

**DETERMINACION DEL ESPECTRO MUTACIONAL EN LOS GENES BRCA1 Y
BRCA2 EN PACIENTES COLOMBIANOS CON CANCER DE MAMA**

**MARÍA MARGARITA GARCÉS LINCE
ASTRID JENNIFER MELO VALLEJO**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN MARTÍN
FACULTAD DE MEDICINA
SAN JUAN DE PASTO
2019**

**DETERMINACION DEL ESPECTRO MUTACIONAL EN LOS GENES BRCA1 Y
BRCA2 EN PACIENTES COLOMBIANOS CON CANCER DE MAMA**

**MARÍA MARGARITA GARCÉS LINCE
ASTRID JENNIFER MELO VALLEJO**

TRABAJO DE GRADO

LAURA F CIFUENTES C

Asesor Científico

ANDRES SALAS ZAMBRANO

Asesor Metodológico

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN MARTÍN

FACULTAD DE MEDICINA

SAN JUAN DE PASTO

2019

Dedicatoria

Quiero dedicar este trabajo de grado a mis padres Marleny Vallejo Ceballos y Jaime Melo Ortega por su apoyo incondicional a lo largo de mi formación profesional, todo es por y para ustedes.

A mi madre, infinitas gracias por su constancia, por soñar conmigo, por enseñarme que todo es posible en la vida, por trasmitirme esa valentía, por ese amor tan incondicional, por inculcarme los valores que han hecho de mi la mujer que soy, pero sobre todo por siempre creer en mí y estar a mi lado en todo momento.

A mi padre, por su paciencia y comprensión infinita, por enseñarme el valor y significado de una familia, por los consejos y palabras de aliento en momentos precisos, por brindarme seguridad y por el apoyo incondicional en cada paso de mi vida.

Igualmente, a mi ángel en el cielo, mi hermano Barnaby Melo Vallejo porque desde ahí me acompaña en todo momento, por inculcarme el amor por todo lo que hago, por enseñarme a soñar sin miedo y por tantas otras enseñanzas que dejo en mi vida.

Astrid Jennifer Melo Vallejo

Dedicatoria

A MIS PADRES Y A MI HERMANO

Primero a mis padres, Jaime Garcés Robles y Alicia Lince Benavides por darme la vida, por ser ejemplo de paciencia y esfuerzo, por ser el pilar fundamental de todo lo que soy, porque siempre me han apoyado en toda situación de la manera más incondicional y desinteresada, por siempre alentarme a salir adelante, por su amor y dedicación, a mi hermano Juan Jacobo Garcés Lince por su cariño, ternura y ejemplo. TODO este trabajo ha sido gracias a ellos y para ellos.

A MIS ABUELITOS

Por ser esos angelitos que siempre están presentes en mi corazón, en todo momento y lugar haciendo que jamás me sienta sola.

María Margarita Garcés Lince

Agradecimientos

En primer lugar, a Dios por guiarnos en el camino y fortalecernos espiritualmente para empezar un camino lleno de éxitos, por la vida y la salud.

De manera muy especial a la doctora Laura Cifuentes Cardona nuestra asesora científica quien con su conocimiento y su guía fue una pieza clave en cada etapa del desarrollo de nuestro proyecto.

De igual manera a nuestro asesor metodológico el Doctor Andrés Salas Zambrano quien nos acompañó a lo largo de la realización de nuestro proyecto.

Agradecemos a la base de todo, nuestra familia, en especial a nuestros padres, quienes con sus consejos fueron el motor de arranque y nuestra constante motivación, muchas gracias por su paciencia, comprensión, y sobre todo por su amor.

Resumen

El cáncer de mama se constituye en el tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres a nivel mundial, entre 5 a 10% de los casos presentan un alto componente hereditario. Los principales genes asociados con la alta susceptibilidad hereditaria son *BRCA1* y *BRCA2*. Las personas que portan mutaciones en estos genes tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida, en comparación con la población en general. El tipo de mutaciones en estos genes varía de una población a otra, por lo cual es de suma importancia conocer la frecuencia y la distribución de las mutaciones.

El propósito de este trabajo fue establecer el espectro mutacional para los genes *BRCA1* Y *BRCA2* en pacientes colombianos con cáncer de mama. Para lograrlo se llevó a cabo una revisión sistemática de literatura a partir de la cual se logró establecer el espectro mutacional colombiano para los genes *BRCA1* y *BRCA2* y frecuencia de estas mutaciones y el origen geográfico de las mismas. Estos resultados hacen un aporte al conocimiento del cáncer de mama hereditario en Colombia y la generación de estrategias de diagnóstico guiadas, para la reducción del riesgo, en beneficio de los pacientes.

Palabras Clave

Cáncer de mama hereditario; Genes; *BRCA1*; *BRCA2*; Mutaciones; Colombia.

Contenido

	Pag.
Introducción	11
Planteamiento del Problema	12
Justificación	14
Marco Referencial	16
Marco Teórico	16
Cancer De Mama.	17
Tipos de cáncer de mama.	18
Etiología.	19
Gen BRCA1.	20
Gen BRCA2.	20
Estado del arte	21
Objetivos	25
Objetivo general	25
Objetivos específicos	25
Métodos	26
Resultados	28
Discusión	54
Conclusiones	57
Referencias bibliográficas	58
Apéndices	62

Lista de tablas

	Pag.
Tabla 1. <i>Artículos Incluidos y excluidos derivados de la búsqueda en Medline, embase y LILACS</i>	29
Tabla 2. <i>Revistas médicas colombianas en las cuales se llevó a cabo búsqueda de artículos</i>	32
Tabla 3. <i>Listado de mutaciones reportadas en los genes BRCA1 y BRCA2 en Colombia</i>	34
Tabla 4. <i>Frecuencia de mutados, variantes patogénicas y variantes de significado incierto</i>	47

Lista de gráficas

	Pag.
<i>Gráfica 1.</i> Mapa global que presenta el tipo más común de incidencia de cáncer en 2018 en cada país en mujeres.	14
<i>Gráfica 2.</i> Anatomía de la glándula mamaria	18
<i>Gráfica 3.</i> Distribución de variantes de acuerdo con la significancia clínica	49
<i>Gráfica 4.</i> Frecuencia de variantes reportadas en Colombia en el gen BRCA1	50
<i>Gráfica 5.</i> Frecuencia de variantes reportadas en Colombia en el gen BRCA2	51
<i>Gráfica 6.</i> Distribución geográfica de las variantes reportadas en Colombia en el gen BRCA1	52
<i>Gráfica 7.</i> Distribución geográfica de las variantes reportadas en Colombia en el gen BRCA2	53

Lista de apéndices

	Pag.
Apéndice A. Listado de artículos revisados en Google Scholar	63

Introducción

El cáncer de mama se ha convertido en un problema de salud pública debido al incremento de morbilidad y mortalidad; según algunas estadísticas, el cáncer de mama representa la primera causa de morbilidad por cáncer y la segunda causa de mortalidad (1).

Gran parte de los casos de cáncer de mama son de origen esporádico, ya que existen muchos factores de riesgo que aumentan la posibilidad de alterar el funcionamiento normal de las células (2). Uno de ellos es la historia familiar de la enfermedad, que se asocia con mutaciones germinales de origen hereditario, siendo las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 un ejemplo claro de esto (3). La frecuencia de estas mutaciones varía según el país y grupo étnico.

En Colombia el cáncer de mama es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres; sin embargo, no se conoce la distribución geográfica de mutaciones en los genes BRCA1 (4). En este estudio se llevó a cabo una revisión sistemática con el objetivo de identificar la distribución mutacional de los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes colombianos esperando encontrar información que aporte un registro sobre estos genes teniendo en cuenta las regiones geográficas del país.

Planteamiento del Problema

Las enfermedades no transmisibles son las responsables de la mayoría de las muertes a nivel mundial. Según la OMS para el 2015 el cáncer estaba entre la primera y segunda causa de muerte en personas menores de 70 años en 91 países y entre la tercera o cuarta causa de muerte en 22 países más (5).

Según GLOBOCAN 2018 se han presentado 18.1 millones de casos nuevos de cáncer y 9.6 millones de muertes en todo el mundo, para todos los tipos de cáncer. Para ambos sexos, se estima para Asia una incidencia de 57,3% y una mortalidad de 48,4% por cáncer durante el 2018; en Europa la incidencia 23,4% y 20,3% de muertes por cáncer; seguida de América con una incidencia de 21% y 14,4% de la mortalidad (6).

En cuanto a la distribución por sexo, en los hombres el cáncer de pulmón es el más comúnmente diagnosticado y la principal causa de muerte, seguido del cáncer de próstata y colorrectal y del cáncer de hígado y estómago en cuanto a mortalidad. En las mujeres el cáncer de mama es más frecuente y la principal causa de muerte, seguido del cáncer colorrectal y del pulmón, y viceversa para la mortalidad; el cáncer cervical ocupa el cuarto lugar tanto en incidencia como en mortalidad (6).

El cáncer de mama en Colombia es el cáncer más frecuente en mujeres y la segunda causa de muerte; para el 2008, fueron diagnosticados 6,655 nuevos casos de cáncer de mama en el país (7). En el departamento de Nariño durante los años 2007-2009 se presentaron 159 nuevos casos de cáncer de mama, con una prevalencia estimada a un año de 140 casos, a tres años 387 y a cinco años 605 y una mortalidad anual de 45 (8).

Entre el 5 y 10 % de los cánceres de mama y ovario se considera que son de origen hereditario. De los cánceres de mama hereditarios asociados a mutaciones en los genes BRCA, un 50 % se debe a mutaciones en BRCA1 y en un 40 % en BRCA2; En cuanto al cáncer de ovario hereditario el 90 % se asocia a mutaciones en BRCA1 y entre el 5 al 10 % en BRCA2 (9). La mutación de los genes muestra una variación notable hablando de frecuencia, grupo étnico y por región.

La mayoría de los estudios para los genes BRCA1 y BRCA2 en cáncer de mama ovario hereditario, que se han realizado, han sido en pacientes de etnia blanca; para las poblaciones hispanoamericanas la información acerca de mutaciones en los genes BRCA es escasa. Un estudio realizado en el sur de California, en 110 familias hispanas con cáncer de

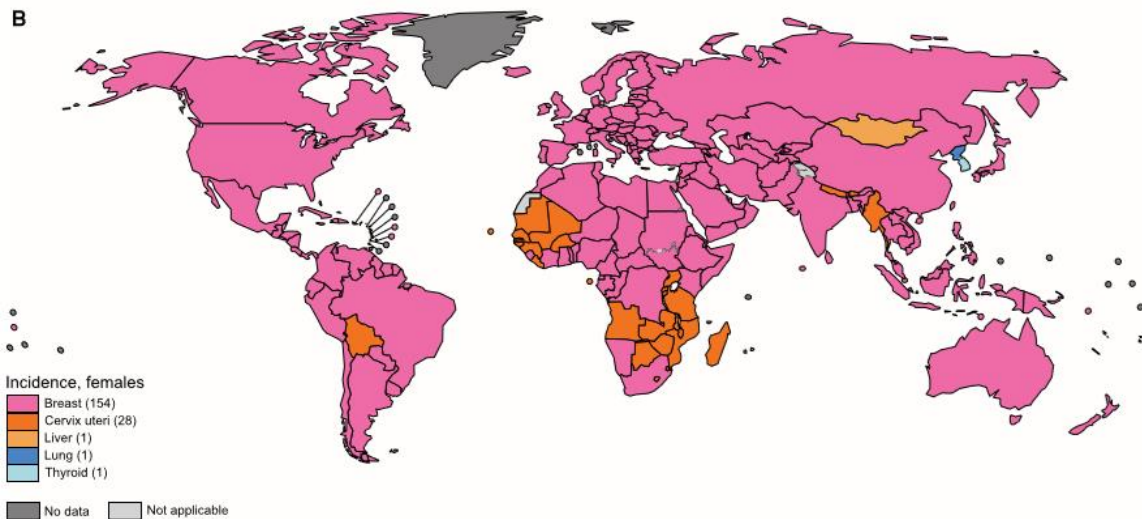
mama y/o ovario mayoritariamente mexicanas, reporto una prevalencia de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 del 30.9% e identifico seis mutaciones recurrentes, que representaron el 47% de todas las mutaciones perjudiciales (7).

En Colombia se han realizado dos estudios que evaluaron la prevalencia de las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, los cuales reportaron cinco mutaciones fundadoras en nuestra población, sin embargo, dichos estudios se han limitado en la región central del país y es importante conocer en otras regiones del país la distribución mutacional (10).

El conocimiento de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en el país es de gran utilidad clínica, ya que el estudio integral de ambos genes permitirá brindar una atención médica más precisa al paciente en riesgo de cáncer de mama hereditario (11). A fin de hacer un aporte al entendimiento del cáncer de mama hereditario en Colombia este trabajo busca resolver la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es el espectro mutacional para los genes BRCA1 Y BRCA2 en pacientes colombianos con cáncer de mama?

Justificación

El cáncer de mama es la neoplasia más comúnmente diagnosticada en la mayoría de los países (154 países). En cuanto a la mortalidad el cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en 103 países. La incidencia de cáncer de mama en mujeres supera a otros tipos de cáncer de manera alarmante (12). En la gráfica 1 se puede observar que el cáncer de mama se constituye en el tipo de cáncer más frecuente en mujeres para la mayoría de los países (12).



Gráfica 1. Mapa global que presenta el tipo más común de incidencia de cáncer en 2018 en cada país en mujeres.

Nota. Fuente: GLOBOCAN-año 2018.

Existen factores implicados en ser la causa del cáncer de mama o acelerar su desarrollo. El ejemplo más claro es la exposición de las glándulas mamarias a hormonas como estrógenos y progesterona las cuales pueden alterar la proliferación de las células epiteliales de dichas glándulas; Otro factor de riesgo es la menarquia temprana y la menopausia tardía pues aumentan los ciclos ovulatorios; El consumo excesivo de alcohol, ya que este aumenta las concentraciones en plasma de los estrógenos; La exposición a ciertos carcinógenos ambientales y la edad tardía del último nacimiento asociadas a factores socioeconómicos también se pueden incluir dentro de los factores de riesgo. Por otro lado, los

embarazos tempranos, la lactancia materna y actividad física regular se los considera como factores protectores que podrían disminuir el riesgo de cáncer de mama (12).

Otro factor de riesgo importante en el cáncer de mama es la historia familiar de la enfermedad ya que un 5-10% de los casos son de origen hereditario. Los principales genes implicados en el desarrollo del cáncer de mama hereditario son BRCA1 (*Breast cancer 1*) y BRCA2 (*Breast cancer 2*). De esta manera el riesgo de desarrollar cáncer de mama/ovario puede ser transmitido de una generación a otra cuando se heredan mutaciones germinales en estos genes. Mujeres que porten mutaciones en estos genes presentan un riesgo de hasta el 80% de desarrollar cáncer de mama durante su vida (9). La detección temprana de mutaciones en los genes BRCA1 Y BRCA2 permite tomar decisiones oportunas con respecto al diagnóstico y tratamiento de esta neoplasia (2).

En Colombia los estudios enfocados en cáncer de mama hereditario se han llevado a cabo principalmente en la región central del país. Un primer estudio, evaluó en la región central (Bogotá) las mutaciones en BRCA1 y BRCA2, en pacientes con cáncer de mama/ovario familiar, describiendo 5 mutaciones (4). Otro estudio, también en Bogotá mostro una alta frecuencia de mutaciones en BRCA en pacientes con cáncer de ovario (10).

Debido a que Colombia es un país con gran diversidad étnica, que varía de una región a otra, es de gran importancia conocer las mutaciones en diferentes regiones del país, no solo en Bogotá donde hasta ahora se han desarrollado la mayoría de estudios en estos genes (2, 4, 9), pues se ha descrito que el riesgo de las mujeres que portan una mutación puede modificarse según la mutación específica y sus antecedentes familiares (11).

Los estudios relacionados con mutaciones en BRCA1 Y BRCA2 en Colombia muestran diferencias en las mutaciones reportadas en diferentes regiones del país. Por lo tanto, es de suma importancia entender el espectro mutacional de los genes BRCA en la población colombiana, ya que a partir de pruebas genéticas en estos genes es posible brindar a los pacientes y sus familias opciones encaminadas a la disminución de riesgo como: mastectomía profiláctica, ooforectomía, manejo farmacológico y programas especializados de vigilancia para pacientes con diagnóstico de mutaciones en los genes BRCA (3).

Marco Referencial

Marco Teórico

Cáncer es el nombre que se le da a un conjunto de enfermedades relacionadas, en las cuales alguna célula del cuerpo empieza a dividirse sin control y logra diseminarse hacia otros tejidos (13). Es un proceso de varias etapas que consiste en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno que puede migrar a lugares distantes del cuerpo a través del sistema circulatorio o linfático y formar nuevos tumores distantes del tumor original (13).

El cáncer es una enfermedad genética generada por cambios en genes reguladores de crecimiento y división celular. Estos cambios pueden ser heredados de los padres, ser consecuencia de errores de la división celular o generarse por exposición a agentes mutagénicos como el humo del cigarrillo, la radiación, rayos ultravioletas, entre otros (11). En cada persona se producen combinaciones de cambios únicos, a medida que avanza el cáncer se dan cambios adicionales, inclusive al interior del tumor (14).

Los cambios a nivel genético que intervienen en el desarrollo del cáncer afectan tres tipos principales de genes, proto-oncogenes, genes supresores tumorales y genes reparadores del ADN. Los proto-oncogenes son genes normales que hacen parte de la división y crecimiento celular normal, cuando estos se alteran se convierte en oncogenes y pueden causar cáncer ya que permiten que las células crezcan y sobrevivan aun cuando no deberían hacerlo. Los genes supresores tumorales codifican proteínas que bloquean el proceso de división, al alterarse las células estas pueden dividirse de manera descontrolada. En cuanto a los genes reparadores de ADN estos subsanan errores que se producen durante el proceso de replicación de ADN y daños que puedan ser producidos por agentes ambientales (14).

Durante el desarrollo del cáncer se puede dar el proceso conocido como metástasis, cuando las células cancerosas migran del sitio donde se formaron inicialmente a través del sistema circulatorio o linfático, formando nuevos tumores en otras partes del cuerpo, estos nuevos tumores tendrán el mismo tipo de células del cáncer primario (15).

Las células antes de convertirse en malignas pasan por cambios como la hiperplasia y la displasia donde cabe o no la posibilidad que se malignicen. La hiperplasia se da cuando las células de un tejido se dividen más rápido haciendo que las células adicionales se acumulen o proliferen, mientras que en la displasia hay una acumulación de células adicionales, pero se

observan cambios en la organización, algunos grados de displasia requieren vigilancia y tratamiento (16).

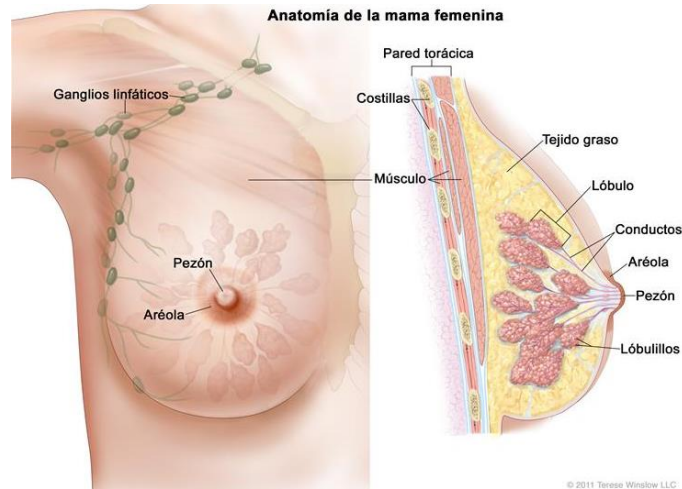
Con exactitud aun no es posible identificar porque una persona desarrolla cáncer y otra no, pero se ha estudiado que ciertos factores de riesgo aumentan la posibilidad de desarrollar cáncer, algunos de estos factores son la exposición a sustancias químicas, antecedentes familiares y la edad; los antecedentes de ciertos tipos de cáncer pueden ser un signo de un posible síndrome de cáncer heredado. Los factores de riesgo que más se han estudiado relacionados con el cáncer son alcohol, edad, dieta, agentes infecciosos, hormonas, inflamación crónica, estados de inmunosupresión, luz solar, obesidad, radiación, tabaco (16).

Desde el punto de vista genético se sabe que el cáncer es una enfermedad que se genera por cambios en los genes encargados del control, crecimiento y división celular, los cambios genéticos que se producen en las células hacen que estas evadan los controles que normalmente se dan durante la etapa de crecimiento que debido a esto se vuelven cancerosas ya que algunos cambios aumentan la producción de proteínas estimulando el crecimiento celular o altera proteínas haciendo que dejen de funcionar (17).

Cancer De Mama.

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres y la segunda causa de muerte en este grupo de población a nivel mundial. Aunque se considera como un tumor de buen pronóstico tiene una alta tasa de mortalidad (18).

La anatomía de la glándula mamaria se compone de lobulillos en los cuales se da la producción de leche materna, los conductos los cuales comunican los lobulillos con el pezón, vasos sanguíneos, ganglios, tejido adiposo y tejido conectivo (Ver gráfica 2). El sitio más frecuente en el cual se encuentran cambios celulares en la glándula mamaria son los conductos (18).



Gráfica 2. Anatomía de la glándula mamaria

Nota. Fuente: <https://www.cancer.gov/images/cdr/live/CDR710874-750.jpg>

Tipos de cáncer de mama.

Existen muchos tipos de cáncer de mama, algunos de estos son muy raros y en ocasiones los tumores mamarios son una mezcla de diferentes tipos de cáncer. Estos son:

Carcinoma ductal In Situ: inicia en las células epiteliales que recubren los conductos mamarios sin atravesar el tejido mamario (6).

Carcinoma ductal invasivo o infiltrante: inicia en las células epiteliales que revisten los conductos, su crecimiento atraviesa las paredes por lo cual invade tejidos circundantes e incluso puede hacer metástasis a ganglios cercanos u otras partes del cuerpo. Es el más común, 8 de cada 10 casos de cáncer de mama son de este tipo (6).

Carcinoma lobulillar in situ: este carcinoma se desarrolla en el epitelio del lobulillo y no atraviesa las paredes de los lobulillos; no siempre llega a ser invasivo, pero si aumenta el riesgo de convertirse en un cáncer de mama infiltrante (6).

Carcinoma lobulillar invasivo o infiltrante: Afecta las células epiteliales que revisten las glándulas mamarias, crecen a través de las paredes y se extienden hasta los ganglios linfáticos cercanos o hacen metástasis, aproximadamente 1 de cada 10 casos son de este tipo (6).

Existen algunos tipos de cáncer de mama poco comunes, los cuales presentan menor pronóstico de supervivencia debido a que progresan de manera acelerada, en este grupo se encuentran:

Cáncer de mama inflamatorio: se caracteriza por no presentar un tumor, se evidencia patrones característicos en la piel del seno como: enrojecimiento, calor, tejido mamario exterior grueso y agujereado (cascara de naranja) que aumenta la asimetría de la mama y que ocasiona mayor sensibilidad (6).

Cáncer de mama triple negativo: carcinomas ductales invasivos cuyas células carecen de receptores de estrógeno y progesterona y no presentan exceso de la proteína factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), es considerado muy agresivo y se presenta con más frecuencia en mujeres jóvenes y de población afrodescendiente (6).

Enfermedad de Paget mamaria: se origina en los conductos, se propaga hacia la piel del pezón y posteriormente hacia la areola. Se caracteriza por presentar escamas, costras, áreas de sangrado o supuración. En gran parte de los casos se encuentra asociada al carcinoma ductal in situ o infiltrante; su pronóstico depende el grado de invasión y extensión de la enfermedad (6).

Etiología.

El cáncer de mama es considerado una enfermedad de carácter multifactorial en la cual los factores genéticos y ambientales favorecen su aparición. Entre los factores de riesgo se incluyen factores reproductivos como la menarquia temprana, nuliparidad, edad mayor de 30 años en el primer embarazo, uso de anticonceptivos a altas dosis, menopausia tardía y terapia de reemplazo hormonal; de igual manera una edad avanzada, alta densidad de tejido mamario y antecedentes familiares de cáncer de mama. Otros factores incluidos en el riesgo de cáncer de mama son los factores nutricionales, falta de actividad física, no dar lactancia materna, obesidad en la post menopausia, fumar, consumo de alcohol, exposición a radiación ionizante y el nivel socioeconómico (7).

El cáncer de mama hereditario corresponde a 10-15% de todos los tumores de mama, en estos casos existe una mutación germinal en un gen de predisposición como un factor determinante para el desarrollo de la enfermedad. Entre estos genes se encuentran en los genes de supresión tumoral BRCA1 y BRCA2 (19). Sin embargo, aunque las mutaciones en los genes BRCA1/2 son las que más se asocian al síndrome de cáncer mama/ovario hereditario, se han encontrado otros genes asociados al cáncer de mama como P53, PTEN y STk11 asociados con síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden y síndrome de Peutz-Jeghers, respectivamente (19).

Las mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1/2 tienen un riesgo de entre 55% y 85% de padecer cáncer de mama antes los 70 años y un riesgo del 15% al 65% de desarrollar cáncer de ovario, dependiendo del tipo y la localización de la mutación (7).

Gen BRCA1.

El gen BRCA1 se localiza en brazo largo del cromosoma 17q21 y se ha descrito que una de sus funciones es reparar el ADN y regular el ciclo celular cuando hay un daño en el ADN. La expresión del gen BRCA1 es regulada por estrógeno, en diferentes tejidos como cerebro, hipófisis, glándulas suprarrenales y tiroides. Es un mediador de crecimiento celular debido a que inhibe la proliferación de células epiteliales de la mama, encontrándose actividad supresora tumoral concluyendo que el gen BRCA es necesario para el crecimiento y el desarrollo tisular normal (20).

La posición intragénica de las mutaciones en el gen BRCA1 se relaciona con su influencia sobre el cáncer de mama y ovario, presentando mayor riesgo para cáncer de mama las mutaciones en el extremo carboxilo, mientras que mutaciones en el extremo amino representan mayor riesgo para cáncer de ovario. Los cánceres de mama asociados a mutaciones en el gen BRCA1, son generalmente ductales infiltrantes y usualmente con un pobre grado histológico, índice mitótico alto y mayor aneuploidía, usualmente presentan receptores hormonales negativos no sobre expresan HER2. (20).

En las familias con mutaciones en el gen BRCA1, hay un riesgo entre el 80-90% de presentar cáncer de mama y un riesgo del 30-60% para presentar cáncer de ovario. Las portadoras de esta mutación con cáncer primario de mama tienen un riesgo del 64% de desarrollar enfermedad contralateral y un riesgo del 44% de desarrollar cáncer de ovario a los 70 años (20)

Gen BRCA2.

El gen BRCA2 se encuentra localizado en el cromosoma 13, 13q12-q13, su función es reparar las roturas de doble hebra en el ADN, mutaciones en este gen generan un riesgo de 80-90% de desarrollar cáncer de mama y de 10-20% de desarrollar cáncer de ovario (21); en los hombres un riesgo de padecer cáncer de mama masculino del 7%. Adicionalmente se ha asociado con carcinomas de páncreas, cabeza y cuello, esófago, colon, pulmón, tumores hematopoyéticos y melanoma maligno (21).

En general, una mutación en cualquiera de los genes BRCA representa un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario hereditarios. Los genes BRCA1 y BRCA2 tienen un patrón de herencia autosómica dominante, de la alta penetrancia, lo que conlleva que la presencia de una única mutación eleve el riesgo de desarrollar cáncer de mama entre un 45-85% o de cáncer de ovario en un 11-36%. Estimándose que la presencia de estas mutaciones eleva el riesgo de cáncer de mama o cáncer de ovario de 7 y 25 veces en comparación con la población general. Las mutaciones en BRCA2 incrementa el riesgo de cáncer de próstata de a 2 a 6 veces a lo largo de la vida (19).

Es importante aclarar que ser portadora de una mutación en uno de estos genes no implica que de forma absoluta se presentara cáncer, sino que existe una alta predisposición a desarrollarlo (12). Quienes heredan la mutación a través de la línea germinal en uno de los alelos, no será suficiente para padecer la enfermedad y por lo tanto se requerirá de otros factores u otras mutaciones para desarrollar el cáncer (12).

Estado del arte

Se ha reportado una amplia variedad de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, algunos trabajos han reportado que esas mutaciones se encuentran en distribuciones geográficas diferentes.

Orland Diez et al 2009 (32), en un gran estudio de prevalencia de mutaciones en BRCA1 y BRCA2, realizado en España, en el cual abarcaron diferentes poblaciones geográficas y analizaron 410 casos de cáncer de mama familiar y 214 casos de cáncer de mama esporádico, encontraron cinco mutaciones recurrentes en BRCA1 y cuatro en BRCA2; estas mutaciones representaron 46.6% y 56.6% de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 respectivamente. Adicionalmente hicieron una revisión de 7 artículos e informaron 38 mutaciones en BRCA1 en 71 familias y 38 mutaciones BRCA2 en 85 familias, encontrando que 22 mutaciones representaron 42 familias positivas BRCA1 (59%) y 59 familias positivas BRCA2 (69%). Adicionalmente, mostraron la existencia de subestructuras poblacionales en la península ibérica que pueden afectar el espectro y la frecuencia de mutaciones en ambos genes, según el origen geográfico.

Narod et al 2011 (9), describieron que la frecuencia de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en Norteamérica va desde 1 en 250 mujeres a 1 en 800; dentro de diferentes grupos étnicos encontraron que la frecuencia aumenta en individuos con ancestros judíos

Ashquenazí, en los cuales reportan dos mutaciones fundadoras en BRCA1 (538insC y 185delAG) y una en BRCA2 (6174delT), representando un 90% de las mutaciones en esta población. Adicionalmente, en este estudio se describe que hay una alta prevalencia de mutaciones en países como Islandia, Canadá, Polonia y Holanda, debido a la presencia de mutaciones fundadoras.

Jara et al 2017 (33), reportan que los estudios que se han centrado en analizar la distribución y la prevalencia de mutaciones BRCA 1/2 y otros genes de susceptibilidad son escasos en América Latina en comparación a América del Norte, Europa, Australia e Israel. En este trabajo se lleva a cabo una amplia revisión de 47 estudios de 12 países de Centro y Sur América publicados entre 2002 y 2017, describiendo en los genes BRCA1/2 la prevalencia, el espectro de mutaciones y variantes patógenas. Se analizaron un total de 5956 individuos, y los estudios sobre genes de susceptibilidad analizaron un tamaño de muestra combinado de 11,578 individuos, reportando un total de 190 mutaciones patógenas BRCA 1/2 en Centro y Sur América.

Dutil 2015 (34), en su investigación, comenta que las pruebas genéticas de predisposición al cáncer hereditario permiten la identificación de personas con alto riesgo de cáncer que puede beneficiarse de una mayor vigilancia, quimioprevención y cirugía profiláctica a fin de que implementar estrategias genéticas clínicas adaptadas a cada una de las necesidades de la población y las características genéticas intrínsecas. Realizó una exhaustiva revisión de 33 estudios publicados entre 1994 y 2015 informando la prevalencia y/o espectro de mutaciones en BRCA1 y BRCA2.

El tamaño de la muestra combinada consistió en 4835 personas de 13 países de América Latina y El Caribe, así como en los hispanos en los Estados Unidos, un total de 167 variantes patógenas únicas fueron informadas. En los casos de cáncer, la prevalencia osciló entre 1,2 y 27,1%, algunos países presentaron variantes patógenas recurrentes, mientras que otros se caracterizan por variantes diversas no recurrentes. La proporción de variantes patógenas BRCA compartidas entre hispanos en los Estados Unidos y poblaciones latinoamericanas se estimaron en 10.4%, el 8,2% de las variantes de BRCA reportadas estuvieron presentes en más de un país.

Según Palmero 2018 (35), en su investigación el paisaje mutacional de la línea germinal de BRCA1 y BRCA2 en Brasil, comenta que la detección de mutaciones, es esencial para la formulación de estrategias de gestión, pero en Brasil, hay un acceso limitado a estos servicios, principalmente debido a los costos. Por lo cual busco identificar mutaciones recurrentes que puedan ser incluidas en un panel de mutación de bajo costo, compilaron los informes de pruebas de 649 pacientes con variantes patogénicas o probablemente patogénicas de 11 estados brasileños; en general, se identificaron 126 y 103 mutaciones en BRCA1 y BRCA2, respectivamente, encontrándose veintiséis variantes nuevas y una mayor heterogeneidad mutacional en BRCA2. Algunas mutaciones recurrentes fueron reportadas exclusivamente en ciertas regiones geográficas, sugiriendo un efecto fundador. Los hallazgos encontrados confirman que hay significativa heterogeneidad molecular en estos genes en Brasil, que excluye el uso de protocolos de detección que incluyan solo pruebas de mutaciones recurrentes.

En Colombia no se ha evaluado la distribución por regiones, pero se han llevado a cabo diferentes estudios en los genes BRCA1 y BRCA2; Torres et al. 2007 (11,) realizaron un estudio que describió las mutaciones fundadoras 3450 del CAAG, A1708E, 233G>A, IVS20+60ins12. En el 2009 estos autores analizaron de manera puntual estas mutaciones en 766 mujeres, de región central (Bogotá), afectadas con cáncer de mama, encontrando 22 mujeres portadoras de la mutación 3450 del CAAG.

Sanabria et al 2009 (31), analizo las mutaciones 185delAG y 5382insC del gen BRCA1 en el nororiente de Colombia, no encontrando ninguna de las dos mutaciones.

Un estudio hecho en Medellín por Londoño et al. 2014 (10), con pacientes con cáncer de mama diagnosticadas a cualquier edad, se evaluaron 244 casos encontrándose que el 1,2% del total de mujeres analizadas presentaron mutaciones deletéreas, dos en BRCA 1 y una en BRCA 2. Las dos mutaciones BRCA 1 se clasificaron como mutaciones fundadoras, mientras que la mutación en el gen BRCA 2 no había sido reportada en población colombiana. La tasa de prevalencia de mutaciones recurrentes en este estudio es del 0,8%, que es inferior a la tasa del 4,2% (32/766) encontrada en los casos de cáncer de mama no seleccionados de Bogotá y la tasa de 15.6% (15/96) encontrada en los casos de cáncer de ovario no seleccionados de Bogotá.

Cock-Rada et al 2017 (22), describen la frecuencia y tipo de mutaciones de línea germinal en genes implicados en cáncer de mama hereditario en 85 mujeres remitidas a la unidad de oncogenética del Instituto de Cancerología Las Américas en Medellín (Colombia); encontraron 19 pacientes (22,4%) portadoras de mutaciones deletéreas en BRCA 1 (7) y BRCA2 (8). La frecuencia de mutaciones en estos genes fue de 17.6%, se encontró una mutación recurrente en BRCA2 (c.9246dupG) que se presentó en cinco individuos no relacionados y que no había sido reportada anteriormente en el país.

Este trabajo pretende hacer un compilado de las mutaciones que se han reportado para Colombia y verificar como éstas se distribuyen a lo largo de las regiones del país.

Objetivos

Objetivo general

Caracterizar el espectro mutacional para los genes BRCA1 Y BRCA2 en pacientes colombianos con cáncer de mama

Objetivos específicos

Describir las mutaciones encontradas en los genes BRCA1 Y BRCA2 en pacientes colombianos con cáncer de mama.

Determinar las mutaciones más frecuentes asociadas al desarrollo del cáncer de mama en Colombia.

Establecer la distribución geográfica de las mutaciones encontradas en los genes BRCA1 Y BRCA2 en pacientes colombianos con cáncer de mama

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline (vía Ovid), Embase y LILACS, donde se incluyeron los estudios que reportan mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes colombianas diagnosticadas con cáncer de mama. Los términos de la búsqueda que se usaron en estas bases de datos incluyeron “Cáncer de mama”, “BRCA1”, BRCA1”, “Colombia”. Adicionalmente a la búsqueda en estas bases de datos se llevó a cabo búsqueda en Google Scholar y una búsqueda manual en las revistas de salud colombianas. En la búsqueda se incluyeron artículos hasta noviembre de 2018. Se excluyeron los estudios relacionados con otros tipos de cáncer.

Las estrategias de búsqueda usadas fueron las siguientes:

Medline (Ovid):

(Exp Genes, BRCA1 or Exp Genes, BRCA2 or Brca1.mp or Brca2.mp) and (Exp Breast Neoplasms or (breast adj2 neoplasm*).mp or (breast adj2 cancer*).mp or (breast adj2 tumor*).mp or (mammary adj2 cancer*).mp or (mammary adj2 neoplasm*).mp or (mammary adj2 tumor*).mp) and (Exp Colombia or Colombia.mp)

Embase:

(Brca1:ti,ab or Brca2:ti,ab) and ('breast tumor'/exp or (breast next/2 neoplasm*):ti,ab or (breast next/2 cancer*):ti,ab or (breast next/2 tumor*):ti,ab or (mammary next/2 cancer*):ti,ab or (mammary next/2 neoplasm*):ti,ab or (mammary next/2 tumor*):ti,ab) and ('Colombia'/exp or Colombia:ti,ab)

LILACS:

((mh:(Neoplasias de la mama)) OR (tw:(Cáncer de Mama or Cáncer de la Mama or Cancer de Seno or Cáncer Mamario or Neoplasias Mamarias or Tumores de la Mama or Tumores de Mama or Tumor de Seno or Tumores de Seno or Tumores Mamarios or Neoplasía de la Mama))) AND (tw:(brca1 or brca2)) AND (tw:(Colombia))

Google Scholar:

Allintitle: (brca1 or brca2) AND (breast neoplasm OR breast cancer)

Revistas de Salud Colombianas:

Se llevó a cabo una búsqueda manual para cada revista de los términos “Cáncer de mama”, “BRCA1”, BRCA1”.

Se unifico en una base de datos el listado de artículos obtenidos de Medline, Embase y LILACS y se excluyeron los artículos duplicados. Se generó una base de datos en Excel para el listado de artículos obtenidos de Google Scholar y otra base de datos para el listado de artículos obtenidos de las revistas nacionales. Se llevó a cabo la revisión de estas bases de datos, evaluando el título y el abstract de cada artículo a fin de incluirlo o excluirlo, los criterios de inclusión fueron los siguientes:

Estudios en pacientes con cáncer de mama

Estudios donde se hayan analizado los genes BRCA1 y/o BRCA2

Estudios donde se incluyan pacientes colombianos

Para los artículos seleccionados, se llevó a cabo la revisión del artículo completo (“*fulltext*”) y se generó una base de datos en la cual se registró para cada artículo la información correspondiente a genes estudiados, variantes o mutaciones reportada y frecuencia de las variantes; también se registró la procedencia de los pacientes.

Cada mutación fue revisada en la base de datos Clinvar a fin de verificar la significancia clínica de cada una de las mutaciones. (www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/), aquellas mutaciones que no se encontraron reportadas en Clinvar fueron revisadas en la base de datos LOVD3 (www.lovd.nl). Cada mutación se registró tanto en la nomenclatura del sistema tradicional de la base de datos BIC (breast information core) como en la nomenclatura nueva de la human genetic variation society (HGVS), con el fin de poder comparar las mutaciones entre los artículos publicados para las diferentes regiones de Colombia

Se llevó a cabo conteo directo a fin de definir: el número total de reportes de mutaciones, el número de mutaciones diferentes reportadas para cada gen y el número de mutaciones patogénicas de significado incierto y benignas reportadas.

Se analizaron las publicaciones en orden cronológico y se verifico para cada mutación si existían reportes previos en Colombia basados en los artículos anteriores de la base de datos. Se registraron las mutaciones de acuerdo a la procedencia de los pacientes y se llevó a cabo un análisis de las mutaciones reportadas para cada región.

Resultados

A partir de las búsquedas realizadas en las bases de datos bibliográficas se encontraron 6 artículos en Medline, 18 en Embase y 8 en LILACS. Al combinarlos en una sola base de datos quedaron 32 artículos, se encontró que 8 artículos se estaban duplicados, quedando por lo tanto 24 artículos (Ver Tabla 1). Al llevar a cabo la revisión por título y *abstract* se excluyeron 14 que no cumplían con los criterios de inclusión. Posteriormente al llevar a cabo la revisión del *fulltext* se excluyeron 2 artículos que correspondían a revisiones basadas en otros artículos que ya se encontraban dentro de la base de datos, quedando finalmente 8 artículos.

En la búsqueda con la herramienta Google Scholar se encontraron 117 artículos de los cuales, al hacer la revisión de título, *abstract* y del *fulltext* cuando se requirió, ninguno de los artículos cumplió con los criterios de inclusión, en la mayoría de casos correspondían a artículos en los cuales se estudiaban los genes BRCA1 y/o BRCA2, sin embargo, no correspondían a estudios realizados en Colombia.

Tabla 1. Artículos Incluidos y excluidos derivados de la búsqueda en Medline, embase y LILACS

TITULO	FUENTE	BASE DATOS	Exclusión
Mutational spectrum in breast cancer associated BRCA1 and BRCA2 genes in Colombia	Colombia Médica. 48(2):58-63, 2017.	MEDLINE	NO
Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries: State of the Art and Literature Review.	Oncologist. 21(7):832-9, 2016 07.	MEDLINE	SI
BRCA1 and BRCA2 mutations among ovarian cancer patients from Colombia.	Gynecologic Oncology. 124(2):236-43, 2012.	MEDLINE	SI
Mutations in the BRCA1 gene (185delAG and 5382insC) are not present in any of the 30 breast cancer patients analyzed from eastern Colombia.	Biomédica. 29(1):61-72, 2009.	MEDLINE	NO
Absence of the BRCA1 del (exons 9-12) mutation in breast/ovarian cancer families outside of Mexican Hispanics.	Breast Cancer Research & Treatment. 117(3):679-81, 2009.	MEDLINE	SI
High proportion of BRCA1/2 founder mutations in Hispanic breast/ovarian cancer families from Colombia.	Breast Cancer Research & Treatment. 103(2):225-32, 2007.	MEDLINE	NO
A multi-gene panel study in hereditary breast and ovarian cancer in Colombia	Familial Cancer. (2018) 17(1): 23-30.	EMBASE	NO
Genetic, clinical and pathological characteristics of BRCA-associated	Journal of Clinical	EMBASE	SI

breast cancer (BC) in Hispanic patients in the United States (US) and Latin America (LatAm)	Oncology (2017) 35:15 Sup. 1.		
Prevalence of Hispanic BRCA1 and BRCA2 mutations among HBOC patients from Southern Brazil reveal differences among Latin American populations	Cancer Research (2016) 76:4 Sup. 1.	EMBASE	SI
Possible later age of breast cancer onset for Hispanic BRCA1 carriers with the protective rs140068132-G allele	Cancer Research (2015) 75:15 Sup. 1.	EMBASE	SI
Transcontinental characterization of the Hispanic BRCA1 3450del4 breast cancer founder mutation	Cancer Research (2015) 75:15 Sup. 1	EMBASE	NO
Identification of BRCA1 and BRCA2 founder mutations in population isolates from Colombia	Cancer Research (2014) 74:19 Sup. 1.	EMBASE	NO
Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Medellín, Colombia	Hereditary Cancer in Clinical Practice (2014) 12:1 Article # 11.	EMBASE	NO
Prevalence and impact of founder mutations in hereditary breast cancer in Latin America	Genetics and Molecular Biology (2014) 37:1 Sup. 1 (234-240).	EMBASE	SI
Phase IIB randomized double-blind placebo-controlled biomarker modulation study of high dose vitamin D in premenopausal women at high-risk for breast cancer: SWOG S0812	Cancer Research (2013) 73:24 Sup. 1.	EMBASE	SI
Impact of adherence to guidelines on nutrition and physical activity for	Cancer Research (2013)	EMBASE	SI

breast cancer prevention in high-risk women	73:24 Sup. 1		
Uptake of breast cancer chemoprevention among high-risk women and those with ductal carcinoma in situ.	Cancer Research (2013) 73:24 Sup. 1	EMBASE	SI
A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer	BioMed Research International (2013) Article #: 928562.	EMBASE	SI
Demonstration of a high frequency of brca1 and BRCA2 germline mutations with loss of heterozygosity: A series of resected pancreatic adenocarcinomas and other preneoplastic lesions	Gastroenterology (2012) 142:5 Sup. 1 (S509).	EMBASE	SI
Usefulness of Canadian Public Health Insurance Administrative Databases to Assess Breast and Ovarian Cancer Screening Imaging Technologies for BRCA1/2 Mutation Carriers.	Can Assoc Radiol J; 67(4): 308-312, 2016.	LILACS	SI
Estudio de factores genéticos para cáncer de mama en Colombia/ Breast cancer risk factors in Colombia	Univ. med; 50(3): 297-301, jul. -dic. 2009.	LILACS	NO
A gift or a yoke? Women's and men's responses to genetic risk information from BRCA1 and BRCA2 testing.	Clin Genet; 70(6): 462-72, 2006.	LILACS	SI
Validez diagnóstica de las pruebas genéticas BRCA1 y BRCA2/ Validade diagnóstica dos testes genéticos BRCA1 e BRCA2	Bogotá; IETS; [2006].	LILACS	SI
A computer model to simulate family history of breast/ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers.	Math Biosci; 171(1): 99-111, 2001.	LILACS	SI

Se realizó una búsqueda detallada en 24 revistas de salud colombianas (Ver Tabla 2) encontrándose en medicas UIS 5 artículos, en la revista colombiana de cancerología 3 artículos, en la revista colombiana de ginecología y obstetricia 2 artículos, en la revista ACHO 14 artículos, en la revista medicina 3 artículos y en la revista universitas Medicas 1 artículo; Después de hacer la revisión de título, *abstract* y *fulltext* de estos artículos se seleccionaron 2 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión, sin embargo uno de los dos artículos ya se encontraba entre los artículos de LILACS.

Tabla 2. Revistas médicas colombianas en las cuales se llevó a cabo búsqueda de artículos

REVISTAS COLOMBIANA	INTITUCIÓN EDITORA	# artículos
Revista ciencias biomédicas	Universidad de Cartagena	0
Revista salud UniNorte	Universidad del Norte	0
Biosalud	Universidad del Caldas	0
Revista de salud UIS	Universidad Industrial de Santander	0
Revista CES medicina	Universidad CES	0
IATREIA	Universidad de Antioquia	0
Medicas UIS	Universidad Industrial de Santander	5
Acta médica colombiana	Asociación Colombiana Medicina Interna	0
Revista colombiana cancerología	Instituto Nacional de Cancerología	3
Revista colombiana de ginecología y obstetricia	Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología	3
Revista médica de Risaralda	Universidad Tecnológica de Pereira	0
Revista facultad de medicina	Universidad Nacional	0
Universidad y salud	Universidad de Nariño	0
Revista ACHO	Asociación Colombiana Hematología y Oncología	14
Revista ciencias de la salud	Universidad del Rosario	0
Revista colombiana salud libre	Universidad Libre	0
Revista medicina	Academia Nacional de Medicina	3

Revista de la facultad de ciencias de la salud UDES	Universidad de Santander	0
Revista salud bosque	Universidad del Bosque	0
Curare	Universidad Cooperativa	0
Universitas médica	Universidad Javeriana	1
Revista MED	Universidad Militar Nueva Granada	0
medicina UPB	Universidad Pontificia Bolivariana	0
Archivos de medicina	Universidad de Manizales	0

Adicionalmente, en enero de 2019 se hizo una búsqueda activa que permitió encontrar 7 artículos que cumplían con los criterios de inclusión entre ellos un artículo publicado en diciembre de 2019. Finalmente, después de llevar a cabo todos los procesos de búsqueda y selección mencionados anteriormente se incluyeron en este trabajo 13 artículos para ser analizados. A partir de los artículos seleccionados se generó la base de datos de mutaciones reportadas en Colombia, como se muestra en la tabla 3.

A partir de 13 artículos que fueron revisados y registrados en la base de datos se encontraron 143 reportes de mutaciones, 67 para BRCA1 y 76 para BRCA2. De las cuales 71 mutaciones se consideran patogénicas, 27 de significado incierto y 46 benignas (ver tabla 3). Estas variantes corresponden a estudios hechos en Bogotá, Bolívar, Norte de Santander, Tolima, Antioquia, Córdoba, Atlántico, meta, Santander, Sucre, Valle, Huila; en tres de los artículos no se registra el origen geográfico de los pacientes.

Tabla 3. Listado de mutaciones reportadas en los genes BRCA1 y BRCA2 en Colombia

Autor	Año	Variante Nomenclatura BIC	Mutación Nomenclatura HGVS	Gen	Cambio Protéico	Tipo de Mutación	Significancia Clínica (Clinvar/LOVD)
				BRCA			
Torres et al	2006	3450delCAAG	c.3331_3334delCAAG	1	p.Gln1111Asnfs	frame shift	Patogénica
		A1708E		BRCA			
Torres et al	2006	(5242C>A)	c.5123C>A	1	p.Ala1708Glu	missense	Patogénica
		K38K (233G>A)	c.114G>A	BRCA			
Torres et al	2006		c.5277+60_5277+61	1	p.Lys38=	Sinónima	Benigna
		IVS20+60ins12	insGTATTCCACTCC	BRCA			Significado
Torres et al	2006	W31X	c.93G>A	1	NA	Intrónica	incierto
Torres et al	2006		c.93G>A	BRCA2	p.Trp31Ter	nonsense	Patogénica
Torres et al	2006	3034delACAA	c.2808_2811del	BRCA2	p.Ala938Profs	frame shift	Patogénica
Torres et al	2006	6076del4	c.5851_5854delAGTT	BRCA2	p.Ser1951Trpfs	frame shift	Patogénica
Torres et al	2006	6503delTT	c.6275_6276delTT	BRCA2	p.Leu2092Profs	frame shift	Patogénica
		I2490T					
Torres et al	2006	(7697T>C)	c.7469T>C	BRCA2	p.Ile2490Thr	missense	Benigna
		K2950N					Significado
Torres et al	2006	(9078G>T)	c.8850G>T	BRCA2	p.Lys2950Asn	missense	incierto

K3326X							
Torres et al	2006	(10204A>T)	c.9976A>T	BRCA2	p.Lys3326Ter	nonsense	Benigna
Torres et al	2006	IVS6+14C>T	c.516+14C>T	BRCA2	NA	Intrónica	Benigna
Significado							
Torres et al	2006	IVS13-62A>G	c.7008-62A>G	BRCA2	NA	Intrónica	incierto
Torres et al	2009	3450delCAAG	c.3331_3334delCAAG	BRCA1	p.Gln1111Asnfs	frame shift	Patogénica
A1708E							
Torres et al	2009	(5242C>A)	c.5123C>A	BRCA2	p.Ala1708Glu	missense	Patogénica
Torres et al	2009	3034delACAA	c.2808_2811del	BRCA2	p.Ala938Profs	frame shift	Patogénica
Londoño et al	2014	3450delCAAG	c.3331_3334delCAAG	BRCA1	p.Gln1111Asnfs	frame shift	Patogénica
A1708E							
Londoño et al	2014	(5242C>A)	c.5123C>A	BRCA1	p.Ala1708Glu	missense	Patogénica
Londoño et al	2014	5844del5	c.5616-5620delAGTAA	BRCA2	p.Lys1872Asnfs	frame shift	Patogénica
Tuazon et al	2014	3450delCAAG	c.3331_3334delCAAG	BRCA1	p.Gln1111Asnfs	frame shift	Patogénica
Tuazon et al	2014	3034del4	c.2806_2809delAAAC	BRCA2	p.Ala938Profs	frame shift	Patogénica
Tuazon et al	2015	3450delCAAG	c.3331_3334delCAAG	BRCA1	p.Gln1111Asnfs	frame shift	Patogénica
A1708E							
Arias-B et al	2015	(5242C>A)	c.5123C>A	BRCA1	p.Ala1708Glu	missense	Patogénica
Arias-B et al						Gran	
al	2015		exon 14del	BRCA1	NA	rearreglo	Patogénica
Arias-B et al	2015	R1835X	c.5503C>T	BRCA1	p.Arg1835Ter	nonsense	Patogénica

(5622C>T)							
Arias-B et al	2015		c.3633insC	BRCA1	p.Ser1212LeufsX7	frame shift	Patogénica
Arias-B et al	2015	3450delCAAG	c.3331_3334delCAAG	BRCA1	p.Gln1111Asnfs	frame shift	Patogénica
P871L							
Arias-B et al	2015	(2731C>T)	c.2612C>T	BRCA1	p.Pro871Leu	missense	Benigna
S694S							
Arias-B et al	2015	(2201C>T)	c.2082C>T	BRCA1	p.Ser694=	Sinónima	Benigna
S1436S							
Arias-B et al	2015	(4427T>C)	c.4308T>C	BRCA1	p.Ser1436=	Sinónima	Benigna
K1183R							
Arias-B et al	2015	(3667A>G)	c.3548A>G	BRCA1	p.Lys1183Arg	missense	Benigna
E1038G							
Arias-B et al	2015	(3232A>G)	c.3113A>G	BRCA1	p.Glu1038Gly	missense	Benigna
S1613G							
Arias-B et al	2015	(4956A>G)	c.4837A>G	BRCA1	p.Ser1613Gly	missense	Benigna
L771L							
Arias-B et al	2015	(2430T>C)	c.2311T>C	BRCA1	p.Leu771=	Sinónima	Benigna
Q356R							
Arias-B et al	2015	(1186A>G)	c.1067A>G	BRCA1	p.Gln356Arg	missense	Benigna
C197C							
Arias-B et al	2015	(710C>T)	c.591C>T	BRCA1	p.Cys197=	Sinónima	Benigna

D693N							
Arias-B et al	2015	(2196G>A)	c.2077G>A	BRCA1	p.Asp693Asn	missense	Benigna
Arias-B et al	2015	K38K (233G>A)	c.114G>A	BRCA1	p.Lys38=	Sinónima	Benigna
E1038G							
Arias-B et al	2015	(3232A>G)	c.3113A>G	BRCA1	p.Glu1038Gly	missense	Benigna
R1028H							
Arias-B et al	2015	(3202G>A)	c.3083G>A	BRCA1	p.Arg1028His	missense	Benigna
Significado							
Arias-B et al	2015	D1314N	c.3940G>A	BRCA1	p.Asp1314Asn	missense	incierto
R1751Q							
Arias-B et al	2015	(5371G>A)	c.5252G>A	BRCA1	p.Arg1751Gln	missense	Benigna
S2414S							
Arias-B et al	2015	(7470A>G)	c.7242A>G	BRCA2	p.Ser2414=	Sinónima	Benigna
K1132K							
Arias-B et al	2015	(3624A>G)	c.3396A>G	BRCA2	p.Lys1132=	Sinónima	Benigna
L1521L							
Arias-B et al	2015	(4791G>A)	c.4563G>A	BRCA2	p.Leu1521=	Sinónima	Benigna
N372H							
Arias-B et al	2015	(1342C>A)	c.1114C>A	BRCA2	p.Asn372His	missense	Benigna
I3412V							
Arias-B et al	2015	(10462A>G)	c.10234A>G	BRCA2	p.Ile3412Val	missense	Benigna

V1269V						
Arias-B et al	2015	(4035T>C)	c.3807T>C	BRCA2	p.Val1269=	Sinónima Benigna
N289H						
Arias-B et al	2015	(1093A>C)	c.865A>C	BRCA2	p.Asn289His	missense Benigna
S455S						
Arias-B et al	2015	(1593A>G)	c.1365A>G	BRCA2	p.Ser455=	Sinónima Benigna
A2466V						
Arias-B et al	2015	(7625C>T)	c.7397C>T	BRCA2	p.Ala2466Val	missense Benigna
H743H						
Arias-B et al	2015	(2457T>C)	c.2229T>C	BRCA2	p.His743=	Sinónima Benigna
N991D						
Arias-B et al	2015	(3199A>G)	c.2971A>G	BRCA2	p.Asn991Asp	missense Benigna
Arias-B et al	2015	203G>A	c.-26G>A	BRCA2	NA	UTR Benigna
T1915M						
Arias-B et al	2015	(5972C>T)	c.5744C>T	BRCA2	p.Thr1915Met	missense Benigna
Arias-B et al	2015	E1895K	c.5683G>A	BRCA2	p.Glu1895Lys	missense Sig. incierto
V2171V						
Arias-B et al	2015	(6741G>C)	c.6513G>C	BRCA2	p.Val2171=	Sinónima Benigna
I2490T						
Arias-B et al	2015	(7697T>C)	c.7469T>C	BRCA2	p.Ile2490Thr	missense Benigna
Arias-B et al	2015	A2951T	c.8851G>A	BRCA2	p.Ala2951Thr	missense Benigna

(9079G>A)							
Arias-B et al	2015	A1991V	c.5972C>T	BRCA2	p.Ala1991Val	missense	Sig. incierto
Arias-B et al	2015	218 C>T	c.-11C>T	BRCA2	NA	UTR	Benigna
R448C							
Arias-B et al	2015	(1570C>T)	c.1342C>A	BRCA2	p.Arg448Cys	missense	Sig. incierto
P2187L							
Arias-B et al	2015	(6788C>T)	c.6560C>T	BRCA2	p.Pro2187Leu	missense	Sig. incierto
Tuazon et al	2016	3450delCAAG	c.3331_3334delCAAG	BRCA1	p.Gln1111Asnfs	frame shift	Patogénica
Briceño et al	2017	3450delCAAG	c.3331_3334delCAAG	BRCA1	p.Gln1111Asnfs	frame shift	Patogénica
A1708E							
Briceño et al	2017	(5242C>A)	c.5123C>A	BRCA1	p.Ala1708Glu	missense	Patogénica
H971R (3031							
Briceño et al	2017	A>G)	c.2912A>G	BRCA1	p.His971Arg	missense	Significado incierto
Significado							
Briceño et al	2017	T3014C	c.2895T>C	BRCA1	p.Leu965=	Sinónima	incierto
R1699W							
Briceño et al	2017	(5214C>T)	c.5095C>T	BRCA1	p.Arg1699Trp	frame shift	Patogénica
Briceño et al	2017	1163 delTG	c.1044_1045del	BRCA1	p.Cys348Terfs	frame shift	Patogénica
Briceño et al	2017	I1674I (C5141T)	c.5022C>T	BRCA1	p.Ile1674=	Sinónima	Benigna
Briceño et al	2017	1793delA	c.1674delA	BRCA1	p.Gly559Valfs	frame shift	Patogénica
Briceño et al	2017	5221delTG	c.5102_5103delTG	BRCA1	p.Leu1701Glnfs	frame shift	Patogénica

Briceño et al	2017	5221delT	c.5102delT	BRCA1	p.Leu1701Argfs	frame shift	Patogénica
Briceño et al	2017	5637delG	c.5518delG	BRCA1	p.Asp1840Thrfs	frame shift	Patogénica
Briceño et al	2017	C39R (234 T>C)	c.115T>C	BRCA1	p.Cys39Arg	missense	Patogénica
W1508X							
Briceño et al	2017	(4642G>A)	c.4524G>A	BRCA1	p.Trp1508Ter	nonsense	Patogénica
Briceño et al	2017	5154delTTTTTC	5154delTTTTTC	BRCA1		frame shift	Patogénica
E720X							
Briceño et al	2017	(2277G>T)	c.2158G>T	BRCA1	p.Glu720Ter	nonsense	Patogénica
Briceño et al	2017	N1742S	c.5225A>G	BRCA1	p.Asn1742Ser	missense	Sig. incierto
Briceño et al	2017	2881del4	c.2653_2656delGACA	BRCA1	p.Asp885Metfs	frame shift	Patogénica
Briceño et al	2017	1499 insA	c.1380dupA	BRCA1	p.Phe461Ilefs	frame shift	Patogénica
V1145F							
Briceño et al	2017	(3552G>T)	c.3433G>T	BRCA1	p.Val1145Phe	missense	Sig. incierto
Briceño et al	2017	2031delG	c.1912delG	BRCA1	p.Glu638Asnfs	frame shift	Patogénica
Briceño et al	2017	K168E	c.502A>G	BRCA1	p.Lys168Glu	missense	Patogénica
Briceño et al	2017	5356delT	c.5237delA	BRCA1	p.His1746Profs	frame shift	Patogénica
R1835X							
Briceño et al	2017	(5622C>T)	c.5503C>T	BRCA1	p.Arg1835Ter	nonsense	Patogénica
W1712X							
Briceño et al	2017	(5255G>A)	c.5136G>A	BRCA1	p.Trp1712Ter	nonsense	Patogénica
Briceño et al	2017	3034delACAA	c.2808_2811del	BRCA2	p.Ala938Profs	frame shift	Patogénica

Briceño et al	2017	6076del4	c.5851_5854delAGTT	BRCA2	p.Ser1951Trpfs	frame shift	Patogénica
Briceño et al	2017	T289A	T289A	BRCA2		missense	Sig. incierto
		H2074N					
Briceño et al	2017	(6448C>A)	c.6220C>A	BRCA2	p.His2074Asn	missense	Benigna
		Q940X					
Briceño et al	2017	(3046C>T)	c.2818C>T	BRCA2	p.Gln940Ter	nonsense	Patogénica
							Significado
Briceño et al	2017	V572L	c.1714G>C	BRCA2	p.Val572Leu	missense	incierto
		P2187L					Significado
Briceño et al	2017	(6788C>T)	c.6560C>T	BRCA2	p.Pro2187Leu	missense	incierto
		R2034C					
Briceño et al	2017	(6328C>T)	c.6100C>T	BRCA2	p.Arg2034Cys	missense	Benigna
Briceño et al	2017	T10K	c.29C>A	BRCA2	p.Thr10Lys	missense	Sig. incierto
Briceño et al	2017	2929delC	c.2701delC	BRCA2	p.Ala902Leufs	frame shift	Patogénica
		S976I					Significado
Briceño et al	2017	(3154TC>AT)	c.2926_2927delTCinsAT	BRCA2	p.Ser976Ile	missense	incierto
		T1915M					
Briceño et al	2017	(5972C>T)	c.5744C>T	BRCA2	p.Thr1915Met	missense	Benigna
		T1011R					Significado
Briceño et al	2017	(3260C>G)	c.3032C>G	BRCA2	p.Thr1011Arg	missense	incierto
Briceño et al	2017	4772delA	c.4544delA	BRCA2	p.Lys1515Argfs	frame shift	Patogénica

Briceño et al	2017	6310delGA	c.6082_6083delGA	BRCA2	p.Glu2028Argfs	frame shift	Patogénica
		D1923A					Significado
Briceño et al	2017	(5996A>C)	c.5768A>C	BRCA2	p.Asp1923Ala	missense	incierto
Briceño et al	2017	6062insG	c.5833_5834insG	BRCA2	p.Ile1945Serfs	frame shift	Patogénica
		S1630X					
Briceño et al	2017	(5117C>G)	c.4889C>G	BRCA2	p.Ser1630Ter	nonsense	Patogénica
		N570S					
Briceño et al	2017	(1937A>G)	c.1709A>G	BRCA2	p.Asn570Ser	missense	Sig. incierto
Cock-Rada et al	2017	IVS5-12A>G	c.213-12A>G	BRCA	1 NA	Intrónica	Patogénica
Cock-Rada et al	2017	185delAG	c.68_69del AG	BRCA	1 p.Glu23Valfs	frame shift	Patogénica
Cock-Rada et al	2017	1793delA	c.1674delA	BRCA	1 p.Gly559Valfs	frame shift	Patogénica
Cock-Rada et al	2017	A1708E (5242C>A)	c.5123C>A	BRCA	1 p.Ala1708Glu	missense	Patogénica
Cock-Rada et al	2017	3889delAG	c.3770_3771del	BRCA	1 p.Glu1257Glyfs	frame shift	Patogénica
Cock-Rada et al	2017	del exons 15-16	del exons 15-16	BRCA	2	Gran rearreglo	Patogénica
Cock-Rada et al	2017	5844del5	c.5616-5620delAGTAA	BRCA	p.Lys1872Asnfs	frame shift	Patogénica

al				2			
Cock-Rada et al	2017	9474insG	c.9246dupG	2	p.Lys3083Glu fs	frame shift	Patogénica
Cock-Rada et al	2017	6252insG	c.6024dupG	2	p.Gln2009Ala fs	frame shift	Patogénica
Cock-Rada et al	2017	G394V	c.1181G>T	BRCA1	p.Gly394Val	missense	Significado incierto
Cock-Rada et al	2017	G1803C (5527G>T)	c.5408G>T	BRCA1	p.Gly1803Cis	missense	Significado incierto
Cock-Rada et al	2017	N108K (551T>A)	c.324T>A	BRCA2	p.Asn108Lys	missense	Significado incierto
Torres et al	2017	1793delA	c.1674delA	BRCA1	p.Gly559Val fs	frame shift	Patogénica
Torres et al	2017	1991del4	c.1763_1766delATAA	BRCA2	p.Asn588Ser fs	frame shift	Patogénica
Torres et al	2017	2929delC	c.2701delC	BRCA2	p.Ala902Leu fs	frame shift	Patogénica
Torres et al	2017	6252insG	c.6024dupG	BRCA2	p.Gln2009Ala fs	frame shift	Patogénica
Torres et al	2017	6306delAA	c.6078_6079delAA	BRCA2	p.Glu2028Arg fs	frame shift	Patogénica
Torres et al	2017	6310delGA	c.6082_6083delGA	BRCA2	p.Glu2028Arg fs	frame shift	Patogénica
Torres et al	2017		ex1-14del	BRCA2	NA	Gran Rearreglo	Patogénica
Torres et al	2017	A75P (451G>C)	c.223G>C	BRCA2	p.Ala75Pro	missense	Benigna
Torres et al	2017	IVS4-37T>A	c.426-37T>A	BRCA2	NA	Intrónica	Significado

							incierto
							Significado
Torres et al	2017	IVS13-62A>G	c.7008-62A>G	BRCA2	NA	Intrónica	incierto
Torres et al	2017	IVS14+53C>T	c.7435+53C>T	BRCA2	NA	Intrónica	Benigna
Torres et al	2017	IVS19+15T>C	c.8487+15T>C	BRCA2	NA	Intrónica	Benigna
							Significado
Torres et al	2017	IVS21-19A>G	c.8755-19A>G	BRCA2	NA	Intrónica	incierto
Torres et al	2017	IVS24-83G>A	c.9257-83G>A	BRCA2	NA	Intrónica	Benigna
Torres et al	2017	IVS24-143T>A	c.9257-143T>A	BRCA2	NA	Intrónica	Benigna
Torres et al	2017	3450delCAAG	c.3331_3334delCAAG	BRCA1	p.Gln1111Asnfs	frame shift	Patogénica
							A1708E
Torres et al	2017	(5242C>A)	c.5123C>A	BRCA1	p.Ala1708Glu	missense	Patogénica
Torres et al	2017	1991del4	c.1763_1766delATAA	BRCA2	p.Asn588Serfs	frame shift	Patogénica
Torres et al	2017	3034delACAA	c.2808_2811del	BRCA2	p.Ala938Profs	frame shift	Patogénica
							A1708E
Vargas et al	2018	(5242C>A)	c.5123C>A	BRCA1	p.Ala1708Glu	missense	Patogénica
Marquez-D et al	2019	(5242C>A)	c.5123C>A	BRCA1	p.Ala1708Glu	missense	Patogénica
Marquez-D et al	2019	I1674I (C5141T)	c.5022C>T	BRCA1	p.Ile1674=	Sinónima	Benigna
Marquez-D et al	2019	W1712X	c.5136G>A	BRCA1	p.Trp1712Ter	nonsense	Patogénica

al	(5255G>A)						
Marquez-D et al	S976I					Significado	
al	2019 (3154TC>AT)	c.2926_2927delTCinsAT	BRCA2	p.Ser976Ile	missense	incierto	
Marquez-D et al	T1915M						
al	2019 (5972C>T)	c.5744C>T	BRCA2	p.Thr1915Met	missense	Benigna	
Marquez-D et al							
al	2019 9474insG	c.9246dupG	BRCA2	p.Lys3083Glufs	frame shift	Patogénica	

El primer reporte para Colombia de mutaciones los genes BRCA1 y BRCA2 lo llevaron a cabo Torres et al en el 2006 quienes reportaron 13 variantes de las cuales 3 las consideran mutaciones fundadoras para Colombia; posterior a este estudio existen 13 reportes más para Colombia en los cuales se describen otras 94 mutaciones para el país y se hacen 38 reportes de mutaciones ya descritas previamente.

En cuanto a la frecuencia de pacientes con mutaciones en los diferentes estudios encontramos que oscila desde el 78% hasta el 1%. El porcentaje de variantes patogénicas va desde 1% a 24% y para las variantes de significado incierto el valor más alto es de 17.65% hasta el 0%; sin embargo, es importante aclarar que algunos de los estudios buscaron específicamente mutaciones patogénicas por lo cual no reportan mutaciones de significado incierto, ni benignas. En tabla 4 se muestra la frecuencia de pacientes mutados para cada estudio y el porcentaje de variantes patogénicas y de significado incierto encontradas en los diferentes trabajos.

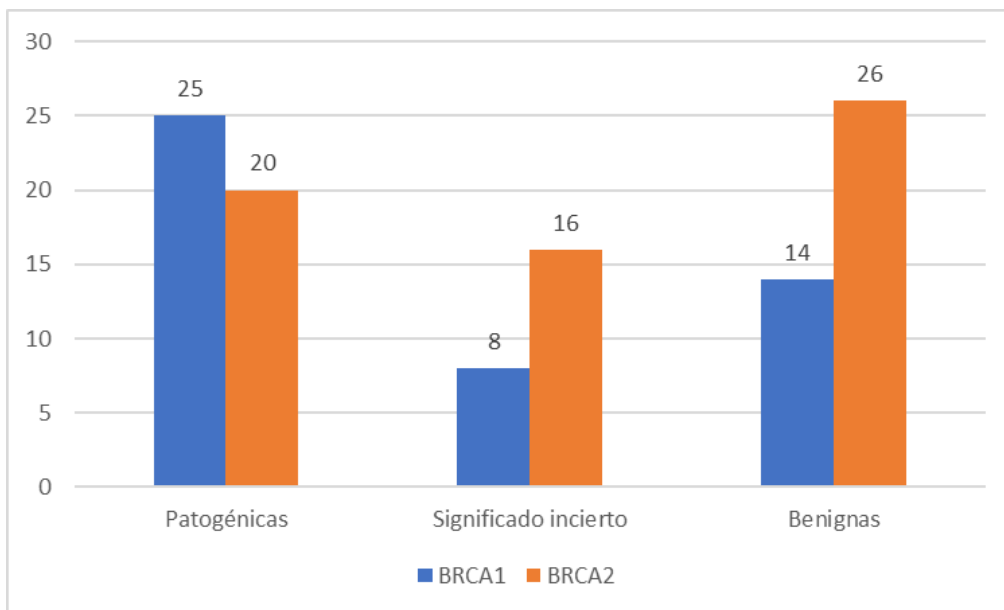
Tabla 4. Frecuencia de mutados, variantes patogénicas y variantes de significado incierto

Autor	Año	Tipo de cáncer	Total pacientes estudiados	No. pacientes con mutaciones	frecuencia mutados (%)	Frecuencias variantes Patogénicas (%)	Frecuencia variantes significado incierto (%)
Torres et al (11)	2006	Hereditario	53	19	35.85	24.53	3.77
Sanabria	2009	Hereditario	30	NR	NR	NR	NR
		No					
Londoño et al (10)	2014	seleccionado	244	3	1.23	1.23	0.00
		No					
Tuazon et al (24)	2014	seleccionado	476	27	5.67	5.67	NR
		No					
Tuazon et al(25)	2015	seleccionado	722	NR	NR	3.74	NR
Arias-Blanco et al (28)	2015	Hereditario	42	33	78.57	14.29	11.90
		No					
Tuazon et al (26)	2016	seleccionado	646	NR	NR	4.95	NR
		No					
Briceño et al (27)	2017	seleccionado	853	107	12.54	8.91	1.52
Cock-Rada et al (21)	2017	Hereditario	85	18	21.18	17.65	3.53

Torres et al (23)	2017	Hereditario	68	20	29.41	11.76	17.65
		No seleccionado	1022	71	6.95	6.95	0.00
Vargas et al (29)	2018	Hereditario	60	1	1.67	1.67	0.00
Márquez-Duarte et al (30)	2019	NR	NR	NR	NR	NR	NR

NR: No Reportado, el estudio solo refiere determinada mutación Patogénica.

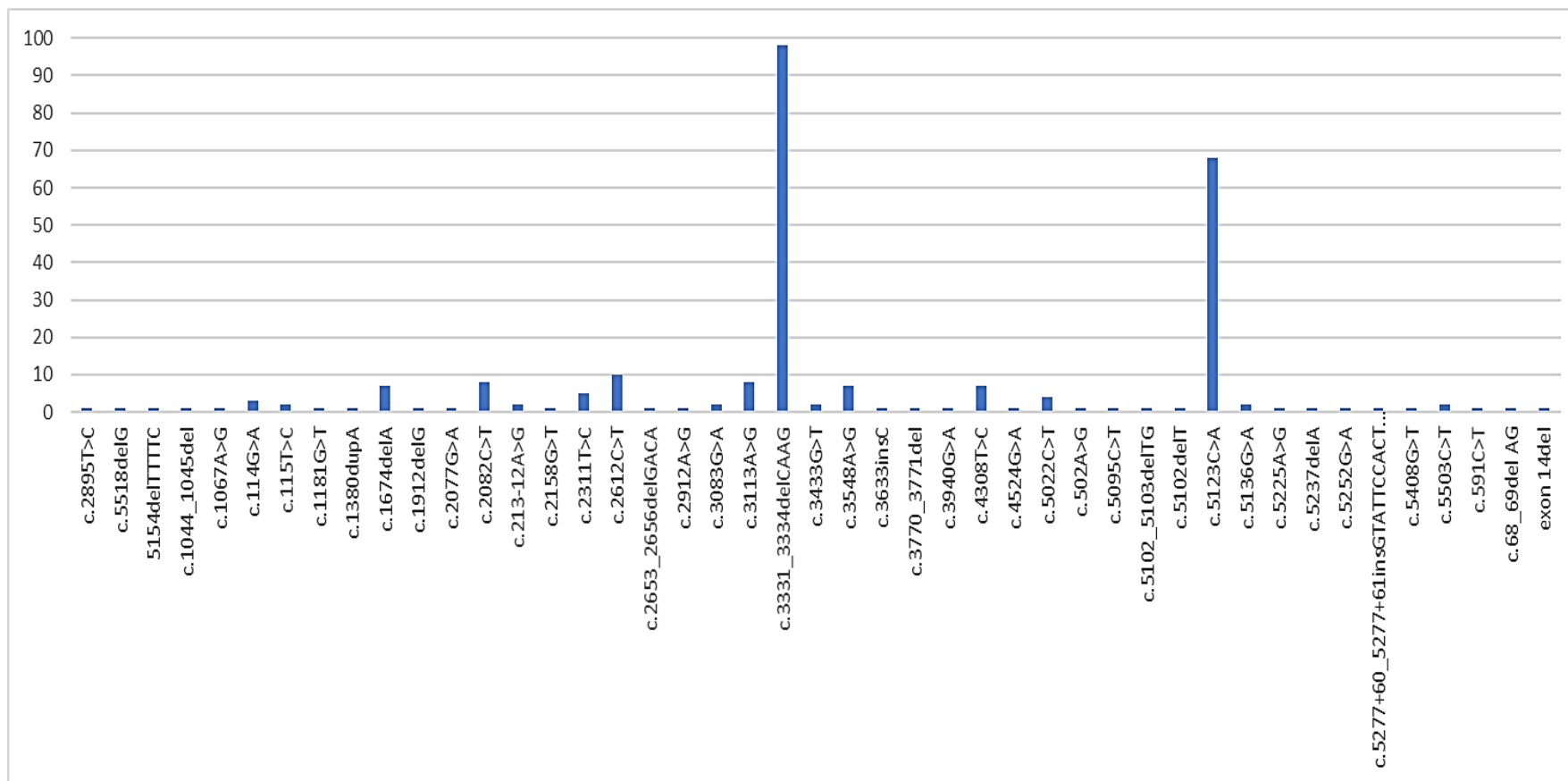
Las frecuencias más altas de mutaciones patológicas se encontraron en estudios en los cuales los pacientes analizados correspondían a pacientes seleccionados que cumplían con criterios para cáncer de mama hereditario. En total se observaron para BRCA1 47 variantes diferentes, de las cuales 25 son Patológicas, 8 de significado incierto y 14 Benignas; en cuanto a BRCA2 se encontraron 62 variantes diferentes de las cuales 20 son Patológicas, 16 de significado incierto y 26 Benignas (ver gráfica 3).



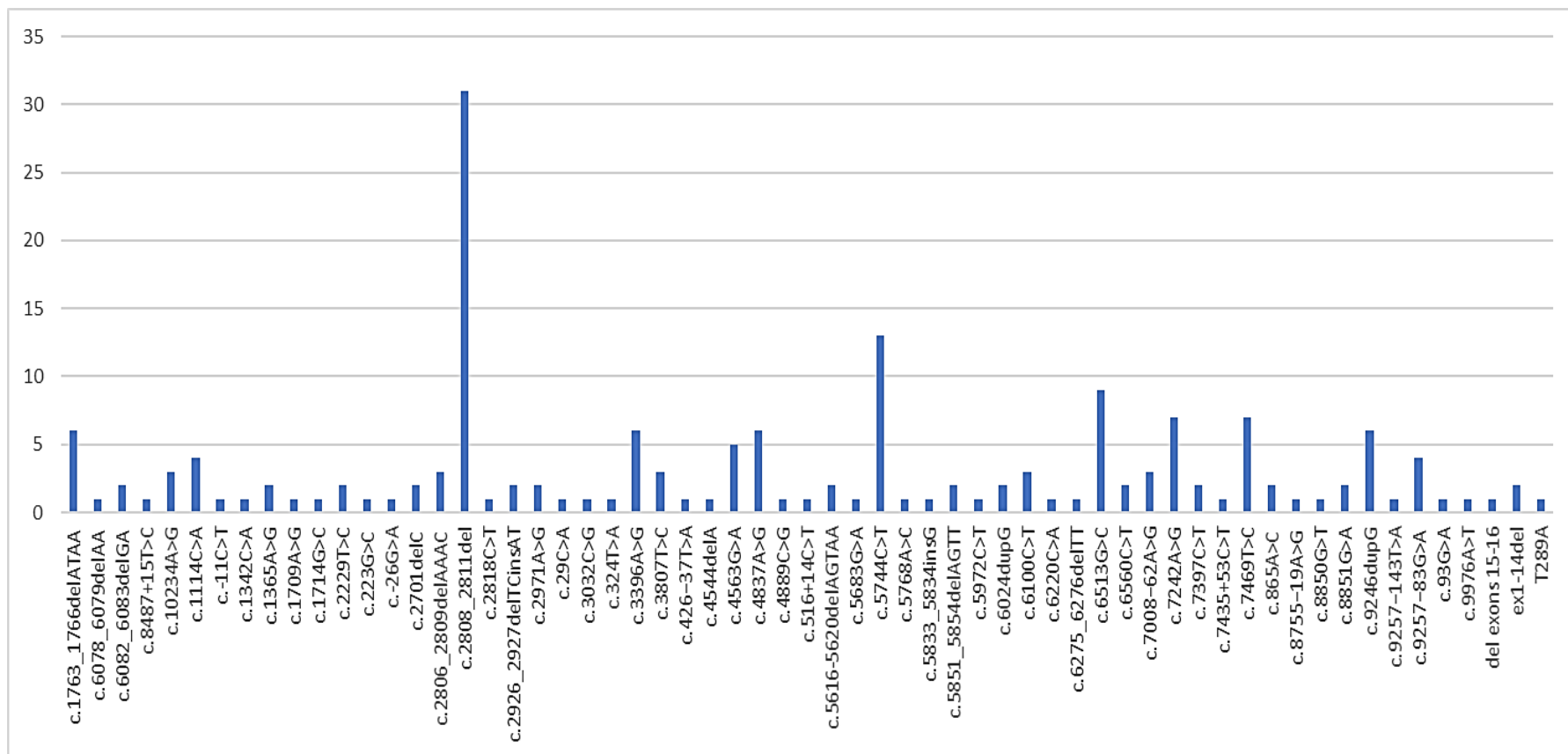
Gráfica 3. Distribución de variantes de acuerdo con la significancia clínica

En cuanto a la distribución de las mutaciones, como ya se mencionó en el gen BRCA1 se han reportados 47 variantes de secuencia diferentes, sin embargo, como se puede ver en gráfica 4, tan solo 2 mutaciones son altamente recurrentes c.3331_3334delCAAG y c.5123C>A, ambas corresponden a variantes patológicas.

En cuanto a la distribución de mutaciones en el gen BRCA2 se han reportado 62 variantes de secuencia diferentes, de las cuales, como se puede ver en la gráfica 5, solo la variante patológica c.2808_2811del presenta alta recurrencia.

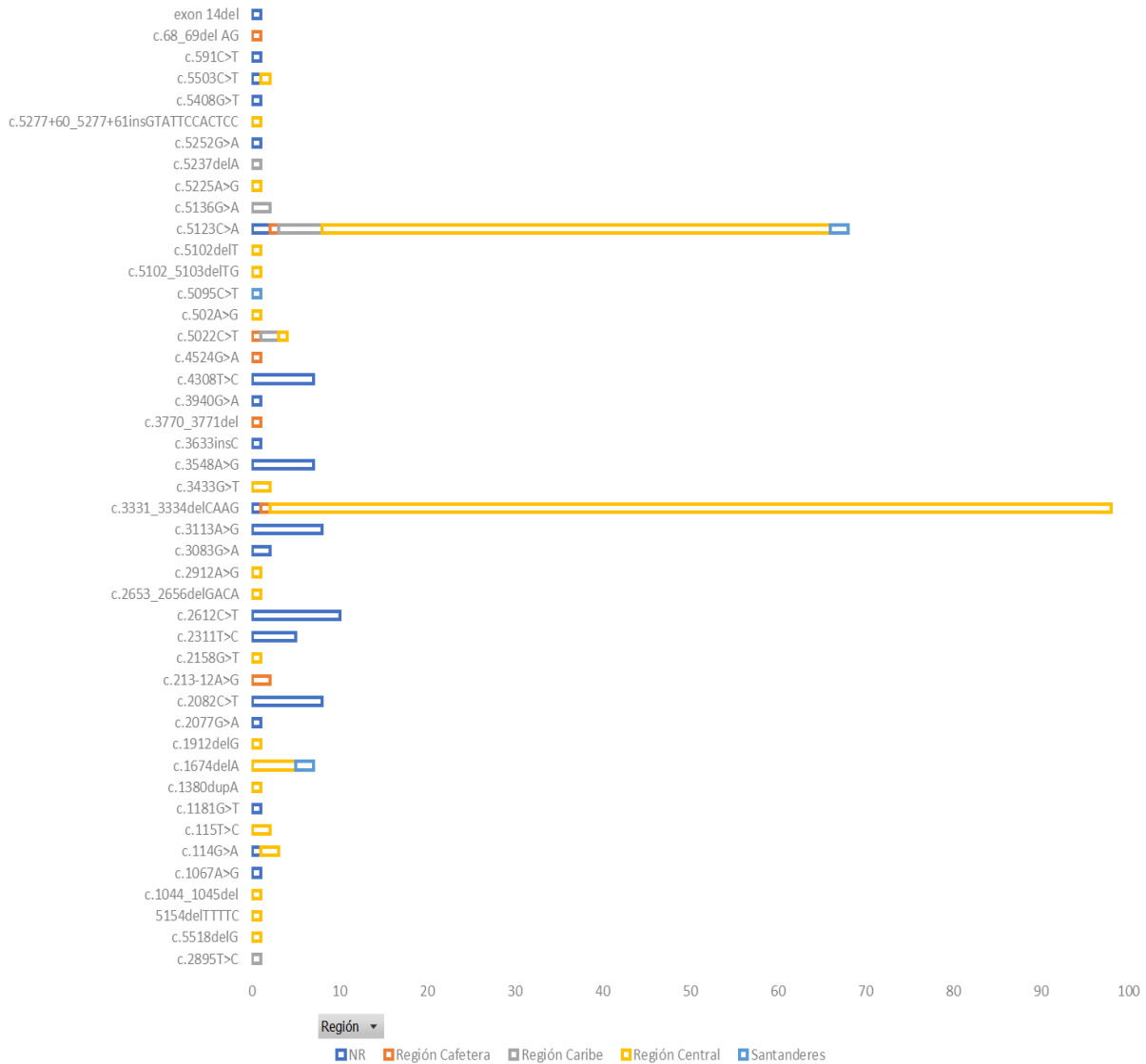


Gráfica 4. Frecuencia de variantes reportadas en Colombia en el gen BRCA1



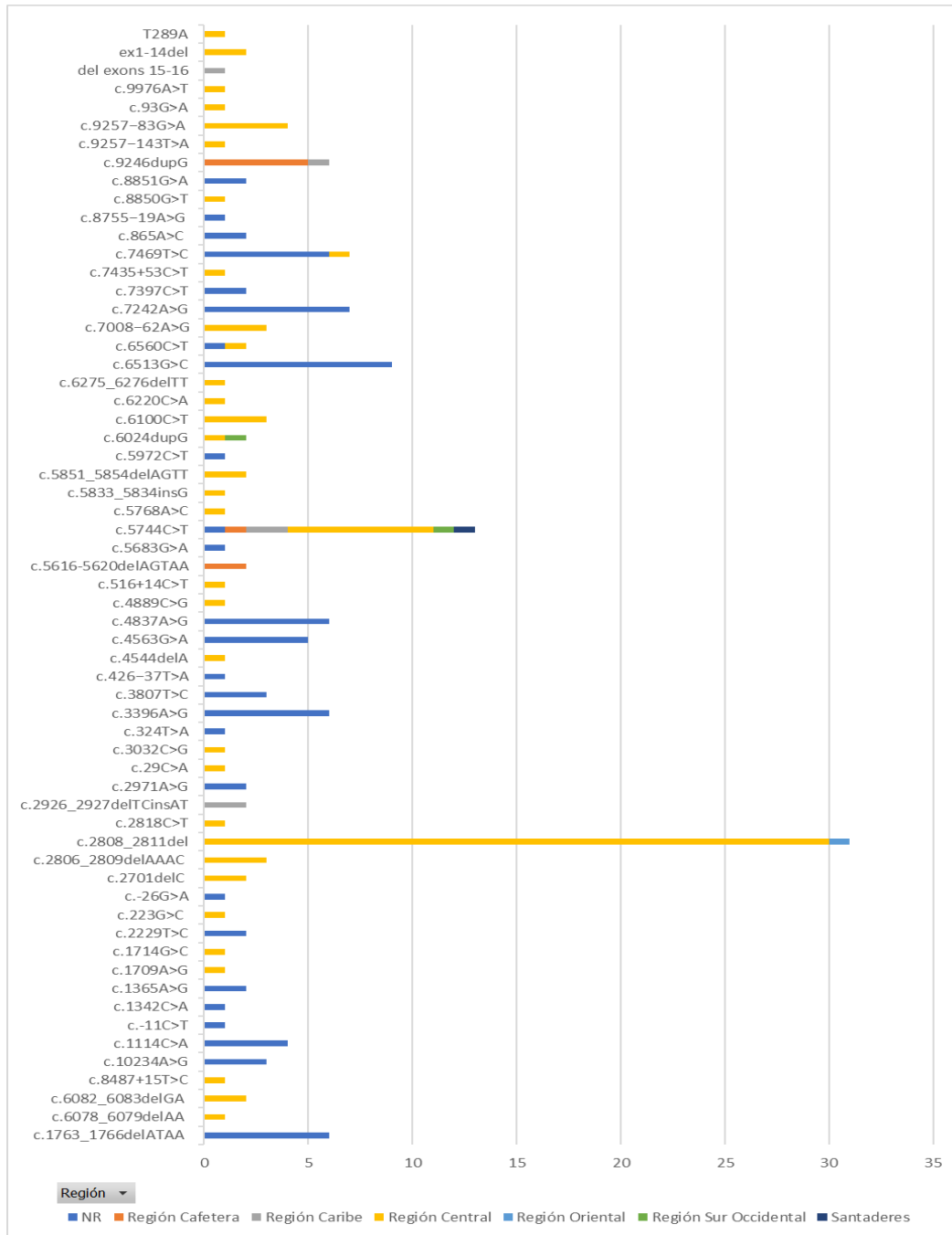
Gráfica 5. Frecuencia de variantes reportadas en Colombia en el gen BRCA2

En la gráfica 6 se describe para cada mutación de BRCA1 las regiones del país en las cuales se ha reportado, evidenciándose que la región central presenta el mayor número de reportes. Adicionalmente se evidencia que gran parte de las mutaciones se reportan para una sola región



Gráfica 6. Distribución geográfica de las variantes reportadas en Colombia en el gen BRCA1

En la gráfica 7 se describe para cada mutación de BRCA2 las regiones del país en las cuales se ha reportado, evidenciándose que la región central presenta el mayor número de reportes. Adicionalmente se evidencia que gran parte de las mutaciones han sido reportadas exclusivamente para una región



Gráfica 7. Distribución geográfica de las variantes reportadas en Colombia en el gen BRCA2

Discusión

La actualización de los datos de estudios realizados en las distintas regiones de Colombia sobre los genes BRCA1 y BRCA2 unificados en nuestra base de datos, permitirá una visualización más amplia con respecto al espectro mutacional para los genes BRCA1 Y BRCA2 en pacientes colombianos con cáncer de mama y de esta forma determinar y describir las mutaciones más frecuentes con el fin de aportar información que permita a los profesionales de la salud intervenir de manera oportuna ante los pacientes diagnosticados con dichas mutaciones, de igual manera despertar interés por la investigación de estas mutaciones en nuestra región ya que en la búsqueda que se realizó hasta el momento no existen reportes con respecto a mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 en relación al cáncer de mama hereditario en el departamento de Nariño.

Por ser Colombia un país con múltiples variaciones étnicas a lo largo de todas las regiones es importante conocer las mutaciones que se presentan en sus diferentes regiones, hasta el momento la mayoría de estudios realizados se han registrado en la ciudad de Bogotá, en los cuales se ha descrito el riesgo que presentan los pacientes con la mutación en BRCA1 Y BRCA2 y por lo tanto es indispensable ampliar las investigaciones en otras regiones del país para garantizar un mayor abordaje de esta patología que es considerada un problema de salud pública.

El estudio de los genes BRCA1 y BRCA2 ha llevado a despertar gran interés por en el área de oncología, pues las pruebas genéticas para detectar dichas mutaciones ayudan a disminuir la incidencia y mortalidad en pacientes que presenten no solo un alto riesgo de cáncer de mama de origen hereditario si no también el riesgo de otros tipos de cáncer como son ovario, colon y en el caso de los hombres, próstata, como lo describen Calderón et al (2012) quienes muestran la utilidad de realizar el análisis genealógico por parte de un asesor genético.

En este trabajo se encontró mayor número de variantes en el gen BRCA2 (62) con respecto al gen BRCA1 (47); sin embargo, BRCA1 presenta mayor cantidad de mutaciones patogénicas (25/47) que BRCA2 (20/62) lo cual indica que a pesar de que el gen BRCA2 presenta mayor frecuencia de mutaciones no necesariamente esta alta tasa de mutación está asociada con una alta tasa de patogenicidad. Nuestros hallazgos son consistentes con lo reportado por O. Diez et al 2009 (32) quienes reportaron 38 mutaciones diferentes en 71

familias para BRCA1 y 38 mutaciones diferentes en 85 familias para BRCA2, lo cual indica que el 59% eran positivas para BRCA1 y 69% eran positivas para BRCA2.

En este trabajo el 22% de las variantes reportadas se consideran clínicamente de significado incierto, lo cual indica que para este porcentaje de pacientes no existe certeza acerca del papel de las mutaciones que portan respecto a la susceptibilidad del desarrollo de cáncer de mama. Datos consistentes con los reportados por Edenir Inêz Palmero 2018 (34) en su trabajo “El paisaje mutacional de la línea germinal de BRCA1 y BRCA2 en Brasil”, donde reporta que algunas mutaciones como variantes de incertidumbre o de significado incierto. Las variantes de significado incierto generan incertidumbre tanto para el manejo por parte del médico como al paciente.

En cuanto a la frecuencia de mutados, para los diferentes estudios analizados, se encontró que los trabajos donde con más altas frecuencias de pacientes mutados fueron aquellos en los cuales los estos fueron seleccionados por cumplir con los criterios para cáncer de mama hereditario (tabla 4). Estos resultados muestran la importancia de llevar a cabo en análisis de los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes con cáncer de mama hereditario y sus familias; adicionalmente demuestran la baja probabilidad de encontrar mutaciones germinales en estos genes en pacientes con cáncer de mama esporádico.

En nuestra revisión se analizaron 13 artículos los cuales reportan 109 variantes diferentes para los genes BRCA1 y BRCA2, cuando se hizo el análisis de cuantas de las variantes habían sido reportadas previamente en Colombia por otros autores encontramos que solo 38 variantes tenían reportes previos para el país, mientras que 98 variantes se reportaron por primera vez; este alto número de variantes “nuevas” para Colombia refleja la alta diversidad genética de la población colombiana y evidencia que el diagnóstico basado en la búsqueda de mutaciones específicas puede ser poco informativo.

En cuanto a la distribución geográfica de las mutaciones encontradas en los genes BRCA1 y BRCA2, se encontró que la mayoría de los reportes corresponden a la región central y se evidencia que gran parte de las mutaciones han sido reportadas exclusivamente para una región. Nuestros resultados son consistentes con lo reportado por O. Diez et al 2009 (32), quienes al estudiar las mutaciones reportadas en siete regiones de España encontraron algunas mutaciones específicas y frecuencias que difieren entre regiones.

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo, en el cual se evidencia una alta diversidad de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 para Colombia, se recomienda que el diagnóstico de cáncer de mama hereditario se lleve a cabo mediante secuenciación completa de estos genes y no mediante análisis basados en la búsqueda de mutaciones específicas.

Conclusiones

Para la población colombiana se han reportado en el gen BRCA1 47 variantes de secuencias diferentes, de las cuales 25 son Patogénicas, 8 de significado incierto y 14 Benignas.

Para la población colombiana se han reportado en el gen BRCA2 62 variantes diferentes de secuencia diferentes, de las cuales 20 son Patogénicas, 16 de significado incierto y 26 Benignas.

El 22% de las variantes reportadas en Colombia se consideran clínicamente de significado incierto, lo cual indica que aún no existe una certeza del papel de estas mutaciones respecto al desarrollo del cáncer de mama.

Se encontró un bajo número de mutaciones recurrentes, 2 mutaciones para el gen BRCA1 c.3331_3334delCAAG y c.5123C>A, y una para el gen BRCA2 c.2808_2811.

La mayoría de las mutaciones reportadas en los genes BRCA1 Y BRCA2 corresponden a individuos provenientes de la región central, puesto que es la región con el mayor número de estudios en estos genes

Se encontró una alta diversidad de mutaciones en los genes BRCA1 Y BRCA2 en Colombia con pocas mutaciones compartidas entre regiones y muchas mutaciones reportadas exclusivamente para una región.

Referencias bibliográficas

- (1). Millan S. Cáncer de mama hereditario: Identificación y elección de pacientes para estudio molecular de los genes BRCA, pag 2, Talplan–México DF, 2008.
- (2). Ospina M. Protocolo de vigilancia en salud pública, Cáncer de mama y cuello uterino, pag 6-7, Colombia, 2006
- (3). Gonzales L, Vargas F, Sandoval J, Cheney J, Gil W. Síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario: aplicación clínica, vol 67, Num 1. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, Colombia, 2016.
- (4). Torres D, Umaña A, Robledo JF, Caicedo JJ, Quintero E, Orozco A, et al. Estudio de factores genéticos para cáncer de mama en Colombia. Univ Med Bogotá (Colombia) 2009, 50:297–301.
- (5). World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. USA, 2018. Disponible desde: <https://www.who.int/gho/en/>
- (6). Bray F, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, 2018.
- (7). Hernández JE, Llacuachaqui M, Vazquez G, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from medellín, Colombia. Hered Cancer Clin Pract. 2014; 12(1):11. Published 2014 Apr 17. doi: 10.1186/1897-4287-12-11.
- (8). Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Primera edición. Bogotá. D.C. Instituto Nacional de Cancerología, 2015, v.1. p. 148
- (9). Narod S, Rodriguez A. Predisposicion genetica para el cancer de mama: BRCA1 y BRCA2, vol 53, Num 5, Pag 421-422, Mexico DF, 2011.
- (10). Londoño J, Marcia G, Vásquez J, Figueroa J, Madrid M, Lema R, et al. Hereditary Cancer in Clinical Practice. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Medellín, Colombia, 2014
- (11). Torres D, Rashid M, Gil F, Umana A, Ramelli G, Robledo JF, et al. High proportion of BRCA1/2 founder mutations in hispanic breast/ovarian cancer families from Colombia. Breast Cancer Res Treat 2007, 103:225–232.

- (12). Torrades S. *Ámbito Farmacéutico*. El origen genético del cáncer de mama. vol. 22 núm. 6. (108-112), 2013.
- (13). Karp G. *Biología celular y molecular, conceptos y experimentos*, quinta edición, capítulo 16, “cáncer”, pag 662-663, México D.F, 2009.
- (14). Dornelles C. *Conocimiento del cáncer de mama y cáncer de mama hereditario en el personal de enfermería de un hospital público, Porto Alegre- Brasil*, 2015
- (15). Vera L. *Las bases moleculares del cáncer*, Revista de la real academia de ciencias exactas físicas y naturales, vol 107, Num 12, Madrid, 2014.
- (16). Castro J, Carranza H. *Guías de prácticas clínica en enfermedades neoplásicas*, Instituto Nacional de Cancerología, segunda edición, pag 79, Bogotá D.C, 2001.
- (17). CancerQuest. *Genes del cáncer*. Emory Winship cancer Institute, 2017. Disponible desde:https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/genes-decancer?fbclid=IwAR3GkKAm0au6uZvWoe11yCpHVvJhYD_EQrxT_UuGxiXDuTUjoXtSxON6zHo.
- (18). López J, Restrepo M, Marín Y, Martínez C. *Análisis de la situación del cáncer en Colombia*. instituto nacional de cancerología, 2015.
- (19). Gonzales I, Honrubia V. *Cáncer de mama hereditario más allá de BRCA1/BCRA2*, Revista Genética y Genómica, vol 0, Num 00, 2018.
- (20). Kim S, Rimm D, Carter D, Khan A, Parisot N, Franco M, et al. *Molecular markers, and clinical variables in early conservatively managed breast cancer*. *The Breast Journal*. 9 (3):167–174, 2013.
- (21). Calderon Del Valle S, Gallon L. *Cáncer de mama asociado a mutaciones genéticas de los BRCA 1 y 2*. *Revista Ces Medicina* vol 26 no. 2. (185-195), 2012.
- (22). Cock A. *Multi-gene panel studyy in heredaty breast and ovarian cáncer in Colombia*, pag 5, Springer Science Business Media Dordrecht, 2017.
- (23). Torres D, Bermejo R, Briceño I, Gil F, Beltran A, Ariza V, Hamann, *prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations in Colombian Breast cáncer patients*, Colombia, 2017.

- (24). Tuazon A, Ramirez C, Bohorquez M, Prieto R, Castro J, Mateus G, et al. Identification of BRCA1 and BRCA2 founder mutations in populationislotos from Colombia, 2014.
- (25). Tuazon A, Vega A, et al. Transcontinental charactweization of the Hispanic BRCA1 3450del4 breast cáncer founder mutation, 2015.
- (26). Tuazon A, Bohorquez M, Ramirez C, Lott P, Estrada A, Criollo A, Echeverry M. One in four Hispanic women with early onset breast cáncer carry BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutations: Results from a population–based study in South America, 2016.
- (27). Belalcazar I, Gutierrez A, Dussan N, Santamaria M, Rincón D, Gómez M. Mutational Spectrum in breast cáncer associated BRCA1 and BRCA2 genes in Colombia, vol 48, Num 2, Colombia Médica, 2017.
- (28). Blanco J, Duran E, Fernandez C, Abisaad L, Mendoza J, Guevara D, et al. Revista Colombia de Obstetricia y Ginecología, Frecuencia de mutación y de variantes de secuencia para los genes BRCA1 y BRCA2 en una muestra de mujeres colombianas con sospecha de síndrome de cáncer de mama hereditario: serie de casos, Vol 66, Num 4, Colombia 2015.
- (29). Vargas E, Torres DM, De Deugd R, Gil F, Nova A, Viaña LF, et al. Low Prevalence of the Four Common Colombian Founder Mutations in BRCA1 and BRCA2 in Early-Onset and Familial Afro-Colombian Patients with Breast Cancer, 2018.
- (30). Marquez A, Usaquen L, Valdes P, Trindade C. Prevalencia de mutaciones BRCA1 y BRCA2 en el departamento Atlántico, Colombia, 2019.
- (31). Sanabria C, Muñoz G, Vargas C. Biomedica, Mutations in the BRCA1 gene (185delAG and 5382insC) are not present in any of the 30 breast cancer patients analyzed from eastern Vol 29, Num 1, Bogota, 2009.
- (32). Diez O, Gutierrez S, Balmaña J. Heterogeneous prevalence of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Spain according to the geographical area: implications for genetic testing, España, 2009.
- (33). Jara L, Morales S, Mayo T. Hormazabal P, Carrasco V, Godoy R. Mutations in BRCA1, BRCA2 and other breast and ovarian cancer susceptibility genes in Central and South American populations, 2017.

- (34). Dutil J, Golubeva A, Torres A, Zabala H, Matta J, Monteiro A. The spectrum of BRCA1 and BRCA2 alleles in Latin America and the Caribbean: a clinical perspective, 2015.
- (35). Palmero E, et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil, 2018.

Apéndices

Apéndice A. Listado de artículos revisados en Google Scholar

TITULO	EXCLUSION
Inhibidor de la polimerasa oral de poli (ADP-ribosa) olaparib en pacientes con mutaciones <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> y cáncer de mama avanzado: un ensayo de prueba de concepto.	SI
Reducción del riesgo de cáncer de mama contralateral y supervivencia después de la mastectomía profiláctica contralateral en portadores de mutación <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i>	SI
Las ganancias expectativa de vida de las estrategias de prevención del cáncer en mujeres con cáncer de mama y <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> mutaciones	SI
Mutaciones <i>TP53</i> en el cáncer de mama asociado con <i>mutaciones</i> de línea germinal <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i>	SI
El uso de pruebas genéticas y una mastectomía profiláctica y la ooforectomía en mujeres con cáncer de ovario o de mama de familias con un <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> mutación	SI
Experiencia clínica de mastectomía profiláctica seguida de reconstrucción mamaria inmediata en mujeres con riesgo hereditario de cáncer de mama (HB (O) C) o una mutación probada de línea germinal <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	SI
El riesgo de cáncer de mama o que no sea de ovario en individuos con <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> mutaciones	SI
El daño en el ADN que indica la quinasa ATM se reduce o se pierde aberrantemente en el cáncer de mama <i>BRCA1</i> / <i>BRCA2</i> deficiente y ER / PR / ERBB2 triple negativo.	SI
Las variantes comunes en 12p11, 12q24, 9p21, 9q31.2 y en <i>ZNF365</i> están asociadas con el riesgo de cáncer de mama para los portadores de la mutación de <i>BRCA1</i> y / o <i>BRCA2</i>	SI
Mutaciones en la línea germinal de <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> en familias coreanas de cáncer de mama y / o de ovario	SI
Grandes diferencias regionales en la frecuencia de distintas <i>mutaciones BRCA1</i> / <i>BRCA2</i> en 517 familias holandesas de cáncer de mama y / o de ovario	SI

Características de las familias de cáncer de mama y / o ovario pequeñas con mutaciones en la línea germinal en <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	SI
Desarrollo y prueba de una ayuda de decisión para la prevención del cáncer de mama en mujeres con mutación <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i>	SI
Factores reproductivos y riesgo de cáncer de mama entre los portadores de la mutación <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> : resultados de diez estudios	SI
Recomendaciones de manejo clínico para estrategias de vigilancia y reducción de riesgos para el cáncer de mama y ovario hereditario entre personas portadoras de una mutación <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> perjudicial	SI
“La separación social” entre las mujeres menores de 40 años de edad con diagnóstico de cáncer de mama y que lleva un <i>gen BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> mutación	SI
Origen parental de la mutación y el riesgo de cáncer de mama en un estudio prospectivo de mujeres con un <i>gen BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> mutación	SI
Veintitrés nuevas alteraciones en la secuencia de <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> en familias de cáncer de mama y / o de ovario en el sur de Alemania	SI
Evaluación de dos modelos diferentes para predecir las mutaciones de <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> en una cohorte de familias de cáncer de ovario y / o ovario hereditarias danesas	SI
Pruebas genéticas <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> en familias italianas de cáncer de mama y / o ovario: espectro de mutación y prevalencia y análisis de modelos de predicción de mutación	SI
De mama y de ovario percepción del riesgo de cáncer después de salpingo-ooforectomía profiláctica debe a una mutación heredada en el <i>gen BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> genes	SI
El análisis de mutación de los genes <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> da como resultado la identificación de mutaciones nuevas y recurrentes en 6/16 familias flamencas con cáncer de mama y / o ovario, pero no en 12 pacientes esporádicos con enfermedad de inicio temprano	SI
Diversas mutaciones de reversión de <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> en el ADN libre de células circulantes de cáncer de mama u ovario resistente a la terapia	SI

Modelos para predecir las mutaciones de <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> en pacientes con cáncer de mama y / o ovario familiar de los chinos Han.	SI
Mutaciones <i>BRCA1</i> en mujeres con cáncer de mama familiar o de aparición temprana y mutaciones <i>BRCA2</i> en cáncer familiar en Estonia	SI
Fumar y riesgo de cáncer de mama en portadores de mutaciones en <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> menores de 50 años	SI
Diez nuevas mutaciones <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> en familias con cáncer de mama y / o ovario del norte de Alemania	SI
No hay mutaciones en la línea germinal en el gen <i>EP300</i> de la histona acetiltransferasa en familias negativas a <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> con cáncer de mama y cáncer gástrico, pancreático o colorrectal	SI
Manejo del riesgo de cáncer de mama y ovario en una cohorte francesa de 158 mujeres portadoras de una mutación de línea germinal <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> : elección del paciente y resultado	SI
Detección de mutaciones comunes en los genes <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> : interés en las pruebas genéticas de familias tunecinas con cáncer de mama y / o de ovario	SI
Proyección de 1.331 mama danés y / o cáncer de ovario familias identificó 40 nuevos genes <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> mutaciones	SI
Resumen OT2-05-04: El ensayo Talazoparib Beyond BRCA (TBB): un ensayo clínico en fase II de talazoparib (BMN 673) en pacientes de tipo salvaje <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> con (i) cáncer de mama avanzado triple negativo (TNBC) y homólogo deficiencia de recombinación (HRD) según lo evaluado por un gran número de pruebas de HRD de genética, y (ii) cáncer de mama HER2 negativo avanzado con una línea germinal o mutación somática en genes de la ruta de recombinación homóloga (HR)	SI
Mutaciones de <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> en familias belgas con antecedentes de cáncer de mama y / o de ovario	SI
Hormonas tiroideas y vitamina D en pacientes con cáncer de mama con mutaciones en los genes <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i>	SI

Mensajes clave para comunicar información sobre BRCA1 y BRCA2 a mujeres con cáncer de mama o de ovario: consenso entre profesionales de la salud y usuarios de servicios	SI
BRCA1 and BRCA2 Genetic Testing in Breast and/or Ovarian Cancer Families in Iran	SI
2–25 Risk Reduction of Contralateral Breast Cancer and Survival After Contralateral Prophylactic Mastectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers	SI
Variaciones Patogénicas De Los Genes Brca1 Y Brca2 En Pacientes De Cáncer De Mama Y Ovarianos Que Viven En La Región De Turquía De Trakya	SI
Paisaje de BRCA1 y BRCA2 de la línea germinal, somática, y las alteraciones de reversión detectables mediante pruebas de ADN libre de células en los pacientes con cáncer de mama metastásico, ovárico, pancreático, o cáncer de próstata	SI
Resultados de supervivencia en portadores de mutación BRCA1 o BRCA2y la influencia del subtipo de cáncer de mama triple negativo	SI
Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer	SI
Validación clínica de un ensayo basado en NGS para la detección de variantes de BRCA1 y BRCA2 en pacientes chinos con cáncer de mama o cáncer de ovario	SI
Mutaciones De Línea Alemana Brca1 Y Brca2 En Pacientes De Cáncer De Mamas Familiares Y / Ovarianas De Algerian	SI
Factores que influyen en el seguimiento clínico de las personas con antecedentes personales de cáncer de mama y / o de ovario y pruebas de BRCA1 y BRCA2 no informativas anteriores	SI
Implicaciones psicológicas y conductuales de la detección de los genes de predisposición BRCA1 y BRCA2 de cáncer de mama u ovario	SI

BRCA1 y BRCA2 espectro mutacional en pacientes seleccionados con cáncer de mama y / o ovario. Influencia de los criterios de selección en la tasa de detección de mutaciones.	SI
Prevalencia de mutaciones específicas de la línea germinal en BRCA1 y BRCA2 en mujeres afectadas con cáncer de mama u ovario de la población judía de Ashkenazi	SI
Pronóstico de probabilidad de portación de mutaciones BRCA1 y BRCA2 en mujeres con antecedentes familiares comprometidos de cáncer de mama y / o de ovario	SI
Salpingooforectomía bilateral profiláctica para mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2 o un historial familiar fuerte de cáncer de mama y / o de ovario	SI
Riesgos promedio del cáncer de mama y ovario asociado con mutaciones BRCA1 o BRCA2 detectadas en series de casos no seleccionados para antecedentes familiares: un análisis combinado de 22 estudios	SI
Patología del cáncer de mama familiar: diferencias entre los cánceres de mama en portadores de mutaciones BRCA1 o BRCA2 y casos esporádicos	SI
Estudio prospectivo de la incidencia del cáncer de mama en mujeres con una mutación BRCA1 o BRCA2 bajo vigilancia con y sin imágenes de resonancia magnética.	SI
Características inmunohistoquímicas definidas por micromatrices de tejido de cáncer de mama hereditario no atribuible a los genes BRCA1 o BRCA2 mutaciones	SI
Actitudes, conocimientos y percepciones de riesgo de mujeres con cáncer de mama y / o cáncer de ovario considerando pruebas de BRCA1 y BRCA2	SI
BRCA2 en familias estadounidenses con cuatro o más casos de cáncer de mama u ovario: mutaciones recurrentes y novedosas, expresión variable, penetrancia y la posibilidad de familias cuyo cáncer no es atribuible a BRCA1 o BRCA2	SI
Análisis molecular de los genes BRCA1 y BRCA2 en 32 familias españolas con cáncer de mama y / o ovario	SI

El análisis exhaustivo de 989 pacientes con cáncer de mama u ovario proporciona los perfiles de mutación BRCA1 y BRCA2 y las frecuencias para la población alemana	SI
Estudio Fase I/ Ib De Olaparib Y Carboplatino En BRCA1 O BRCA2 Cáncer De Mama O De Ovario Asociado A Mutaciones Con Análisis De Biomarcadores	SI
Detección de las mutaciones BRCA1 , BRCA2 , CHEK2, PALB2 , BRIP1 , RAD50 y CDH1 en individuos con cáncer de ovario y / o ovario con mutación negativa con fundador BRCA1 / 2-finlandés de alto riesgo	SI
Análisis de las mutaciones de BRCA1 y BRCA2 en familias húngaras con cáncer de mama o de mama y ovario.	SI
Cáncer que predisponía la mutación de sentido y las proteínas que truncaban las mutaciones BARD1 en familias con cáncer de mama que no son BRCA1 o BRCA2	SI
Actitudes, conocimientos, percepciones de riesgo y toma de decisiones entre las mujeres con cáncer de mama y / o de ovario que consideran la prueba de BRCA1 y BRCA2 y sus cónyuges	SI
Mutaciones de BRCA1 y BRCA2 en mujeres con cáncer de mama / ovario de origen familiar o de aparición temprana en la República Checa	SI
Espectro y caracterización de las mutaciones perjudiciales de BRCA1 y BRCA2 en pacientes checos de alto riesgo con cáncer de mama y / o de ovario	SI
Mutaciones de BRCA1 del fundador y dos mutaciones de BRCA2 de la línea germinal novedosas en familias de cáncer de mama y / o de ovario del noreste de Polonia	SI
Cáncer infantil en familias con y sin mutaciones de BRCA1 o BRCA2 en una clínica de cáncer de mama de alto riesgo	SI
Los resultados a largo plazo de cáncer de mama en mujeres de 30 años o menos, en base a los antecedentes familiares, la patología y BRCA1 BRCA2 / TP53 estado	SI

Mutaciones de BRCA1 y BRCA2 en familias danesas con cáncer de mama y / o ovario hereditario	SI
Los linfocitos de los portadores de la mutación de la línea germinal BRCA1 y BRCA2 , con o sin cáncer de mama, no son anormalmente sensibles al efecto dañino para los cromosomas de la deficiencia moderada de folato	SI
Factores de riesgo para detectar mutaciones de la línea germinal BRCA1 y BRCA2 en mujeres judías asquenazíes con cáncer de mama u ovario	SI
Proporción significativa de mama y / o cáncer de ovario familias de ascendencia franco-canadiense puerto 1 de 5 BRCA1 y BRCA2mutaciones	SI
Captación de salpingooforectomía para reducir el riesgo en mujeres portadoras de una mutación BRCA1 o BRCA2 : evidencia de una menor captación en mujeres afectadas por cáncer de mama y mujeres mayores	SI
Mutaciones de BRCA1 , BRCA2 y PALB2 y CHEK2c.1100delC en diferentes grupos étnicos sudafricanos con diagnóstico de cáncer de mama premenopáusico y / o triple negativo	SI
El polimorfismo Leu33Pro en el gen ITGB3 no modifica los riesgos de cáncer de mama u ovario asociados con BRCA1 / 2 : resultados de un estudio multicéntrico entre 15,542 portadores de mutación BRCA1 y BRCA2	SI
Nuevas mutaciones en la línea germinal de BRCA1 y BRCA2 y evaluación del espectro y prevalencia de mutaciones en familias italianas de cáncer de mama y / o ovario	SI
Mutaciones del fundador de Ashkenazi BRCA1 / BRCA2 en familias de cáncer de ovario y / o ovario hereditarias de Eslovaquia	SI
Más allá de las familias de cáncer de mama y / o de ovario de tipo salvaje BRCA1 y BRCA2 : mutaciones de la línea germinal en TP53 y PTEN	SI
Nuevas mutaciones de la línea germinal BRCA1 y BRCA2 en mujeres turcas con cáncer de mama y / o de ovario y sus familiares	SI
Análisis de mutación de PALB2 en BRCA1 y BRCA2: familias con cáncer de mama y / o ovario negativos en el este de Ontario, Canadá	SI

Resumen S2-05: eficacia y tolerabilidad de veliparib (V; ABT-888) en combinación con carboplatino (C) y paclitaxel (P) frente a placebo (Plc) + C / P en pacientes (pts) con mutaciones BRCA1 o BRCA2 y metastásico cáncer de mama: un estudio aleatorizado de fase 2	SI
Gestión de cáncer de mama de inicio temprano y BRCA1 o BRCA2 estado	SI
Veintitrés nuevas alteraciones de secuencia BRCA1 y BRCA2 en familias de cáncer de mama y / o ovario en el este de España	SI
Caracterización de las variantes de BRCA1 y BRCA2 encontradas en una cohorte noruega de cáncer de mama u ovario	SI
Un estudio prospectivo de la incidencia del cáncer de mama y la distribución por etapas en mujeres con una mutación BRCA1 o BRCA2 bajo vigilancia con y sin imágenes de resonancia magnética	SI
Resumen P4-22-02: Evaluación de veliparib (V) y temozolomida (TMZ) en un estudio aleatorizado de fase 2 de la eficacia y tolerabilidad de V + TMZ o carboplatino (C) y paclitaxel (P) versus placebo (Plc) + C / P en pacientes (pts) con mutaciones BRCA1 o BRCA2 y cáncer de mama metastásico	SI
Identificación de las mutaciones brca1 y brca2 en un número de pacientes iranes con cáncer de mama de incidencia o historia familiar de riesgo de cáncer de mama	SI
0-25. La incidencia de mutaciones de BRCA1 y BRCA2 en mujeres con cáncer de mama bilateral o de inicio temprano (menores de 35 años)	SI
Detección de mutaciones de la línea germinal BRCA1 y BRCA2 en 600 familias italianas con cáncer de mama y / o de ovario: prevalencia de mutación según el fenotipo	SI
Riesgo de recurrencia de Ipsilateral (IBTR) y cáncer de mama contralateral metacrónico (CBC) después de la terapia de conservación de la mama (TBC) en mujeres con mutaciones de línea germinal BRCA1 o BRCA2.	SI
Riesgo de cáncer de mama después de una ooforectomía profiláctica bilateral en portadores de mutación BRCA1	SI
Los niveles de ARNm de BRCA1 y BRCA2 están coordinadamente elevados en las células de cáncer de mama humano en respuesta al estrógeno.	SI

Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer	SI
La implicación pronóstica del fenotipo basal (ciclina Ehigh / p27low / p53 + / glomeruloid-microvascular-proliferación) del cáncer de mama relacionado con BRCA1	SI
Predictores de mastectomía profiláctica contralateral en mujeres con una mutación BRCA1 o BRCA2 : el Grupo de estudio clínico sobre el cáncer de mama hereditario	SI
Las variantes comunes en los cromosomas 2q35 y 16q12 confieren susceptibilidad al cáncer de seno con receptor de estrógeno positivo	SI
Mutaciones BRCA1 en mujeres que acuden a clínicas que evalúan el riesgo de cáncer de mama	SI
El riesgo de cáncer de ovario después del cáncer de mama en portadores de BRCA1 y BRCA2	SI
Respuesta a la terapia neoadyuvante con cisplatino en pacientes con cáncer de mama positivo a BRCA1	SI
Estimaciones de la frecuencia de genes de BRCA1 y su contribución a la incidencia de cáncer de mama y ovario.	SI
Cáncer de mama triple negativo : opciones terapéuticas	SI
Baja proporción de mutaciones BRCA1 y BRCA2 en familias finlandesas de cáncer de mama: evidencia de genes de susceptibilidad adicionales	SI
PALB2 conecta funcionalmente las proteínas de susceptibilidad al cáncer de mama BRCA1 y BRCA2	SI
Análisis de los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes españoles con cáncer de mama / ovario: una alta proporción de mutaciones únicas en España y evidencia de efectos fundadores	SI
Mastectomía contralateral y supervivencia después del cáncer de mama en portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2: análisis retrospectivo	SI
Clasificación molecular del cáncer de mama familiar no BRCA1 / BRCA2	SI
Supervivencia en el cáncer de mama hereditario asociado con mutaciones de	SI

la línea germinal de BRCA2	
Penetrancia del cáncer de mama , el cáncer de ovario y el cáncer de mama contralateral en las familias BRCA1 y BRCA2 : alta incidencia de cáncer en la edad avanzada	SI
Un estudio de asociación de genoma completo identifica nuevos loci de susceptibilidad al cáncer de mama	SI
Resultado de la cirugía preventiva y el cribado del cáncer de mama y ovario en portadores de mutación BRCA	SI
PgmNr 2670: Prevalencia de los genes BRCA1 y BRCA2 mutaciones comunes entre los pacientes con Argelia de mama y / o ovario cáncer	SI
Manejo del riesgo de cáncer de mama en mujeres con cáncer de ovario y mutaciones BRCA1 o BRCA2 perjudiciales	SI
Las variaciones genéticas en el BRCA1 y BRCA2 genes en pacientes con mama y / o ovario cáncer en un hospital español: T077: Varios	SI
Prevalencia, espectros y el efecto fundador de BRCA1 y BRCA2 mutaciones germinales en Pakistán de mama y / o ovario cáncer familias	SI
Análisis de mutación directa de BRCA1 y BRCA2 en alto riesgo de mama y / o ovario cáncer pacientes	SI
El embarazo y el cáncer de mama de riesgo en mujeres con BRCA1 o BRCA2 mutaciones	SI
Mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes danesas diagnosticadas a temprana edad con cáncer de mama multicéntrico o bilateral	SI