

Características clínicas de pacientes con Cáncer de Mama y / o Cáncer de Ovario con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 en Córdoba, Argentina

Clinical characteristics of patients with Breast and / or Ovarian Cancer with mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in Córdoba, Argentina

Características clínicas de pacientes com câncer de mama e / ou câncer de ovário com mutações nos genes BRCA1

Claudia Alejandra Martín¹, Lourdes Suárez Villasmil², Adela Sembaj³, Fabián Gómez Balangione⁴, Silvia Zunino⁵, Cecilia del Carmen Montes⁶, Adriana Borello⁷, Andrés Del Castillo⁸, Maximiliano Zeballos⁹, Norma Teresa Rossi¹⁰.

El cáncer de mama (CM), es el cáncer más frecuente en mujeres y la mortalidad ha descendido desde los años 90 debido al mejor conocimiento de su etiología y a tratamientos más eficaces. Por otra parte, el cáncer de ovario (CO), es el cáncer ginecológico con mayor mortalidad, ya que suele diagnosticarse en estadios avanzados. Los estudios epidemiológicos han identificado múltiples factores de riesgo, tanto genéticos como hormonales o ambientales, y en la actualidad, mediante un estudio genético, es posible conocer si una familia tiene predisposición hereditaria al cáncer. Con esta información es posible realizar vigilancia, diagnóstico precoz y prevención de tumores.

Conceptos clave:

Que se sabe del tema:

En los últimos años, los avances en las técnicas de secuenciación de genes han permitido obtener un conocimiento más profundo del perfil molecular de las neoplasias. El análisis de BRCA1/2 para el CM y CO, se ha vuelto un estándar en las guías internacionales ya que su beneficio se refleja, no sólo en la contribución para la toma de decisiones terapéuticas, sino también en la importancia en detectar familias con riesgo aumentado de neoplasias y la oportunidad de diagnóstico precoz que esto permite.

Que se aporta con el trabajo:

Conocimiento sobre prevalencia de mutaciones y de mutaciones noveles en los genes BRCA1/2 en Córdoba, e información sobre características clínicas e histológicas de los pacientes con mutaciones.

1- Médica. Esp. Oncología. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Hospital Raúl A Ferreyra, Córdoba, Argentina. E-mail de contacto: claudia.martin81@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5312-8150>.

2- Dra. en Cs biológicas. Instituto Privado de Radioterapia, Fundación Marie Curie, Córdoba, Argentina. Domicilio Laboral: Instituto Privado de Radioterapia. E-mail de contacto: lsuarez@institutozunino.org. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1587-8302>.

3- Dra. en Cs. Biológicas. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas; Argentina. E-mail de contacto: asembaj@unc.edu.ar. ORCID: <http://orcid.org/00020065106820>.

4- Tocoginecólogo. Hospital Privado Universitario de Córdoba. E-mail de contacto: gbalangione@gmail.com.

5- Dra. en Medicina y Cirugía. Esp. en Radioterapia Oncológica. Directora General Instituto de Radioterapia. E-mail de contacto: szunino@institutozunino.org. ORCID <http://orcid.org/0000-0001-5578-5931>.

6- Médica. Esp. en Pediatría y Genética Médica. E-mail de contacto: montesceciadelcarmen@gmail.com.

7- Médica oncóloga. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Hospital Raúl A Ferreyra, Córdoba, Argentina. E-mail de contacto: adrianaborello65@gmail.com.

8- Médico Mastólogo. Instituto Modelo Privado de Ginecología y Obstetricia de Córdoba. Programa Provincial de Detección Precoz de Cáncer de Mama. Ministerio de Salud de Córdoba. Hospital Rawson. Unidad de Mama. Polo Sanitario Oncológico Mamario Córdoba; Argentina. E-mail de contacto: adelca21@hotmail.com.

9- Lic. en Bioquímica. Lab. de Biología Molecular. Oncología Molecular. Fundación para el Progreso de la Medicina, Córdoba; Argentina. E-mail de contacto: zeballosmaxi@gmail.com.

10- Prof. Dra. en Medicina. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba. Cátedra de Genética Médica. Fundación para el Progreso de la Medicina. Instituto Zunino, Fundación Marie Curie. E-mail de contacto: nrossi@gmail.com.

Recibido: 2021-08-19 Aceptado: 2022-05-26

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n3.34533>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba

Resumen:

Introducción: Los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer representan un 5-10% de los casos de cáncer, el más estudiado es HBOC producido por mutaciones en los genes BRCA1/2. **Objetivos:** Describir características clínicas, histopatológicas y VP en pacientes con HBOC en Córdoba, Argentina y compararla con aquellas sin mutaciones en BRCA1/2. **Métodos:** Análisis transversal, correlacional y observacional de pacientes de Córdoba. Se utilizó la prueba ANOVA, t de Student, tablas de contingencia y prueba exacta de Fisher, el nivel de significancia fue $\alpha=0,05$. **Resultados:** Se estudiaron 155 mujeres con CM, CO y CM/CO. Se identificaron 40 mutaciones en BRCA1/2. No se encontraron diferencias en edad de diagnóstico entre pacientes con y sin mutaciones en BRCA1/2. Se encontró asociación significativa entre VP en BRCA1/2 y el tipo de cáncer ($p=0,003$); todos los casos con CM/CO presentaron mutaciones en BRCA1/2. No se encontró asociación significativa entre mutados/no mutados y AP, AF, RE-RP-HER2. El 23.1% y 38.1% de los casos de CM fueron TN en individuos con VP en BRCA 1 y 2 respectivamente. La prevalencia de mutaciones fue 25,8% y la prevalencia de VP noveles del 10,0%. **Conclusiones:** Las pacientes con CM-VP BRCA1/2 están asociadas con histología ductal, y menor edad de presentación con VP BRCA1. No encontramos diferencias significativas en edad de diagnóstico del CM entre pacientes con mutaciones BRCA1 y BRCA2, se observa una mayor proporción CM TN que en la población en general. En nuestra muestra, la prevalencia de mutaciones en BRCA1/2 entre los pacientes que reúnen criterios para HBOC es del 25,8%, con 10% de VP noveles.

Palabras clave: genes brca1; genes brca2; neoplasias de la mama; neoplasias ováricas.

Abstract:

Introduction: Hereditary predisposition syndromes to cancer represent 5-10% of cancer cases, the most studied being HBOC produced by mutations in the BRCA1/2 genes. **Objectives:** To describe clinical, histopathological and PV characteristics in patients with HBOC in Córdoba, Argentina and compare it with those without BRCA1/2 mutations. **Methods:** Cross-sectional, correlational and observational analysis of patients from Córdoba. The ANOVA, Student's t test contingency tables and Fisher exact test were used the significance level was $\alpha = 0.05$. **Results:** 155 women with BC, OC and BC/OC were studied. 40 BRCA1 / 2 mutations were identified. No differences were found in the age of diagnosis between patients with and without BRCA1/2 mutations. A significant association was found between VP in BRCA1/2 and the type of cancer ($p = 0.003$); all cases with BC/OC presented mutations in BRCA1/2. No significant association was found between mutated/non-mutated and personal history, family background, and ER-PR-HER2. 23.1% and 38.1% of BC cases were TN in individuals with VP in BRCA 1 and 2, respectively. The prevalence of mutations was 25.8% and the prevalence of novel PV was 10.0%. **Conclusions:** Patients with BC-VP BRCA1/2 are associated with ductal histology, and younger age of presentation with VP BRCA1. We did not find significant differences in the age at diagnosis of BC between patients with BRCA1 and BRCA2 mutations, a higher proportion of BC TN is observed than in the general population. In our sample, the prevalence of BRCA1/2 mutations among patients who meet criteria for HBOC is 25.8%, with 10% new pathogenic variant.

Keywords: genes brca1; genes brca2; breast neoplasms; ovarian neoplasms.

Resumo:

Introdução: As síndromes de predisposição hereditária ao câncer representam 5-10% dos casos de câncer, sendo o mais estudado o HBOC produzido por mutações nos genes BRCA1/2. **Objetivos:** Descrever as características clínicas, histopatológicas e de PV em pacientes com HBOC em Córdoba, Argentina e compará-las com aqueles sem mutações BRCA1/2. **Métodos:** Análise transversal, correlacional e observacional de pacientes cordobeses. Foram utilizados os testes ANOVA, t de Student tabelas de contingência e teste exato de Fisher; o nível de significância foi $\alpha = 0,05$. **Resultados:** foram estudadas 155 mulheres com MC, CO e MC / CO. 40 mutações BRCA1 / 2 foram identificadas. Não foram encontradas diferenças na idade do diagnóstico entre os pacientes com e sem mutações BRCA1 / 2. Foi encontrada associação significativa entre VP em BRCA1 / 2 e o tipo de câncer ($p = 0,003$); todos os casos com CM / CO apresentaram mutações em BRCA1 / 2. Nenhuma associação significativa foi encontrada entre mutado / não mutado e AP, AF, RE-RP-HER2. 23,1% e 38,1% dos casos de BC foram TN em indivíduos com VP em BRCA 1 e 2, respectivamente. A prevalência de mutações foi de 25,8% e a prevalência de PV novo foi de 10,0%. **Conclusões:** Pacientes com CM-VP BRCA1/2 estão associados à histologia ductal e idade mais jovem de apresentação com VP BRCA1. Não encontramos diferenças significativas na idade ao diagnóstico de MC entre os pacientes com mutações BRCA1 e BRCA2, uma proporção maior de MC TN é observada do que na população em geral. Em nossa amostra, a prevalência de mutações BRCA1 / 2 entre pacientes que atendem aos critérios para HBOC é de 25,8%, com 10% de novos PV.

Palavras-chave: genes brca1; genes brca2; neoplasias da mama; neoplasias ovarianas.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer representan entre un 5-10% de todos los casos de cáncer. El más estudiado es el síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario (HBOC) producido por mutaciones en los genes BRCA1/2, responsables del 30-50% de los casos de Cáncer de Mama (CM), Cáncer de Ovario (CO) y Cáncer de Mama/Ovario (CM/CO) hereditarios⁽¹⁾.

Se estima que la prevalencia de portadores de mutaciones en BRCA1/2, en la población en general, es del 0,11–0,32% para CM y 0,12–0,69% para CO; estos datos provienen del Reino Unido, Estados Unidos y Canadá⁽²⁾ y considerando su baja frecuencia, los análisis poblacionales no son costo efectivos. Por esto, es necesario la identificación de individuos y familias, en las que existe una probabilidad razonable de detectar una mutación que tenga beneficios clínicos⁽³⁾; es por ello que se identifican mutaciones entre un 20-30% de los casos estudiados. Los porcentajes más altos se observan en familias con 3 o más casos de CM y CO y disminuye en familias sólo con casos de CM (10-15%), o mujeres jóvenes sin antecedentes (<5%), mientras que la presencia de CO eleva la probabilidad de variantes patogénicas o probablemente patogénicas (VP), sobre todo en BRCA1 e incluso en familias con pocas mujeres afectadas^(1,4-9).

Aunque los criterios de selección para estudiar HBOC pueden variar, se consideran: número de casos de CM o CO en la familia, edad de aparición y CM bilateral o masculino. Todas estas variables, se contemplan en los modelos estadísticos generados, para calcular *a priori*, la probabilidad de detectar una VP⁽¹⁾.

Existen múltiples publicaciones sobre CM y VP en BRCA1/2 como factor pronóstico, pero los resultados han sido inconsistentes⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. En pacientes con VP en BRCA1 se ha observado que la edad de diagnóstico del CM suele ser menor, con tipos histológicos diferentes a los tumores esporádicos, observándose carcinoma medular con más frecuencia, alto grado histológico, receptores hormonales (RH) para estrógenos y progesterona negativos, HER2 no sobre expresado y tumores triple negativos (TN). Por el contrario, se ha observado que en pacientes portadoras VP en BRCA2, las características clínicas y anatómo-patológicas son similares a las que no poseen VP germinales^(1,10,13,14).

Con respecto al CO, los resultados de estudios observacionales sugieren mejor supervivencia en los individuos portadores de VP en BRCA1/2, comparado con los no portadores^(13,15-16); también se plantea mayor frecuencia de adenocarcinoma seroso generalmente de alto grado, con linfocitos intraepiteliales, atipia nuclear y abundante mitosis.

Los datos sobre VP fundadoras y recurrentes en BRCA1/2, en países de América Latina, plantean la necesidad de reconocer VP fundadoras para disminuir el costo de los estudios genéticos. Específicamente, en Argentina, se menciona el hallazgo de VP fundadoras en pacientes con ascendencia judía ashkenazi (JA) con una frecuencia de 42,5%. En 2012 se publicó un trabajo sobre VP⁽¹⁷⁾ en donde se mencionaron 96 VP en 94/134 pacientes, 53 en BRCA1 con 15 mutaciones noveles y 43 en BRCA2 con 9 VP noveles. En 2017 se publicaron 940 pacientes argentinos que reunían criterios para HBOC y se hallaron VP en el 19,04%: de las cuales 105 VP en BRCA1 y 74 en BRCA2, siendo 22 VP noveles, representando un 12,3% del total de VP descritas^(9,17-19).

En la actualidad no existen datos sobre VP en los genes BRCA1/2 en nuestra provincia, por lo que nos planteamos describir las características clínicas, edad al diagnóstico, tipo de tumor, antecedentes personales y familiares, características histopatológicas y variantes patogénicas identificadas en pacientes con HBOC y comparar esta información con aquellas pacientes sin mutaciones en BRCA1/2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

Se realizó un análisis transversal, correlacional y observacional de pacientes procedentes de diferentes ciudades y localidades de la Provincia de Córdoba. Se incluyeron, mujeres con antecedentes personales (AP) y/o familiares (AF) de CM y/o CO, que hubieran realizado estudios genético germinal de los genes BRCA1/2 y consulta por Asesoramiento Genético Oncológico (AGO) en los nodos de la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF) del Instituto Nacional del Cáncer (INC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación entre enero de 2017 y diciembre de 2018 inclusive. RACAF incluye pacientes del Hospital Privado Universitario de Córdoba, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad e Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia (IMGO). Todos los pacientes brindaron su consentimiento que fue aprobado con el número de RePIS 3438, y N° de la Inscripción de la Enmienda 5951. En el anexo se detallan criterios de inclusión y exclusión para alcanzar un tamaño muestral de 155 pacientes.

La información clínica que se recabó en la consulta está estandarizada de acuerdo con los lineamientos del Manual "Asesoramiento genético en oncología: manual para la práctica clínica Instituto Nacional del Cáncer, 2013"⁽²⁰⁾. Los datos histopatológicos de CM y CO que se recabaron cumplieron con las normativas de la Sociedad Americana de Patología (<https://www.ascp.org/>).

Análisis Molecular

Los estudios genéticos moleculares fueron realizados en el laboratorio de Biología Molecular del Hospital Privado y/o derivados a laboratorios de referencia internacionales (COLOR, Servicio Análisis Genético Molecular, CCT CONICET UNCuyo, DOMEQ&LAFAGE Hospital Alemán), se incluyó secuenciación completa de genes BRCA1/2, panel Ashkenazi, panel multigenes para cáncer hereditario que incluye BRCA1/2, estudio de mutaciones familiares y amplificación de ligandos múltiples (MLPA) de BRCA1/2. Se utilizó la nomenclatura de Human Genome Variation Society (HGVS) (<http://varnomen.hgvs.org/>, n.d.). Se utilizaron las secuencias de referencias de bases de datos públicas como la del National Center for Biotechnology Information (NCBI; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>).

Análisis Estadístico

Para comparar las edades de diagnóstico se utilizó la prueba de ANOVA de una vía con prueba a posteriori HSD de Tukey previa validación de los supuestos de homogeneidad de varianzas y normalidad. Para comparar la edad del grupo CM BRCA1 con el resto de las pacientes se aplicó la prueba t de Student con corrección de Satterthwaite. Para relacionar las VP con el tipo de cáncer, los AP, AF, así como los RH y Her2, se utilizaron tablas de contingencia y se calculó la significancia de dicha relación con la prueba exacta de Fisher debido al bajo número de pacientes en algunas categorías. En todas las pruebas, el nivel de significancia elegido fue $\alpha=0,05$ y los análisis se hicieron con el software R 2019.

RESULTADOS

Descripción del grupo de estudio

Se estudiaron 155 mujeres (133 con AP y 22 sin AP de cáncer), la edad promedio de aquellas con diagnóstico de cáncer fue 42 años, con rango entre 28 y 81 años.

Se identificaron 40 pacientes con mutaciones en los genes BRCA1/2, mientras que 115 pacientes no presentaron variantes patogénicas en genes supresores de tumores (Figura N°1). En la Tabla N°1 se describen las características clínicas del grupo en estudio.

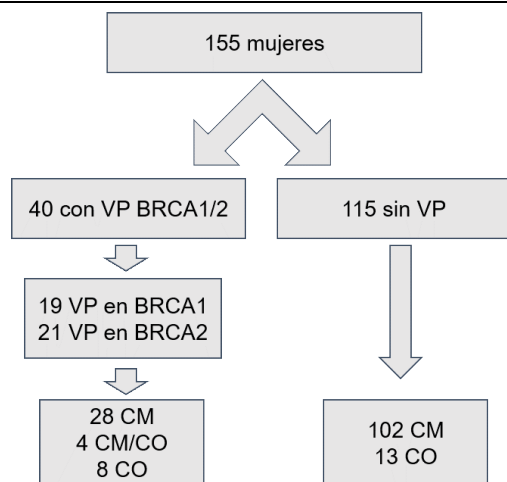


Figura N°1. Diagrama de flujo del grupo de estudio. VP: Variante patogénica. CM: Cáncer de mama uni y bilateral. CO: Cáncer de ovario uni y bilateral. CM/CO: Cáncer de Mama/Cáncer de Ovario.

Los 40 individuos que presentaron VP en BRCA1/2 pertenecían a 34 familias, la prevalencia de mutaciones en la muestra fue de 25,8% y la prevalencia de VP noveles del 10,0%.

Características de los pacientes estudiados

El CM fue diagnosticado en promedio a los 40,6 años y el CO a los 50,6 años. Al estudiar la edad de diagnóstico por tipo de cáncer (Tabla N°1) no se encontraron diferencias entre pacientes BRCA1, BRCA2 y sin VP en pacientes con CM (p=0,089) ni con CO (p=0,471). La Figura N°2 muestra la edad promedio de diagnóstico en ambos grupos, donde se aprecia la diferencia entre las pacientes con CM y CO.

Se encontró asociación significativa entre la presencia de VP en BRCA1/2 y el tipo de cáncer (p=0,003). Todos los casos con CM/CO presentaron mutaciones en BRCA1/2, el 75% en el gen BRCA1 y el 25% en el gen BRCA2; en cambio, en los casos con CM o CO se observó una mayor proporción de pacientes sin VP.

No se encontró asociación significativa entre los mutados/no mutados y los AP, AF, RE y RP, así como HER2 (Tabla N°1). Con base en estos resultados, se analizó la condición de TN en la muestra de pacientes con CM (n=32) y se observó que el 23,1% y el 38,1% de los casos de CM fueron TN en individuos con VP en BRCA 1 y 2 respectivamente.

Tabla N° 1: Características del grupo de estudio

	Sin VP	BRCA 1	BRCA 2	Total	p
Edad CM					
Promedio (n)	41.5 (102)	36.4 (13)	38.4 (19)	40,6 (134)	0,089
Mínimo-Máximo	28-81	28-48	28-63	28-81	
Edad CO					
Promedio (n)	51.7 (13)	46 (5)	53.3 (3)	50,6 (21)	0,471
Mínimo-Máximo	39-71	36-57	45-62	36-71	
Tipo de cáncer principal					
Mama unilateral	85 (78,7)	8 (7,4)	15 (13,9)	108	0,003
Mama bilateral	17 (77,2)	2 (9,1)	3 (13,7)	25	
Ovario	9 (64,3)	2 (14,3)	3 (21,4)	16	
Mama/ovario	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	4	
Ovario bilateral	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0,0)	7	
Antecedentes personales de cáncer					
Si	17 (77,3)	2 (9,1)	3 (13,7)	22	0,999
No	98 (73,7)	16 (12,0)	19 (14,3)	133	
Antecedentes familiares de cáncer					
Si	100 (72,5)	18 (13,0)	20 (14,5)	138	0,347
No	15 (88,2)	0 (0,0)	2 (11,8)	17	
Receptor					
RE Negativo	41 (77,3)	3 (5,7)	9 (17,0)	53	0,528
RE Positivo	63 (74,1)	10 (11,8)	12 (14,1)	85	
RP Negativo	45 (75,0)	4 (6,7)	11 (18,3)	60	0,470
RP Positivo	59 (75,7)	9 (11,5)	10 (12,8)	78	
Her2 Negativo	90 (74,4)	11 (9,1)	20 (16,5)	121	0,594
Her2 Positivo	13 (81,3)	2 (12,5)	1 (6,2)	16	

CM: Cáncer de mama. CO: Cáncer de Ovario. VP: variante patogénica. Los porcentajes se presentan para el total de pacientes con VP en BRCA1/2 y sin VP. AP: Antecedentes personales AF: Antecedentes Familiares. RE: Receptores de Estrógeno. RP: Receptores de Progesterona. Her2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

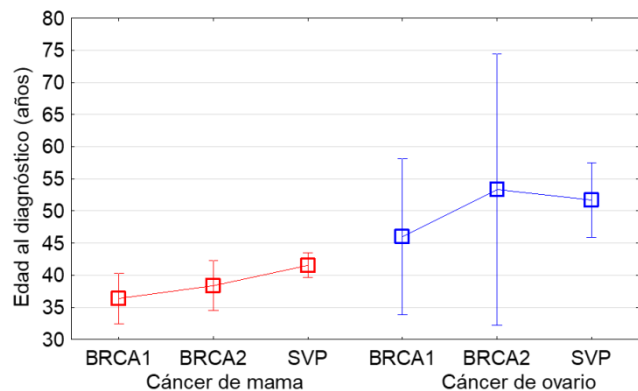


Figura N°2. Edad promedio de diagnóstico del cáncer de mama (CM) y cáncer de ovario (CO) en pacientes con variantes patogénicas BRCA1, BRCA2 y sin VP. Cada punto muestra el intervalo de confianza al 95% para la media; los intervalos de confianza en CM son más reducidos debido al menor error por disponer de mayor número de pacientes.

Características clínicas histopatológicas y moleculares de pacientes con VP

En la Tabla N°2 se describen las características clínicas, histopatológicas y moleculares del grupo de pacientes con VP en BRCA1/2. Se observa que el CM es el tipo de tumor más frecuente, de los 40 casos con VP, 5 no presentaban AP de cáncer por lo cual se recabaron datos del tumor principal en la familia que fueron: 3 CM, 1 CM bilateral y 1 CM/CO.

En toda la población, se identificaron 19 VP en BRCA1 y 21 en BRCA2, con una prevalencia de 12,2% y 13,5% respectivamente. La mayoría de las VP en BRCA1 fueron localizadas en el exón 4 y 11 y en el gen BRCA2 en el exón 11 y 19 como se muestra en la Tabla N°2.

Tabla N°2: Características clínicas, histológicas y moleculares de casos con VP.

ID	AP/AF/AP+AF	Tipo de Tumor	Histología	(RE)(RP)(Her2)	Gen mutado	intron/ exon	HGVS cDNA
128	AF	CM bilateral	CDI	(-)(-)(-)	BRCA 1	exón 2	c.66dupA
129	AP+AF	CM/CO	CDI	(-)(-)(-)	BRCA 1	exón 2	c.66dupA
104	AP+AF	CM	CDI	(+)(+)(+)	BRCA 1	exón 2	c.64_65dup
92	AP+AF	CM	CDI	(+)(+)(-)	BRCA 1	exón 3	c.122A>G
5	AP+AF	CM bilateral	CDI	(+)(+)(-)	BRCA 1	exón 4	c.212G>A
15	AP+AF	CO	seroso de AG	NA	BRCA 1	exón 4	c.211A>G
108	AP+AF	CM	CDI	(+)(+)(-)	BRCA 1	exón 4	c.211A>G
135	AP+AF	CM	CDI	(+)(+)(-)	BRCA 1	exón 4	c.211A>G
55	AP+AF	CO bilateral	endometriode	NA	BRCA 1	exón 10	c.3228_3229del
*20	AP+AF	CM	CDI	(+)(-)(-)	BRCA 1	exón 10	c.3800T>G
18	AP+AF	CM/CO	CDI	(+)(+)(-)	BRCA 1	exón 11	c.1088del
19	AF	CM/CO	CDI	(+)(+)(-)	BRCA 1	exón 11	c.1088del
41	AP+AF	CO bilateral	seroso de AG	NA	BRCA 1	exón 11	c.2043dupT
152	AP+AF	CM	CDI	(+)(+)(+)	BRCA 1	exón 11	c.335dup
84	AP+AF	CM	CDI	(-)(-)(-)	BRCA 1	exón 11	c.1912delG
*113	AP+AF	CO bilateral	seroso	NA	BRCA 1	exón 11	c.1979_1982delTCAG
136	AP+AF	CM	CDI	(+)(+)(-)	BRCA 1	exón 13	c.4357+1del
*131	AP+AF	CO	seroso	NA	BRCA 1	exón 16-17	c.4676-?_5074+?del
49	AF	CM	CDI	(+)(-)(-)	BRCA 1	intron 21	c.5332+1_5332+6InDel
35	AP+AF	CM	CDI	(+)(+)(-)	BRCA 2	exón 8	c.658_659delGT
97	AF	CM	CLI	(+)(+)(-)	BRCA 2	exón 8	c.658_659delGT
33	AP+AF	CM	CLI	(+)(+)(-)	BRCA 2	exón 8	c.658_659delGT
21	AF	CM	CDI	(+)(-)(-)	BRCA 2	exón 9	c.771_775del
4	AP+AF	CM	CDI	(-)(-)(-)	BRCA 2	exón 11	c.2095C>T
14	AP+AF	CM bilateral	CDI	(+)(+)(-)	BRCA 2	exón 11	c.2657del
118	AP+AF	CO	seroso	NA	BRCA 2	exón 11	c.5237_5241del
86	AP+AF	CO	seroso	NA	BRCA 2	exón 11	c.4478_4481delAAAG
153	AP+AF	CM	CDI	(-)(-)(+)	BRCA 2	exón 11	c.6641dupC
82	AP+AF	CM/CO	CDI	(+)(-)(-)	BRCA 2	exón 11	c.6641dupC
155	AP+AF	CM	CDI	(+)(+)(-)	BRCA 2	exón 11	c.6814delA
106	AP+AF	CM	CDI	(+)(+)(-)	BRCA 2	exón 11	c.5864C>A
51	AP+AF	CM	CDI	(+)(+)(-)	BRCA 2	exón 19	c.8463dup
7	AP+AF	CO	seroso de AG	NA	BRCA 2	exón 19	c.8463dupT
140	AP	CM bilateral	CDI	(+)(-)(-)	BRCA 2	exón 19	c.8463dupT
149	AP+AF	CM	CDI	(-)(-)(-)	BRCA 2	exón 19	c.8463dupT
911	AP+AF	CM	CDI	(+)(+)(-)	BRCA 2	exón 19	c.8463dupT
156	AP	CM	CDI	(-)(-)(-)	BRCA 2	exón 23	c.9008delG
130	AP+AF	CM	CDI	(-)(-)(-)	BRCA 2	exón 23	c.9008delG
*78	AP+AF	CM bilateral	CDI	(-)(-)(-)	BRCA 2	exón 23	c.9008delG
144	AP+AF	CM	CDI	(+)(+)(-)	BRCA 2	intron 22	c.8953+1G>A

ID identificación. AP: antecedentes personales de cáncer. AF antecedentes familiares de cáncer. CM: cáncer de mama. CO: cáncer de ovario. CDI: carcinoma ductal invasor. CLI: carcinoma lobulillar invasor. AG: alto grado RE: receptores estrogénicos. RP receptores progestínicos. Her2 receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. NA: no aplica. Con * las variantes patogénicas noveles al momento del estudio. En la última columna la nomenclatura de la mutación según HGVS cDNA.

DISCUSIÓN

En este trabajo evidenciamos que la edad de diagnóstico de CM fue menor entre las pacientes con VP en BRCA1, pero no difirió estadísticamente de los casos con VP en BRCA2. El CM fue el tipo de tumor más frecuente entre los casos con VP en BRCA1/2, con una alta proporción de tumores TN; además el 100% de las pacientes con CM/CO tuvieron mutaciones en los genes estudiados. La prevalencia de VP y VP noveles fue similar a la informada por otros autores⁽¹⁷⁾, aunque en nuestro trabajo no hallamos ninguna de las mutaciones descritas como frecuentes en Argentina.

Nuestros resultados, sobre edad de diagnóstico de CM, son concordantes con reportes de otros autores, quienes informan que la edad de diagnóstico de pacientes con VP en BRCA1 es más temprana que en los casos con VP en BRCA2^(1,12,13). Copson y col. (2018) publicaron un estudio que incluyó 338 mujeres con CM y VP en BRCA1/2 cuya edad de diagnóstico fue de 35 y 37 años respectivamente⁽⁶⁾; similar observación informan Muraren y col (2020)⁽²²⁾. Por otra parte, otros autores, estudiaron mujeres con CM y CO con VP en BRCA1/2 y no observaron diferencias en la edad de diagnóstico entre los grupos de estudio^(7,9,23). El análisis de la edad de diagnóstico de CO en nuestro trabajo, no muestra diferencias entre los grupos de estudio; estos resultados coinciden con los de otros autores^(9,23), si bien, el bajo número de pacientes con CO incluidos en este trabajo, no permite establecer una conclusión al respecto. Cock-Rada y col. (2018) analizaron la edad de diagnóstico de CM y CO de los casos con mutaciones germinales sin encontrar diferencias significativas, aunque los autores incluyeron pacientes con mutaciones en otros genes no estudiados por nosotros, es posible que la penetrancia de los mismos tuviera implicancias en ese resultado⁽⁷⁾. Por otro lado, Gallardo y col (2020) observaron una diferencia significativa de la edad de diagnóstico⁽²⁴⁾.

En Argentina, Solano y col. (2018) informaron que la edad media de diagnóstico de CM en pacientes con mutaciones en BRCA1/2 fue de 41,6 años y de 60,6 años en las pacientes con CO⁽²⁵⁾.

Tomado en conjunto, podemos decir que la diferencia en la edad de diagnóstico entre pacientes con y sin mutaciones en los genes BRCA 1/2, es controvertida y posiblemente varíe entre las diferentes poblaciones ya que la epigenética participaría con un rol importante en la penetrancia de las mutaciones.

El CM es el tumor más frecuente en los casos con VP en BRCA1/2 y aunque los criterios de inclusión de las diferentes publicaciones difieren, resulta evidente que el CM es el tumor que más se asocia a mutaciones en BRCA1/2^(6,18-20). En nuestro estudio, todos los casos con CM/CO (n: 4) presentaron mutaciones, 3 en BRCA1 y 1 en BRCA2; si bien éste resultado tendría significado estadístico, el bajo número de casos con ambas neoplasias hace recomendable disponer de más pacientes con esta asociación para corroborar si la conclusión se mantiene.

En nuestro trabajo, observamos que el Carcinoma Ductal Invasor de mama y el CO seroso fueron las patologías más frecuentes entre los casos mutados. La mayoría de los casos de CM fueron luminales, sin embargo, se destaca el porcentaje de TN en el 23,1% y 38,1% de los casos con mutaciones en BRCA1/2 respectivamente. Este resultado es mayor que la frecuencia de CM TN en general (10-15%) y está en concordancia con otras publicaciones sobre HBOC^(1,3-5). Diferentes autores^(8,23,24) mencionan en artículos de los últimos años, resultados similares en donde se destaca la presencia de tumores TN entre los casos con VP en BRCA1 en el 30-35%, y en BRCA2 en el 20%; observando que nuestro trabajo es concordante con la mayor frecuencia de CM triple negativo entre los casos con VP en BRCA1/2. Respecto a las VP halladas en la muestra, observamos que corresponden al 25% y el porcentaje de variantes noveles fue del 10,0%; estos resultados son consistentes con lo publicado por otros autores^(16-17,22-24,26). De las variantes noveles, tres fueron en BRCA1 y sólo una fue en BRCA2.

Al comparar nuestra serie con otras publicaciones, nos encontramos con diferencias en el diseño de los estudios, sin embargo podemos mencionar similitudes respecto a la prevalencia de mutaciones en los genes BRCA1/2. Da Costa E, y col. (2020) registraron una

prevalencia de VP en BRCA1/2 de 18,1%, menciona también una VP BRCA1:c.5266dupC (p.Gln1756Profs*74), identificada en 11,7% pacientes⁽⁸⁾. Cock-Rada y col. (2018) reportan un 22,5% de VP en los genes BRCA1/2, incluida una mutación fundadora colombiana: BRCA1:c.5123C>A (p.Ala1708Glu)⁽⁷⁾.

Ossa y col (2016) publicaron un trabajo sobre mutaciones fundadoras en América Latina, allí mencionan a Solano y col. planteando que las tres mutaciones JA serían fundadoras en Argentina y en el grupo de pacientes no JA, aunque no identifican mutaciones recurrentes⁽²⁷⁾. En este aspecto, debemos mencionar que, en nuestro trabajo, identificamos dos mutaciones en BRCA2 que se repitieron en individuos no emparentados: la VP c.6641dupC en dos familias no relacionadas, c.8463dupT en tres familias diferentes; en BRCA1, c.211A>G en tres familias; estas VP se encuentran en las bases de datos internacionales y no han sido reportadas como recurrentes en Argentina^(17,18,21). La VP c.9008del en BRCA2, fue una VP novel al momento de realizar el estudio y llamativamente se encontró la misma VP en otra paciente de Córdoba, no emparentadas entre sí; esta variante fue registrada en una base de datos en el 2019, pero no hay publicaciones al respecto. Ossa y col (2016) mencionaron a la VP en BRCA1 exón 3 la VP c.122A>G como recurrente en Brasil y que también se detectó entre los pacientes estudiados⁽²⁷⁾.

Respecto a las limitaciones de este trabajo, podemos mencionar que el pequeño número de mujeres con CO, no permitió realizar comparaciones entre los casos y sería interesante examinar este grupo con más detalle en una muestra de mayor tamaño. Otra limitación importante, fue el posible sesgo de derivación en la población analizada, ya que las pacientes con criterios para HBOC y estudios moleculares para los genes BRCA1/2 fueron en su mayoría pacientes con seguro de salud que asistieron a consultas en instituciones privadas. Las pacientes de instituciones públicas fueron muy escasas y creemos que sería de interés realizar estudios futuros que evalúen prospectivamente las frecuencias de las mutaciones BRCA en una población con CM y CO no seleccionada y examinar las características clínicas y patológicas del tumor en pacientes BRCA-positivos y BRCA-negativos. En este aspecto hay que destacar la importancia de contar con informes anatomopatológicos homogéneos que tengan registros sobre el grado nuclear e histológico. Las diferencias en la información proporcionada en los reportes anatomopatológicos constituyen otra limitación en este trabajo. Creemos que futuros estudios que exploren familias con predisposición hereditaria al cáncer relacionada a genes de alta penetrancia, como BRCA1/2 y de moderada penetrancia, deben llevarse a cabo en nuestra población con fines epidemiológicos y de atención primaria de la salud para estudios de cribado dirigidos a estas familias.

CONCLUSIÓN

Las pacientes con CM-VP en BRCA1/2 se asociaron con histología ductal, y menor edad de presentación en los casos con VP BRCA1; las pacientes sin VP son un grupo más variado. No encontramos diferencias significativas en la edad de diagnóstico del CM entre paciente con mutaciones BRCA1 y BRCA2, se observa una mayor proporción de pacientes con CM TN que en la población en general. Las mujeres con CO con y sin VP en BRCA1/2 muestran características similares, y asociadas con mayores edades de presentación, histología serosa y serosa de alto grado. En nuestra muestra, la prevalencia de mutaciones en BRCA1/2 entre los pacientes que reúnen criterios para HBOC es del 25,8%, con 10% de VP noveles.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

Conflicto de interés:

Ninguno.

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación. La autora y tesista recibió una beca PROFOIN desde 2019-2021.

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diez Gilbert, O. Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario y susceptibilidad genética al cáncer de mama: Aspectos moleculares. En: Alonso MA, Balmaña J, Benavides MM, Blanco I, Bruneti, J, García-Foncillas J, González E, González S, Graña B, Guillén C, Lastra E, Mayordomo JI, Pérez P, Robles L, Urioste M, editores. *Cáncer Hereditario*. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2011. p. 383-417.

2. Antoniou AC, Easton DF. Risk prediction models for familial breast cancer. *Future Oncol*. 2006 Apr;2(2):257-74. doi: 10.2217/14796694.2.2.257.

3. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, Senkus E; ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v103-v110. doi: 10.1093/annonc/mdw327. Erratum in: *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168.

4. Urbina-Jara LK, Rojas-Martinez A, Martinez-Ledesma E, Aguilar D, Villarreal-Garza C, Ortiz-Lopez R. Landscape of Germline Mutations in DNA Repair Genes for Breast Cancer in Latin America: Opportunities for PARP-Like Inhibitors and Immunotherapy. *Genes (Basel)*. 2019 Oct 10;10(10):786. doi: 10.3390/genes10100786.

5. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, Eccles B, Gerty S, Durcan LT, Jones L, Evans DG, Thompson AM, Pharoah P, Easton DF, Dunning AM, Hanby A, Lakhani S, Eeles R, Gilbert FJ, Hamed H, Hodgson S, Simmonds P, Stanton L, Eccles DM. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018 Feb;19(2):169-180. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4.

6. Incorvaia L, Fanale D, Badalamenti G, Bono M, Calò V, Cancelliere D, Castiglia M, Fiorino A, Pivetti A, Barraco N, Cutaia S, Russo A, Bazan V. Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Families from Southern Italy (Sicily)-Prevalence and Geographic Distribution of Pathogenic Variants in BRCA1/2 Genes. *Cancers (Basel)*. 2020 May 5;12(5):1158. doi: 10.3390/cancers12051158.

7. 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 Jan;17(1):23-30. doi: 10.1007/s10689-017-0004-z.

8. da Costa E Silva Carvalho S, Cury NM, Brotto DB, de Araujo LF, Rosa RCA, Texeira LA, Praça JR, Marques AA, Peronni KC, Ruy PC, Molfetta GA, Moriguti JC, Carraro DM, Palmero EI, Ashton-Prolla P, de Faria Ferraz VE, Silva WA Jr. Germline variants in DNA repair genes associated with hereditary breast and ovarian cancer syndrome: analysis of a 21 gene

panel in the Brazilian population. *BMC Med Genomics*. 2020 Feb 10;13(1):21. doi: 10.1186/s12920-019-0652-y.

9. *Cancer today*. [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; c2020 [citado 2021 Jul 30]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D.

10. Atchley DP, Albarracín CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Arun BK. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 10;26(26):4282-8. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6231.

11. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2568-81. doi: 10.1200/JCO.2007.13.1748.

12. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, Trudel M, Akslen LA. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Oct 1;95(19):1482-5. doi: 10.1093/jnci/djg050.

13. Lacroix M, Leclercq G. The "portrait" of hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Feb;89(3):297-304. doi: 10.1007/s10549-004-2172-4.

14. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, Bishop T, Benitez J, Rivas C, Bignon YJ, Chang-Claude J, Hamann U, Cornelisse CJ, Devilee P, Beckmann MW, Nestle-Krämling C, Daly PA, Haites N, Varley J, Lalloo F, Evans G, Maugard C, Meijers-Heijboer H, Klijn JG, Olah E, Gusterson BA, Pilotti S, Radice P, Scherneck S, Sobol H, Jacquemier J, Wagner T, Peto J, Stratton MR, McGuffog L, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res*. 2005 Jul 15;11(14):5175-80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2424.

15. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, Roeb W, Agnew KJ, Stray SM, Wickramanayake A, Norquist B, Pennington KP, Garcia RL, King MC, Swisher EM. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Nov 1;108(44):18032-7. doi: 10.1073/pnas.1115052108.

16. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, Dobrovic A, Birrer MJ, Webb PM, Stewart C, Friedlander M, Fox S, Bowtell D, Mitchell G. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 18;30(21):2654-63. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545. Epub 2012 Jun 18. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4180.

17. Solano AR, Aceto GM, Delettieres D, Veschi S, Neuman MI, Alonso E, Chialina S, Chacón RD, Renato MC, Podestá EJ. BRCA1 And BRCA2 analysis of Argentinean breast/ovarian cancer patients selected for age and family history highlights a role for novel mutations of putative south-American origin. *Springerplus*. 2012 Sep 25;1:20. doi: 10.1186/2193-1801-1-20.

18. Solano AR, Cardoso FC, Romano V, Perazzo F, Bas C, Recondo G, Santillan FB, Gonzalez E, Abalo E, Viniegra M, Michel JD, Nuñez LM, Noblia CM, Mc Lean I, Canton ED, Chacon RD, Cortese G, Varela EB, Greco M, Barrientos ML, Avila SA, Vuotto HD, Lorusso A, Podesta EJ, Mando OG. Spectrum of BRCA1/2 variants in 940 patients from Argentina including novel, deleterious and recurrent germline mutations: impact on healthcare and clinical practice. *Oncotarget*. 2016 Jul 24;8(36):60487-60495. doi: 10.18632/oncotarget.10814.

19. Frey MK, Koppam RV, Ni Zhou Z, Fields JC, Buskwofie A, Carlson AD, Caputo T, Holcomb K, Chapman-Davis E. Prevalence of nonfounder BRCA1/2 mutations in Ashkenazi Jewish patients presenting for genetic testing at a hereditary breast and ovarian cancer center. *Cancer*. 2019 Mar 1;125(5):690-697. doi: 10.1002/cncr.31856.

20. Núñez LM, Cólica V., Valdez R., Telias D. Schenone, G. Asesoramiento genético en oncología: manual para la práctica clínica. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer: Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación; 2013.
21. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A, Olah E, Olopade OI, Solano AR, Teo SH, Thomassen M, Weitzel JN, Chan TL, Couch FJ, Goldgar DE, Kruse TA, Palmero EI, Park SK, Torres D, van Rensburg EJ, McGuffog L, Parsons MT, Leslie G, Aalfs CM, Abugattas J, Adlard J, Agata S, Aittomäki K, Andrews L, Andrulis IL, Arason A, Arnold N, Arun BK, Asseryanis E, Auerbach L, Azzollini J, Balmaña J, Barile M, Barkardottir RB, Barrowdale D, Benitez J, Berger A, Berger R, Blanco AM, Blazer KR, Blok MJ, Bonadona V, Bonanni B, Bradbury AR, Brewer C, Buecher B, Buys SS, Caldes T, Caliebe A, Caligo MA, Campbell I, Caputo SM, Chiquette J, Chung WK, Claes KBM, Collée JM, Cook J, Davidson R, de la Hoya M, De Leeneer K, de Pauw A, Delnatte C, Diez O, Ding YC, Ditsch N, Domchek SM, Dorfing CM, Velazquez C, Dworniczak B, Eason J, Easton DF, Eeles R, Ehrencrona H, Ejlersen B; EMBRACE, Engel C, Engert S, Evans DG, Faivre L, Fellubadaló L, Ferrer SF, Foretova L, Fowler J, Frost D, Galvão HCR, Ganz PA, Garber J, Gauthier-Villars M, Gehrig A; GEMO Study Collaborators, Gerdes AM, Gesta P, Giannini G, Giraud S, Glendon G, Godwin AK, Greene MH, Gronwald J, Gutierrez-Barrera A, Hahnen E, Hauke J; HEBON, Henderson A, Hentschel J, Hogervorst FBL, Honisch E, Imyanitov EN, Isaacs C, Izatt L, Izquierdo A, Jakubowska A, James P, Janavicius R, Jensen UB, John EM, Vijai J, Kaczmarek K, Karlan BY, Kast K, Investigators K, Kim SW, Konstantopoulou I, Korach J, Laitman Y, Lasa A, Lasset C, Lázaro C, Lee A, Lee MH, Lester J, Lesueur F, Liljegren A, Lindor NM, Longy M, Loud JT, Lu KH, Lubinski J, Machackova E, Manoukian S, Mari V, Martínez-Bouzas C, Matrai Z, Mebirouk N, Meijers-Heijboer HEJ, Meindl A, Mensenkamp AR, Mickys U, Miller A, Montagna M, Moysich KB, Mulligan AM, Musinsky J, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Ngeow J, Nguyen HP, Niederacher D, Nielsen HR, Nielsen FC, Nussbaum RL, Offit K, Öfverholm A, Ong KR, Osorio A, Papi L, Papp J, Pasini B, Pedersen IS, Peixoto A, Peruga N, Peterlongo P, Pohl E, Pradhan N, Prajzendanc K, Prieur F, Pujol P, Radice P, Ramus SJ, Rantala J, Rashid MU, Rhiem K, Robson M, Rodriguez GC, Rogers MT, Rudaitis V, Schmidt AY, Schmutzler RK, Senter L, Shah PD, Sharma P, Side LE, Simard J, Singer CF, Skytte AB, Slavin TP, Snape K, Sobol H, Southey M, Steele L, Steinemann D, Sukiennicki G, Sutter C, Szabo CI, Tan YY, Teixeira MR, Terry MB, Teulé A, Thomas A, Thull DL, Tischkowitz M, Tognazzo S, Toland AE, Topka S, Trainer AH, Tung N, van Asperen CJ, van der Hout AH, van der Kolk LE, van der Luijt RB, Van Heetvelde M, Varesco L, Varon-Mateeva R, Vega A, Villarreal-Garza C, von Wachenfeldt A, Walker L, Wang-Gohrke S, Wappenschmidt B, Weber BHF, Yannoukakos D, Yoon SY, Zanzottera C, Zidan J, Zorn KK, Hutten Selkirk CG, Hulick PJ, Chenevix-Trench G, Spurdle AB, Antoniou AC, Nathanson KL. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat.* 2018 May;39(5):593-620. doi: 10.1002/humu.23406.
22. Muranen TA, Khan S, Fagerholm R, Aittomäki K, Cunningham JM, Dennis J, Leslie G, McGuffog L, Parsons MT, Simard J, Slager S, Soucy P, Easton DF, Tischkowitz M, Spurdle AB; kConFab Investigators, Schmutzler RK, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hooning MJ; HEBON Investigators, Singer CF, Wagner G, Thomassen M, Pedersen IS, Domchek SM, Nathanson KL, Lazaro C, Rossing CM, Andrulis IL, Teixeira MR, James P, Garber J, Weitzel JN; SWE-BRCA Investigators, Jakubowska A, Yannoukakos D, John EM, Southey MC, Schmidt MK, Antoniou AC, Chenevix-Trench G, Blomqvist C, Nevanlinna H. Association of germline variation with the survival of women with BRCA1/2 pathogenic variants and breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2020 Sep 10;6:44. doi: 10.1038/s41523-020-00185-6.
23. Santonocito C, Rizza R, Paris I, Marchis L, Paolillo C, Tiberi G, Scambia G, Capoluongo E. Spectrum of Germline BRCA1 and BRCA2 Variants Identified in 2351 Ovarian and Breast Cancer Patients Referring to a Reference Cancer Hospital of Rome. *Cancers (Basel).* 2020 May 19;12(5):1286. doi: 10.3390/cancers12051286.
24. Gallardo-Rincón D, Álvarez-Gómez RM, Montes-Servín E, Toledo-Leyva A, Montes-Servín E, Michel-Tello D, Alamilla-García G, Bahena-González A, Hernández-Nava E, Fragoso-Ontiveros V, Espinosa-Romero R, Cetina-Pérez L. Clinical Evaluation of BRCA1/2 Mutation in Mexican Ovarian Cancer Patients. *Transl Oncol.* 2020 Feb;13(2):212-220. doi: 10.1016/j.tranon.2019.11.003.
25. Solano AR, Liria NC, Jalil FS, Faggionato DM, Mele PG, Mampel A, Cardoso FC, Podesta EJ. BRCA1 and BRCA2 Mutations Other Than the Founder Alleles Among Ashkenazi Jewish in the Population of Argentina. *Front Oncol.* 2018 Aug 21;8:323. doi: 10.3389/fonc.2018.00323.
26. Zhu Y, Wu J, Zhang C, Sun S, Zhang J, Liu W, Huang J, Zhang Z. BRCA mutations and survival in breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016 Oct 25;7(43):70113-70127. doi: 10.18632/oncotarget.12158.
27. Ossa CA, Torres D. Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries: State of the Art and Literature Review. *Oncologist.* 2016 Jul;21(7):832-9. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0416.