN controlando la actividad de RAD51, enzima esencial en la recombinación homóloga (41-45). Por otra parte, se han propuesto nuevas funciones para estos genes, entre ellas la metilación del ADN, la protección de los telómeros, el control de la expresión génica, la remodelación de la cromatina (8, 46), regular el desarrollo embrionario del cerebro y el tamaño del cerebro postnatal (47), entre otras.

Mutaciones en BRCA1 y BRCA2

Las mutaciones en la secuencia de los genes BRCA1 y BRCA2 pueden conllevar cambios estructurales y funcionales en la proteína que

tienen implicaciones dependiendo el dominio que se vea afectado y las proteínas que interaccionan con él, lo que posteriormente conduce a la inestabilidad cromosómica y oncogénesis (31).

El cáncer de mama producto de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 se genera de acuerdo con el modelo de pérdida de heterociguidad, en el que la primera mutación es heredada y es seguida por una mutación somática en el alelo restante en una célula vulnerable. Principalmente las neoplasias se producen por mutaciones *sin sentido* (mutación con cambio en un único nucleótido y con la aparición de un codón que codifica para un aminoácido diferente), que si afectan a BRCA1 comprometen la función del dominio RING y los dominios BRCT (7, 25) y en el caso de BRCA2, al dominio de unión al ADN (7).

Cerca del 75 % de las mujeres portadoras de mutaciones en el gen BRCA1 tienen fenotipos de cáncer triple negativo, tipo basal o ambos (48), y especialmente aquellas que fueron diagnosticadas antes de la menopausia (en general se diagnostica en mujeres más jóvenes). Por otra parte, el fenotipo de los tumores asociados a BRCA2 es muy similar al de tumores esporádicos no hereditarios y se diagnostican a edades similares a aquellas con cáncer esporádico; asimismo, se asocian más a mutaciones en p53 (26, 49-51). El cáncer de mama triple negativo tiene una prevalencia de cerca del 15% de todos los casos de cáncer de mama invasivos y poco diferenciados (52). Las pacientes con esta patología tienen un pronóstico muy adverso debido a que no se benefician de terapia con tamoxifeno, inhibidores de la aromataso o trastuzumab (49).

Riesgo de cáncer en portadores de mutaciones BRCA1 / BRCA2

Chen et al. (2007) publicaron un metanálisis donde encontraron que los portadores de mutaciones en el gen BRCA1 tienen un riesgo del 57 % de desarrollar cáncer de mama y del 40 % cáncer de ovario a los 70 años de edad, mientras que los portadores de mutaciones en BRCA2 tienen riesgos del 49 % para cáncer de mama y 18 % para cáncer de ovario (53). Asimismo, Couch et al. (2013) y Gaudet et al. (2013) realizaron estudios en los que se demostró que al alcanzar los 80 años este riesgo aumenta drásticamente al 81 % para cáncer de mama y más del 63 % para cáncer ovárico en portadores de mutaciones en BRCA1 y llegaría a ser de más del 83% para cáncer de mama en portadores de mutaciones en BRCA2 (54, 55) Sin embargo, el riesgo absoluto puede variar en función de la mutación específica, la etnia y el género (56).

Supervivencia de pacientes con mutaciones BRCA1/2

Una mujer de 25 años de edad sin mutación en sus genes BRCA1 o BRCA2 tiene un 84 % de probabilidad de alcanzar al menos la edad de los 70 años. De las que no sobreviven, el 11 % mueren de cualquiera cáncer de mama u ovario y el 89 % por otras causas. Comparado con esto, una mujer con una mutación BRCA1 de alto riesgo, si tuviera la detección del cáncer de mama, pero no una intervención médica o quirúrgica profiláctica, tendría solo el 53 % de posibilidades de llegar a los 70 años, 31 % por debajo de lo normal. En cuanto a BRCA2, tendría el 71 % de probabilidad de llegar a esta edad, es decir, un 13 % debajo de la supervivencia normal. De estas mujeres con mutaciones BRCA1 que no sobreviven, el 26 % fallecen de cáncer de mama, el 46% de cáncer de ovario y el 28 % por otras causas (57, 58); en cuanto a

BRCA2, las no sobrevivientes, 21 % fallecen de cáncer de mama, el 25 % de cáncer de ovario y 54 % por otras causas.

OTROS GENES DEL CÁNCER DE MAMA

BRCA1 y BRCA2 son considerados los genes de mayor relevancia en el cáncer de mama hereditario; tan es así, que se intentó por años encontrar un gen BRCA3, sin éxito alguno (12), pero gracias al estudio de las proteínas asociadas a BRCA1 se ha logrado encontrar otros genes asociados (ver figura 2) (25).

Algunos de estos genes incluyen a *ATM*, *MEN1*, *BARD1*, *TP53*, *PALB2*, *CHEK2*, *BRIP1*, *RAD51C* y *RAD51D* (59-66). Asimismo, gracias a los estudios GWAS (*Genome-Wide Association Studies*) se ha identificado variantes genéticas comunes en 76 loci que están asociados con leves incrementos (entre 1,04-1,40 veces) o reducciones del riesgo (0,75-0,95 veces o del 25 al 5 %) al cáncer de mama con asociaciones estadísticamente significativas, lo cual explicaría aproximadamente un 28 % de los casos de cáncer de mama hereditario y actuando de forma poligénica (67, 68). Sin embargo, no se ha logrado establecer qué tanto contribuyen al riesgo del desarrollo de malignidades cada una de las mutaciones de los nuevos genes reportados, a pesar de que la mayoría de estos genes cumplen una función en el mantenimiento y reparación del DNA, similar a la función de los genes BRCA. Esto ha llevado a generar complicaciones en cuanto a la consejería genética y a la toma de decisiones terapéuticas frente al hallazgo de ciertas mutaciones (7, 9, 69).

Otra dificultad se observa en los genes que presentan penetrancia incompleta, es decir que sus mutaciones solo en ciertas ocasiones generan cáncer. De igual manera, tampoco

se ha establecido si varias mutaciones de baja penetrancia en algunos de estos genes pueden contribuir significativamente. Los hallazgos en diversas investigaciones han develado aproximadamente 100 genes que podrían contribuir al cáncer de mama (9). En resumen, son varios genes los que generan riesgo de adquirir cáncer de mama, pero son mutaciones raras que explican un muy pequeño porcentaje de los casos globales de cáncer de mama. A continuación se describen algunos genes de predisposición al cáncer de mama (7, 70, 71).

PALB2 (*Partner And Localizer of BRCA2*): este gen interacciona con la proteína BRCA2 en la reparación de rupturas de doble cadena de ADN. Las mutaciones en PALB2 logran aumentar el riesgo de adquirir cáncer de mama 2 a 3 veces (72), y estimaciones recientes muestran que puede llegar ser de hasta 8 a 9 veces (63), acercándose a la de BRCA2. Aun así, las mutaciones de PALB2 son poco frecuentes, por lo cual solo explican una muy pequeña parte de los casos de cáncer de mama (9). Múltiples mutaciones germinales en PALB2 han sido identificadas en familias con casos de cáncer de páncreas, pero el riesgo exacto de cáncer de páncreas conferido por las mutaciones de la línea germinal en PALB2 aún no ha sido establecido. Además, se ha encontrado que el cáncer de mama masculino también está presente en familias que han tenido cáncer de mama con mutaciones en PALB2 (73, 74).

CHEK2: mutaciones en este gen parecen conferir un aumento de aproximadamente 2 a 3 veces en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres y un aumento de 10 veces en los hombres (75, 76). La evidencia sugiere una asociación más fuerte entre las familias con cáncer de mama de inicio temprano que en las personas con cáncer de mama de inicio

tardío. Un gran estudio de casos y controles en Polonia identificó un mayor riesgo para la tiroides, próstata, colon y cáncer de riñón en personas con uno de tres *alelos fundadores* afectados (65).

RAD51C: su producto proteico interactúa con numerosas otras proteínas de reparación del ADN, incluyendo los genes BRCA1 y BRCA2. Está vinculado con la anemia de Fanconi y cáncer de mama-ovario familiar. Sin embargo, las investigaciones han producido resultados contradictorios, aunque hay pruebas sustanciales de una débil asociación entre las mutaciones de la línea germinal en RAD51C y el cáncer de mama-ovario (70, 71).

TRATAMIENTOS PARA PACIENTES CON MUTACIONES BRCA1/2

Los pacientes con mutaciones en BRCA1 y BRCA2 pueden realizar terapias profilácticas como la quimioprevención, la terapia con tamoxifeno o la cirugía profiláctica (mastectomía y ooforectomía), pero también pueden ser receptores de nuevas terapias farmacológicas. El hecho más relevante se observa en las pacientes con cáncer de mama triple negativo con difícil manejo quimioterapéutico que podrían acceder a terapias basadas en platino (49) y los inhibidores de la PARP (*Poly ADP Ribose Polymerase*), los cuales están mostrando resultados alentadores en diversos ensayos clínicos (77).

Los inhibidores de la PARP se dirigen a las células BRCA1/2 defectuosas y evitan aquellas con la función conservada. La familia de las enzimas PARP tiene un papel vital en la reparación de rupturas de ADN de cadena simple (SSB), que normalmente si no son reparados llevan a que se produzcan DSB, que posteriormente son reparadas en las células

con la función normal de BRCA. Sin embargo, en las células donde BRCA es no funcional o deficiente, las DSB se dejan sin reparar, lo que lleva a la inestabilidad genómica y la muerte por apoptosis de las células tumorales (50).

Una reciente revisión sistemática con metanálisis de los ensayos clínicos sobre los inhibidores de la PARP que incluyó 2274 pacientes con cáncer (77) evidenció que estas terapias aumentan la supervivencia libre de progresión (SLP, definida como el tiempo en el que la enfermedad no empeora), siendo muy notorio este incremento en aquellos con mutaciones BRCA (HR, 0.32; 95 % CI, 0.11–0.94). Sin embargo, en el análisis no se observó una mejoría en la supervivencia general (HR, 0.92; 95% CI, 0.79-1.08). Estos hallazgos fueron similares al reciente estudio publicado del uso de Olaparib en pacientes con mutaciones BRCA y cáncer de mama metastásico (78). Sin embargo, algunos ensayos clínicos han encontrado que estas terapias pueden tener algún beneficio en la supervivencia general, como el de Novello et al. (79), en el que encontró una supervivencia promedio de 12 meses en aquellos pacientes con inhibidores de la PARP y de 8,5 meses en el grupo control similar a otro estudio (71) en el que se observó un aumento de la supervivencia de 7,7 meses a 12,3 meses en el grupo con la terapia.

Quimioprevención con Tamoxifeno

Esta terapia logra reducir entre un 40-50 % el riesgo de adquirir cáncer de mama en portadoras de mutaciones BRCA que no desean extraer sus mamas (80, 81), con un efecto mucho mayor para aquellas con mutaciones en BRCA2, y poco claro para aquellas mujeres con BRCA1 mutado (80); esto probablemente se deba a los tumores derivados de BRCA1 son en su mayoría *Receptor de Estrógenos negativo* tipo basales (82), en los cuales la terapia no tendría efecto. Sin

embargo, se ha evidenciado un incremento de reacciones adversas severas como el desarrollo de cáncer de endometrio, cataratas y eventos tromboembólicos, lo cual ha hecho que su uso sea no ampliamente adoptado (83).

Cirugía preventiva

La extracción de los ovarios y las trompas de Falopio (salpingo-ooforectomía) y la mastectomía bilateral reducen el riesgo de tener cáncer de mama en mujeres con mutaciones de BRCA1 y BRCA2 (84-88).

La mastectomía bilateral logra generar una reducción de más del 90 % del riesgo de adquirir cáncer de mama (89, 90), esto depende del tipo de mastectomía que se realice.

La mastectomía total (remueve la mama, areola y pezón) es la más efectiva.

La mastectomía subcutánea (conserva areola y pezón) deja una mínima cantidad de tejido mamario remanente que en portadoras BRCA siempre implica un riesgo de desarrollar una neoplasia; aun así, estos hallazgos no son clínicamente significativos (84, 85). Además, se indica para aquellas mujeres que ya tienen cáncer de mama, para prevenir cáncer en la mama contralateral o un cáncer secundario (86).

La salpingo-ooforectomía es muy útil, ya que al realizarse antes de los 40 años de edad se logra una reducción del 80-96 % de riesgo de adquirir cáncer de ovario, de ~ 80 % para cáncer peritoneal (87), y del 50 % para cáncer de mama (88, 91, 92). Los mismos autores recomiendan el uso de terapia de reemplazo hormonal en estas pacientes para atenuar los síntomas de la menopausia. Asimismo, se ha demostrado que logra una reducción de ~60 % de la mortalidad global en pacientes con mutaciones BRCA patogénicas (90).

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos tienen poco efecto sobre el cáncer de mama, pero sí tienen un efecto protector para el cáncer de ovario (87, 88, 93), con reducción de hasta un 60 % del riesgo de adquirirlo si se consumen por 3 años (94, 95), mientras que otros estudios demostraron un incremento del 30-50 % de contraer cáncer de mama si se consumen por 5 años o más (96, 97).

Lactancia y Paridad

La lactancia en pacientes con mutaciones de BRCA ha demostrado ser un factor protector para cáncer de mama cuando se realiza por un periodo de un año o más (acumulativo) (94, 98). Sin embargo, la paridad es un factor de riesgo para el cáncer de mama en portadoras del BRCA2, pero no en las portadoras del BRCA1 (93, 94).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El médico encargado tiene la capacidad de sospechar mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes que tengan una historia familiar (de primero, segundo o tercer grado de cualquier linaje paterno o materno) o cualquiera de las siguientes características basadas en las guías de manejo más actuales y considerar remitir a un especialista en el área para evaluación genética (ver tabla 1) (99).

CONSEJERÍA GENÉTICA

Se recomienda realizar la evaluación genética a pacientes con historia familiar de alto riesgo oncogénico por medio de secuenciación de DNA; según los paneles de cada laboratorio, es posible evaluar algunas mutaciones comunes o la secuenciación completa de los genes; algunos kits ofrecen la secuenciación de BRCA1/2 junto a otros genes asociados al

cáncer de mama hereditario como el BRCA+16, que evalúa 18 genes a partir de sangre o saliva y en general el resultado es entregado en un plazo de 15 días hábiles (100).

Riesgo de los padres de un individuo con mutaciones BRCA1/2

Las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 son heredadas de forma autosómica dominante, adquiridas de los padres y, por lo tanto, es posible que sus padres no tengan un diagnóstico clínico de cáncer porque depende del grado de penetración de sus mutaciones, su género y edad, además de otras variables. Se recomienda ofrecer el test a ambos padres para determinar cuál lado de la familia está en riesgo. Muy rara vez se va a obtener un resultado en el cual ninguno de los padres esté afectado; esto indicaría que la mutación ocurrió *de novo*, lo cual es extremadamente raro (70, 71).

Riesgo de los hermanos e hijos de un individuo con mutaciones BRCA1/2

El riesgo que pueden tener los hermanos de un afectado depende de si los padres portan mutaciones. Si uno de los padres porta mutaciones, los hermanos del afectado tendrían un riesgo del 50 % de también poseerlas. En cuanto a sus hijos, también tienen un 50 % de heredar mutaciones de estos genes. Aun así, para que el cáncer se genere están implicados muchos más factores, como la penetrancia de las mutaciones, el género y la edad de la persona (70, 71).

Riesgo de otros familiares de un individuo con mutaciones BRCA1/2

Este riesgo depende también de si se halla que los padres portan mutaciones; en este caso el riesgo estaría presente en la familia del padre afectado, y dependería de su posición en el

árbol genealógico. Por ejemplo, el riesgo de los sobrinos de un portador de mutaciones BRCA sería de un 25 % (70, 71).

Evaluación prenatal

También existe la posibilidad de realizar test genéticos prenatales para evaluar el riesgo de cáncer de mama y ovario de forma temprana en familias con mutaciones BRCA1/2 ya identificadas, por medio del uso de células fetales extraídas en una amniocentesis generalmente entre las semanas 15 a 18 de gestación o a través de una muestra de las vellosidades coriónicas tomada entre las semanas 10 a 12 (70,71). Actualmente se está utilizando sangre de la madre, sin necesidad de amniocentesis o muestras de vellosidades coriónicas, las cuales son más invasivas (101, 102).

Seguimiento y vigilancia

Las mujeres que no tienen cáncer de mama pero que son portadores de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 podrían educarse en el riesgo que tienen de desarrollar cáncer y en cómo realizarse el autoexamen mensual. Se deben incluir una mamografía anual y el examen clínico de mama cada 6 a 12 meses, a partir de los 25 años o individualizado con base en la propia historia familiar. La resonancia magnética junto a la mamografía son las herramientas estándar para el cuidado de personas que tienen alto riesgo de contraer cáncer de mama (103, 104).

CONCLUSIONES

Los genes de predisposición a cáncer de mama conforman un grupo amplio y diverso, pero BRCA1 y BRCA2 son los únicos que hasta ahora muestran impacto en la práctica clínica enfocada a la prevención, detección temprana, tratamiento personalizado y diagnóstico de

mujeres con cáncer de mamá, especialmente en aquellas con fenotipos triple negativos. En nuestro medio se realiza la identificación de mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2, pero no de forma rutinaria, debido a los costos que esto implica. Teniendo presente que los beneficios muestran ser mucho mayores para el paciente, tanto en su manejo clínico como en la consejería a sus familiares y la posibilidad de proporcionar tratamientos alternativos, realizamos esta revisión para el personal de salud en general.

Financiación: propia y personal de los autores.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Agradecimientos: Al Centro de Biología Molecular y Biotecnología de la Universidad Tecnológica (Cenbiotep) y al Dr. Duverney Gaviria (doctor en Ciencias Biomédicas) por su asesoramiento en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Green ED, Guyer MS, Institute NHGR. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature*. 2011;470(7333):204-13. Doi: 10.1038/nature09764
2. Manolio TA, Green ED. Leading the way to genomic medicine. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;166c(1):1-7. Doi: 10.1002/ajmg.c.31384
3. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer Genome Landscapes. *Science*. 2013;339(6127):1546-58. Doi: 10.1126/science.1235122
4. Tyner JW. Functional Genomics for Personalized Cancer Therapy. *Sci Transl Med*. 2014;6(243):243fs26. Doi: 10.1126/scitranslmed.3009586
5. Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B, Roden DM, Williams MS, Wilson R, et al. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genet Med*. 2013;15(4):258-67. Doi: 10.1038/gim.2012.157

6. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*. 2014;505(7483):302-8. Doi: 10.1038/nature12981
7. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two Decades After BRCA: Setting Paradigms in Personalized Cancer Care and Prevention. *Science*. 2014;343(6178):1466-70. Doi: 10.1126/science.1251827
8. Venkitaraman AR. Cancer Suppression by the Chromosome Custodians, BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2014;343(6178):1470-5. Doi: 10.1126/science.1252230
9. Kean S. The 'Other' Breast Cancer Genes. *Science*. 2014;343(6178):1457-9. Doi: 10.1126/science.343.6178.1457
10. (IARC) GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>.
11. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. 1ª ed. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2015. Vol.1. p. 148.
12. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(9):665-76. Doi: 10.1038/nrc1431
13. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet*. 1994;343(8899):692-5. Doi: 10.1016/S0140-6736(94)91578-4
14. Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, Pruss D, Duffenbaugh AM, Frye C et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer*. 2009;115(10):2222-33. Doi: 10.1002/cncr.24200
15. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1117-30. Doi: 10.1086/375033
16. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. *Hum Genet*. 2008;124(1):31-42. Doi: 10.1007/s00439-008-0529-1
17. eng L-s, Zheng Y, Wang H-h. BRCA1/2 associated hereditary breast cancer. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008;9(2):85-9. Doi: 10.1631/jzus.B0710617
18. Malone KE, Daling JR, Doody DR, Hsu L, Bernstein L, Coates RJ et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res*. 2006;66(16):8297-308. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0503
19. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, Louis JS et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol*. 2013;14(5):391-436. Doi: 10.1016/S1470-2045(13)70048-2
20. Sevilla C, Moatti J-P, Julian-Reynier C, Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Bressac-de Pailleters B et al. Testing for BRCA1 mutations: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Hum Genet*. 2002;10(10):599-606. Doi: 10.1038/sj.ejhg.5200854
21. Cazap E, Buzaid AC, Garbino C, de la Garza J, Orlandi FJ, Schwartzmann G et al. Breast cancer in Latin America: results of the Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology/Breast Cancer Research Foundation expert survey. *Cancer*. 2008;113(8 Suppl):2359-65. Doi: 10.1002/cncr.23834
22. Mardis ER. A decade's perspective on DNA sequencing technology. *Nature*. 2011;470(7333):198-203. Doi: 10.1038/nature09796
23. Hayden EC. Technology: the \$1,000 genome. *Nature*. 2014;507(7492):294-5. Doi: 10.1038/507294a
24. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal P, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66-71.

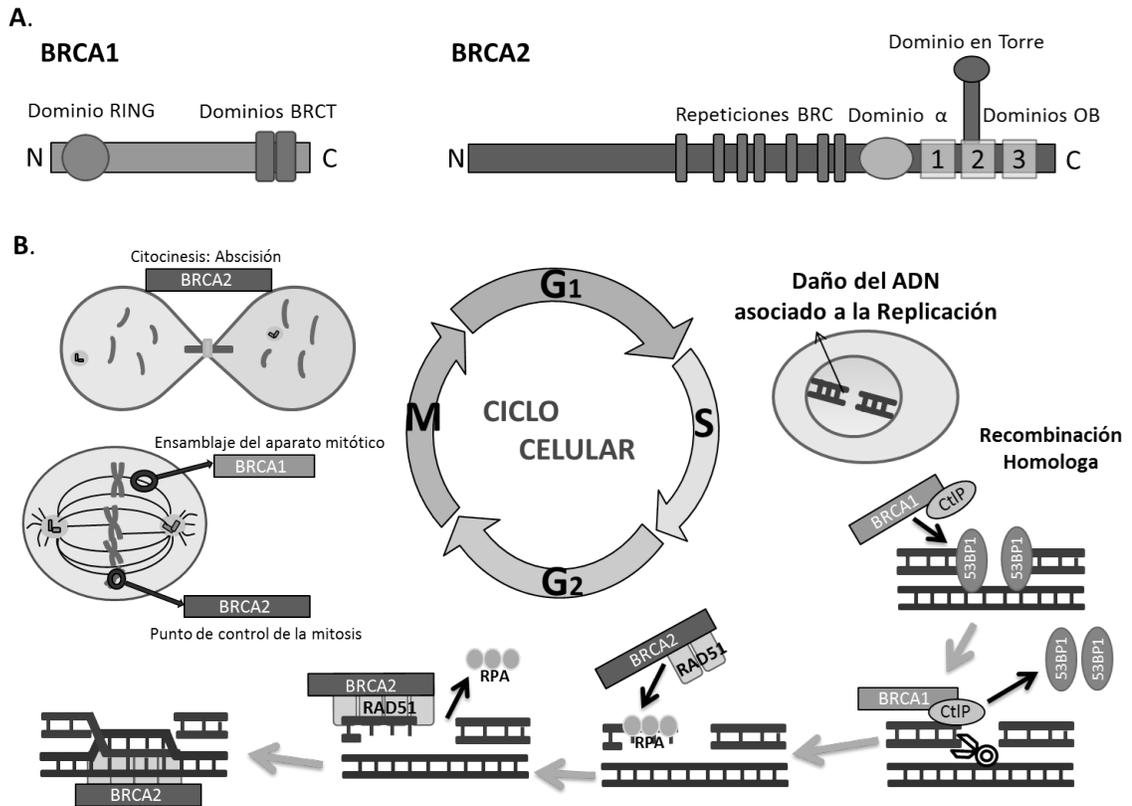
25. King M-C. "The Race" to Clone BRCA1. *Science*. 2014;343(6178):1462-5. Doi: 10.1126/science.1251900
26. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2008;9:321-45. Doi: 10.1146/annurev.genom.9.081307.164339
27. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789-92. Doi: 10.1038/378789a0
28. Dutil J, Colon-Colon JL, Matta JL, Sutphen R, Echenique M. Identification of the prevalent BRCA1 and BRCA2 mutations in the female population of Puerto Rico. *Cancer Genet*. 2012;205(5):242-8. Doi: 10.1016/j.cancer-gen.2012.04.002
29. Clark SL, Rodriguez AM, Snyder RR, Hankins GD, Boehning D. Structure-Function Of The Tumor Suppressor BRCA1. *Comput Struct Biotechnol J*. 2012;1(1). Doi: 10.5936/csbi.201204005
30. Caestecker KW, Van de Walle GR. The role of BRCA1 in DNA double-strand repair: past and present. *Exp Cell Res*. 2013;319(5):575-87. Doi: 10.1016/j.yexcr.2012.11.013
31. Venkitaraman AR. Linking the cellular functions of BRCA genes to cancer pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:461-87. Doi: 10.1146/annurev.pathol.3.121806.151422
32. Li ML, Greenberg RA. Links between genome integrity and BRCA1 tumor suppression. *Trends Biochem Sci*. 2012;37(10):418-24. Doi: 10.1016/j.tibs.2012.06.007
33. Mark WY, Liao JC, Lu Y, Ayed A, Laister R, Szymczyna B et al. Characterization of segments from the central region of BRCA1: an intrinsically disordered scaffold for multiple protein-protein and protein-DNA interactions? *J Mol Biol*. 2005;345(2):275-87. Doi: 10.1016/j.jmb.2004.10.045
34. Pellegrini L, Yu DS, Lo T, Anand S, Lee M, Blundell TL, et al. Insights into DNA recombination from the structure of a RAD51-BRCA2 complex. *Nature*. 2002;420(6913):287-93. Doi: 10.1038/nature01230
35. Kojic M, Kostrub CF, Buchman AR, Holloman WK. BRCA2 homolog required for proficiency in DNA repair, recombination, and genome stability in *Ustilago maydis*. *Mol Cell*. 2002;10(3):683-91. Doi: 10.1016/S1097-2765(02)00632-9
36. Moynahan ME, Chiu JW, Koller BH, Jasin M. Brca1 controls homology-directed DNA repair. *Mol Cell*. 1999;4(4):511-8. Doi: 10.1016/S1097-2765(00)80202-6
37. Snouwaert JN, Gowen LC, Latour AM, Mohn AR, Xiao A, DiBiase L et al. BRCA1 deficient embryonic stem cells display a decreased homologous recombination frequency and an increased frequency of non-homologous recombination that is corrected by expression of a brca1 transgene. *Oncogene*. 1999;18(55):7900-7. Doi: 10.1038/sj.onc.1203334
38. Moynahan ME, Pierce AJ, Jasin M. BRCA2 is required for homology-directed repair of chromosomal breaks. *Mol Cell*. 2001;7(2):263-72. Doi: 10.1016/S1097-2765(01)00174-5
39. Tutt A, Bertwistle D, Valentine J, Gabriel A, Swift S, Ross G, et al. Mutation in Brca2 stimulates error-prone homology-directed repair of DNA double-strand breaks occurring between repeated sequences. *EMBO J*. 2001;20(17):4704-16. Doi: 10.1093/emboj/20.17.4704
40. Xia F, Taghian DG, DeFrank JS, Zeng ZC, Willers H, Iliakis G et al. Deficiency of human BRCA2 leads to impaired homologous recombination but maintains normal non-homologous end joining. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(15):8644-9. Doi: 10.1073/pnas.151253498
41. Ruffner H, Joazeiro CAP, Hemmati D, Hunter T, Verma IM. Cancer-predisposing mutations within the RING domain of BRCA1: Loss of ubiquitin protein ligase activity and protection from radiation hypersensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(9):5134-9. Doi: 10.1073/pnas.081068398

42. Hashizume R, Fukuda M, Maeda I, Nishikawa H, Oyake D, Yabuki Y et al. The RING heterodimer BRCA1-BARD1 is a ubiquitin ligase inactivated by a breast cancer-derived mutation. *J Biol Chem.* 2001;276(18):14537-40. Doi: 10.1074/jbc.C000881200
43. Chen P-L, Chen C-F, Chen Y, Xiao J, Sharp ZD, Lee W-H. The BRC repeats in BRCA2 are critical for RAD51 binding and resistance to methyl methanesulfonate treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(9):5287-92
44. Wong AK, Pero R, Ormonde PA, Tavtigian SV, Bartel PL. RAD51 interacts with the evolutionarily conserved BRC motifs in the human breast cancer susceptibility gene BRCA2. *J Biol Chem.* 1997;272(51):31941-4. Doi: 10.1074/jbc.272.51.31941
45. Schlacher K, Christ N, Siaud N, Egashira A, Wu H, Jasin M. Double-strand break repair-independent role for BRCA2 in blocking stalled replication fork degradation by MRE11. *Cell.* 2011;145(4):529-42. Doi: 10.1016/j.cell.2011.03.041
46. Zhu Q, Pao GM, Huynh AM, Suh H, Tonnu N, Nederlof PM et al. BRCA1 tumour suppression occurs via heterochromatin-mediated silencing. *Nature.* 2011;477(7363):179-84. Doi: 10.1038/nature10371
47. Pao GM, Zhu Q, Perez-Garcia CG, Chou S-J, Suh H, Gage FH et al. Role of BRCA1 in brain development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(13):E1240-E8. Doi: 10.1073/pnas.1400783111
48. de Ruijter TC, Veeck J, de Hoon JP, van Engeland M, Tjan-Heijnen VC. Characteristics of triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(2):183-92. Doi: 10.1007/s00432-010-0957-x
49. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1938-48. Doi: 10.1056/NEJMra1001389
50. Bougie O, Weberpals J. Clinical considerations of BRCA1-and BRCA2-mutation carriers: a review. *Int J Surg Oncol.* 2011; 2011: 11. Doi: 10.1155/2011/374012
51. Fostira F, Tsiitlaidou M, Papadimitriou C, Pertesi M, Timotheadou E, Stavropoulou AV 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. Doi: 10.1007/s10549-012-2021-9
52. Ismail-Khan R, Bui MM. A review of triple-negative breast cancer. *Cancer Control.* 2010;17(3):173-6.
53. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329-33. Doi: 10.1200/JCO.2006.09.1066
54. Couch FJ, Wang X, McGuffog L, Lee A, Olswold C, Kuchenbaecker KB, et al. Genome-wide association study in BRCA1 mutation carriers identifies novel loci associated with breast and ovarian cancer risk. *PLoS Genet.* 2013;9(3):e1003212. Doi: 10.1371/journal.pgen.1003212
55. Gaudet MM, Kuchenbaecker KB, Vijai J, Klein RJ, Kirchoff T, McGuffog L et al. Identification of a BRCA2-specific modifier locus at 6p24 related to breast cancer risk. *PLoS Genet.* 2013;9(3):e1003173. Doi: 10.1371/journal.pgen.1003173
56. Rodriguez RC, Esperon AA, Ropero R, Rubio MC, Rodriguez R, Ortiz RM et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Cuba. *Fam Cancer.* 2008;7(3):275-9. Doi: 10.1007/s10689-008-9187-7
57. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):222-31. Doi: 10.1200/JCO.2009.22.7991
58. Schmidt MK, van den Broek AJ, Tollenaar RA, Smit VT, 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). Doi: 10.1093/jnci/djw329

59. Goldgar DE, Healey S, Dowty JG, Da Silva L, Chen X, Spurdle AB et al. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13(4):R73. Doi: 10.1186/bcr2919
60. Dreijerink KMA, Goudet P, Burgess JR, Valk GD. Breast-Cancer Predisposition in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *N Engl J Med.* 2014;371(6):583-4. Doi: 10.1056/NEJMc1406028
61. Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio MP et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(11). Doi: 10.1093/jnci/djv214
62. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene.* 2001;20(34):4621-8. Doi: 10.1038/sj.onc.1204621
63. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J et al. Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014;371(6):497-506. Doi: 10.1056/NEJMoa1400382
64. Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):542-8. Doi: 10.1200/JCO.2007.12.5922
65. Cybulski C, Gorski B, Huzarski T, Masojc B, Mierzejewski M, Debniak T et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet.* 2004;75(6):1131-5. Doi: 10.1086/426403
66. Song H, Dicks E, Ramus SJ, Tyrer JP, Intermaggio MP, Hayward J et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2901-7. Doi: 10.1200/JCO.2015.61.2408
67. Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, Dennis J, Milne RL et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet.* 2013;45(4):353-61, 61e1-2. Doi: 10.1038/ng.2563
68. Maxwell KN, Nathanson KL. Common breast cancer risk variants in the post-COGS era: a comprehensive review. *Breast Cancer Res.* 2013;15(6):212. Doi: 10.1186/bcr3591
69. Nielsen FC, van Overeem Hansen T, Sorensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(9):599-612. Doi: 10.1038/nrc.2016.72
70. Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Rev Cancer.* 2010;12(5):245-59. Doi: 10.1038/nrc.2016.72
71. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C et al. Iniparib plus Chemotherapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(3):205-14. Doi: 10.1056/NEJMoa1011418
72. Tischkowitz M, Xia B, Sabbaghian N, Reis-Filho JS, Hamel N, Li G et al. Analysis of PALB2/FANCN-associated breast cancer families. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(16):6788-93. Doi: 10.1073/pnas.0701724104
73. Ding Y, Steele L, Kuan C-J, Greilac S, Neuhansen S. Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(3):771-8. Doi: 10.1007/s10549-010-1195-2
74. Casadei S, Norquist BM, Walsh T, Stray S, Mandell JB, Lee MK et al. Contribution of Inherited Mutations in the BRCA2-Interacting Protein PALB2 to Familial Breast Cancer. *Cancer Res.* 2011;71(6):2222-9. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3958
75. Weischer M, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Axelsson CK, Nordestgaard BG. Increased risk of breast cancer associated with CHEK2*1100delC. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):57-63. Doi: 10.1200/JCO.2005.05.5160
76. Bernstein JL, Teraoka SN, John EM, Andrulis IL, Knight JA, Lapinski R et al. The CHEK2*1100delC allelic variant and risk of breast cancer: screening results from the

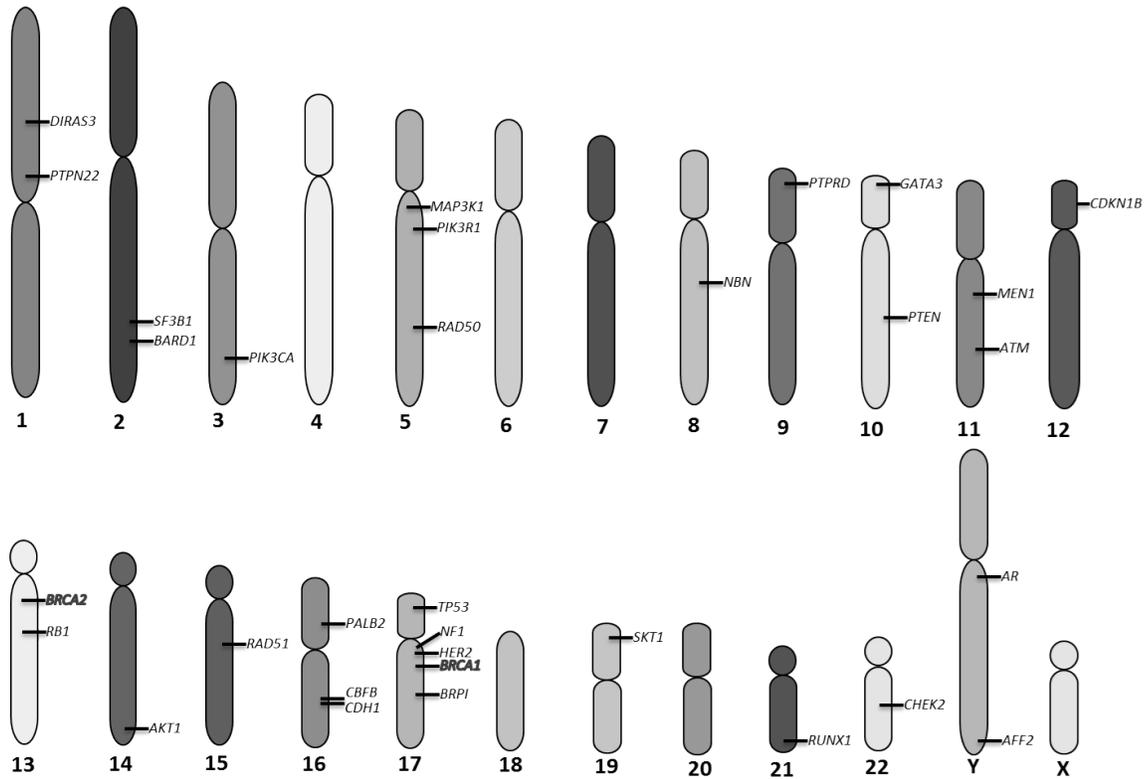
- Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):348-52. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0557
77. Bao Z, Cao C, Geng X, Tian B, Wu Y, Zhang C et al. Effectiveness and safety of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(7):7629-39. Doi: 10.18632/oncotarget.5367
 78. 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. Doi: 10.1056/NEJMx170012
 79. Novello S, Besse B, Felip E, Barlesi F, Mazieres J, Zalcman G et al. A phase II randomized study evaluating the addition of iniparib to gemcitabine plus cisplatin as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2156-62. Doi: 10.1093/annonc/mdu384
 80. King M, Wieand S, Hale K et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National surgical adjuvant breast and bowel project (nsabp-p1) breast cancer prevention trial. *JAMA.* 2001;286(18):2251-6. Doi: 10.1001/jama.286.18.2251
 81. 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. *Int J Cancer.* 2006;118(9):2281-4. Doi: 10.1002/ijc.21536
 82. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(1):134-47. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775
 83. Nichols HB, DeRoo LA, Scharf DR, Sandler DP. Risk-benefit profiles of women using tamoxifen for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(1):354. Doi: 10.1093/jnci/dju354
 84. Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC, Weber BL. Prophylactic Surgery in Women With a Hereditary Predisposition to Breast and Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(9):1980-95. Doi: 10.1200/JCO.2000.18.9.1980
 85. Domchek SM, Weber BL. Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Oncogene.* 2006;25(43):5825-31. Doi: 10.1038/sj.onc.1209881
 86. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, Gronwald J, Lynch H, Moller P, et al. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer.* 2008;122(9):2017-22. Doi: 10.1002/ijc.23340
 87. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA.* 2006;296(2):185-92. doi: 10.1001/jama.296.2.185
 88. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7491-6. Doi: 10.1200/JCO.2004.00.7138
 89. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1055-62. Doi: 10.1200/JCO.2004.04.188
 90. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304(9):967-75. Doi: 10.1001/jama.2010.1237
 91. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA et al. Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1609-15. Doi: 10.1056/NEJM200209263471317

92. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, van't Veer L, Garber JE et al. Prophylactic Oophorectomy in Carriers of BRCA1 or BRCA2 Mutations. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1616-22. Doi: 10.1056/NEJMoa012158
93. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene*. 2006;25(43):5832-6. Doi: 10.1038/sj.onc.1209870
94. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2007;8(1):26-34. Doi: 10.1016/S1470-2045(06)70983-4
95. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(7):424-8. Doi: 10.1056/NEJM199808133390702
96. Haile RW, Thomas DC, McGuire V, Felberg A, John EM, Milne RL et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(10):1863-70. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0258
97. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(23):1773-9. doi: 10.1093/jnci/94.23.1773
98. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(14):1094-8. Doi: 10.1093/jnci/djh211
99. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2017 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Accessed at www.nccn.org.
100. Fuerst M. More Than a Handful of PARP Inhibitors in Development to Treat Hereditary Breast Cancer. *Oncology Times*. 2014;36(2):50-1. Doi: 10.1097/01.COT.0000443166.92306.22
101. Allison M. Genomic testing reaches into the womb. *Nat Biotechnol*. 2013;31(7):595-601. Doi: 10.1038/nbt.2627
102. Morain S, Greene MF, Mello MM. A New Era in Noninvasive Prenatal Testing. *N Engl J Med*. 2013;369(6):499-501. Doi: 10.1056/NEJMp1304843
103. Nathanson KL, Domchek SM. Therapeutic approaches for women predisposed to breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011;62:295-306. Doi: 10.1146/annurev-med-010910-110221
104. Robson M, Offit K. Management of an Inherited Predisposition to Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(2):154-62. Doi: 10.1056/NEJMc072261



Fuente: diseñado por los autores.

Figura 1. BRCA1 y BRCA2: A. Se ilustran las proteínas de los genes BRCA1/2 y sus respectivos dominios. B. Funciones de BRCA1/2 en diferentes etapas del ciclo celular. Las proteínas BRCA1/2 logran mediar reparación del ADN por recombinación homóloga (RH). BRCA1 junto a CtIP inicia en G₂ desplazando a 53BP1 (p53 binding protein 1), la cual normalmente durante G₁ impide la RH, luego hay una actividad nucleolítica (“tijeras”) que deja una cadena simple de ADN en el extremo final. A esta cadena simple se unen las proteínas RPA (replication protein A), las cuales son retiradas por BRCA2, que junto a RAD51 dan paso a la recombinación usando de molde una cromátide hermana. Durante la mitosis, BRCA1 promueve el ensamblaje del aparato mitótico y BRCA2 regula el punto de control. BRCA2 también actúa en la abscisión de la citocinesis. No se grafican todas las funciones de los BRCA.



Fuente: diseñado por los autores.

Figura 2. Genes de Predisposición al Cáncer de Mama.
(Se grafica solo algunos de los genes asociados).

Tabla 1. Criterios para realizar la evaluación del riesgo genético

Paciente con cáncer de ovario (incluye cáncer de trompas de Falopio y peritoneal primario)	Paciente con historia personal o familiar con tres o más de los siguientes: cáncer de mama, de páncreas, de próstata (Gleason score ≥ 7), melanoma, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumor cerebral, leucemia, cáncer gástrico difuso, de colon, de endometrio, de tiroides, de riñón, síndrome de Cowden, síndrome de Peutz-Jeghers y/o macrocefalia.
Paciente descendiente de judíos ashkenazi con cáncer de mama, ovario o páncreas de cualquier edad.	
Paciente con cáncer de mama y cualquiera de los siguientes:	Paciente sin historia personal de cáncer pero con:
o Una mutación conocida en la familia de un gen de predisposición al cáncer de mama.	o Pariente de primer o segundo grado con cáncer de mama ≤ 45 años
o Paciente con cáncer de mama de inicio temprano (definido como ≤ 50 años).	o Pariente cercano con cualquiera de los siguientes:
o Cáncer de mama triple negativo y con diagnóstico del cáncer a una edad ≤ 60 años.	* Mutación conocida de un gen de susceptibilidad al cáncer dentro de la familia.
o Diagnóstico de dos cánceres de mama primarios en el mismo individuo (bilateral o ipsilateral, diagnosticados al mismo tiempo o en momentos diferentes).	* ≥ 2 cáncer de mama primarios en un mismo individuo.
o cáncer de mama masculino	* ≥ 2 individuos con cáncer de mama primarios en el mismo lado de la familia, con al menos uno diagnosticado ≤ 50 años.
o cáncer de mama a cualquier edad y:	* Cáncer de ovario
* ≥ 1 un pariente cercano de sangre con cáncer de mama ≤ 50 años, ○ .	* Cáncer de mama masculino
* ≥ 1 un pariente cercano de sangre con cáncer de ovario invasivo a cualquier edad, ○	o Historia familiar de tres o más de los siguientes: cáncer de mama, de páncreas, de próstata (Gleason score ≥ 7), melanoma, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumor cerebral, leucemia, cáncer gástrico difuso, de colon, de endometrio, de tiroides, de riñón, síndrome de Cowden, síndrome de Peutz-Jeghers y/o macrocefalia.
* ≥ 2 parientes cercanos de sangre con cáncer de mama y/o páncreas a cualquier edad, ○	
* Cáncer de páncreas a cualquier edad, ○	
* Pertenece a una población en riesgo por mutaciones fundadoras.	

† Incluye a pacientes de primero, segundo y tercer grado.