



Población y Salud en Mesoamérica

E-ISSN: 1659-0201

revista@ccp.ucr.ac.cr

Universidad de Costa Rica

Costa Rica

Benavides-Cerquera, Jennyfer Dahianna; Bohórquez-Lozano, Mabel Elena; Prada-Quiroga, Carlos Fernando; Carvajal-Carmona, Luis; Echeverry de Polanco, María Magdalena

Frecuencia de las mutaciones en los genes BRCA en mujeres con agregación familiar de cáncer de glándula mamaria/ovario

Población y Salud en Mesoamérica, vol. 14, núm. 1, julio-diciembre, 2016, pp. 1-24

Universidad de Costa Rica

San José, Costa Rica

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=44646470002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

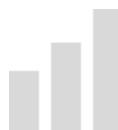
Población y Salud en Mesoamérica



PSM

Frecuencia de las mutaciones en los genes *BRCA* en mujeres con agregación familiar de cáncer de glándula mamaria/ovario

Jennyfer Dahianna Benavides-Cerquera
Mabel Elena Bohórquez-Lozano
Carlos Fernando Prada-Quiroga
Luis Carvajal-Carmona
María Magdalena Echeverry de Polanco



Revista electrónica semestral
Visite [aquí](http://ccp.ucr.ac.cr/revista/) el sitio web de la revista
Centro Centroamericano de Población
Universidad de Costa Rica



Frecuencia de las mutaciones en los genes *BRCA* en mujeres con agregación familiar de cáncer de glándula mamaria/ovario

Frequency of mutations in the *BRCA* genes in women with a familial aggregation of mammary gland/ovarian cancer

Jennyfer Dahianna Benavides-Cerquera¹, Mabel Elena Bohórquez-Lozano²,
Carlos Fernando Prada-Quiroga³, Luis Carvajal-Carmona⁴,
María Magdalena Echeverry de Polanco⁵

- **RESUMEN: Objetivo:** Reunir evidencias de la variación en la frecuencia de las mutaciones de BRCA1 y BRCA2 y la historia familiar en pacientes con cáncer de glándula mamaria (CGM) y cáncer de ovario (CO) de diferentes orígenes geográficos. **Método:** En este trabajo se realizó una revisión sistemática, siguiendo los parámetros del protocolo PRISMA, para estimar la prevalencia de mutaciones en los genes BRCA 1/2 en pacientes con CGM y CO, la incidencia de la historia familiar y la prevalencia observada en casos esporádicos en este tipo de cáncer. **Resultados:** Se observa una heterogeneidad en la frecuencia de las mutaciones de estos genes en los estudios de historia familiar, con una variación entre 0.0 y 0.48 en pacientes y familiares con CGM y CO similares a los previamente reportados. **Discusión:** Este amplio rango de la frecuencia se debe al origen de la población estudiada, el número de individuos analizados y la metodología de genotipificación utilizada. La revisión revela que el CGM y CO familiar es dos veces más frecuente, en comparación con los casos de esta misma patología con origen esporádico. **Conclusiones:** Este tipo de estudios moleculares les permite a las personas que presentan historia familiar con CGM y CO realizarse análisis precoces y chequeos para prevenir en un futuro el desarrollo de alguna de estas neoplasias.
- **Palabras Clave:** neoplasias de la mama, neoplasias ováricas, gen BRCA1, gen BRCA2, mutación, herencia.
- **ABSTRACT: Objective:** Collect evidence about the frequency variation of BRCA1 and BRCA2 mutations and family history in patients with mammary gland cancer (MGC) and ovarian cancer (OC) from different geographical backgrounds. **Method:** This paper presents a systematic review using the PRISMA protocol parameters to estimate the prevalence of mutations in BRCA 1/2 genes in patients with MGC and OC, the incidence of family history and the observed prevalence in sporadic cases with this type of cancer. **Results:** Heterogeneity is observed in the frequency of mutations of these genes in studies of family history ranging between 0.0 and 0.48 in patients and families with MGC and OC similar to those previously reported. **Discussion:** This wide range of frequency is due to the origin of the

¹ Universidad del Tolima. Grupo de Citogenética, Filogenia y Evolución de Poblaciones. COLOMBIA. jdahiannabenavides@ut.edu.co

² Universidad del Tolima. Grupo de Citogenética, Filogenia y Evolución de Poblaciones. COLOMBIA. meboloza@gmail.com

³ Universidad del Tolima. Grupo de Citogenética, Filogenia y Evolución de Poblaciones. COLOMBIA. cfpradaq@ut.edu.co. Autor de correspondencia

⁴ Universidad del Tolima. Grupo de Citogenética, Filogenia y Evolución de Poblaciones. COLOMBIA. University of California. School of Medicine. Genome Center and Department of Biochemistry and Molecular Medicine. ESTADOS UNIDOS. lgcarvajal@ucdavis.edu

⁵ Universidad del Tolima. Grupo de Citogenética, Filogenia y Evolución de Poblaciones. COLOMBIA. echeverrydepolanco@hotmail.com

studied population, the number of individuals analyzed and genotyping methodology used. The review reveals that the family MGC and OC is twice as common compared with cases of the same disease of a sporadic origin. **Conclusions:** This type of molecular studies allows other people who have family history of MGC and OC to perform early analysis and tests to prevent the future development of this neoplasia.

— **Keywords:** breast neoplasms, ovarian neoplasms, BRCA1 gene, BRCA2 gene, mutation, heredity.

Recibido: 28 mar, 2016 | Corregido: 03 may, 2016 | Aprobado: 03 jun, 2016



1. Introducción

El cáncer de glándula mamaria (CGM)

se considera un problema de salud pública en el mundo y constituye la primera causa de morbilidad por cáncer y la segunda de mortalidad en mujeres, ya que representa el 23% del total de casos y el 14% de muertes por cáncer. (Sanabria, Muñoz y Vargas, 2009, p. 62)

En Colombia este síndrome presenta una tasa de incidencia del 11,9% y una mortalidad del 6,4% (Cancer & Organization, 2014). La gran mayoría de casos de CGM se correlacionan con mutaciones esporádicas (Privat et al., 2009) y sólo un 10% con mutaciones de origen germinal, principalmente en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, los cuales explican el 90 % y el 50 % de los casos familiares de CGM y CO, respectivamente (Ashton-Prolla & Vargas, 2014; Cao, Wang, & Li, 2013; Dillenburg et al., 2012; Narod & Rodríguez, 2011). Las mujeres que heredan mutaciones en alguno de los genes BRCA (principalmente que alteren la proteína o la expresión del gen) tienen mayor riesgo de desarrollar CGM y CO (Cao et al., 2013). La frecuencia de “las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* varía de acuerdo con el país y el grupo étnico, entre los diferentes grupos, la frecuencia más alta se encuentra en los individuos con ancestros judíos asquenazí (1 en 50)” (Narod & Rodríguez, 2011, p. 421). Algunos estudios genéticos han determinado que en la población asiática la prevalencia

es 6 a 7 veces menor, en comparación con la población occidental (Privat et al., 2009). Otros estudios ponen de relieve que las mujeres latinas y afroamericanas tienen un mal pronóstico en comparación con otros grupos. (Gómez, 2015, p. 2)

En estos casos, las altas tasas de frecuencia se han asociado a la presencia de mutaciones fundadoras heredadas de un ancestro común (Ashton-Prolla & Vargas, 2014; Caleca et al., 2014; Kwong et al., 2012), las cuales, por efecto de la deriva, han alcanzado una alta frecuencia, contribuyendo así a la diferenciación geográfica de la población. En este análisis es importante destacar la variabilidad en las frecuencias reportadas en los estudios realizados en poblaciones de orígenes étnicos diferentes.

El objetivo de esta revisión sistemática fue reunir evidencias de la variación en la frecuencia de las mutaciones de *BRCA1* y *2*, la historia familiar y las mutaciones fundadoras en pacientes con CGM y CO de diferentes orígenes geográficos. Se seleccionaron tres tipos de estudios centrados en: a) la frecuencia de las mutaciones detectadas en *BRCA1* y *2* en pacientes con CGM y CO; b) la incidencia que tiene la historia familiar en pacientes con cáncer de mama y ovario.



2. Métodos y datos

2.1. Estrategia de búsqueda

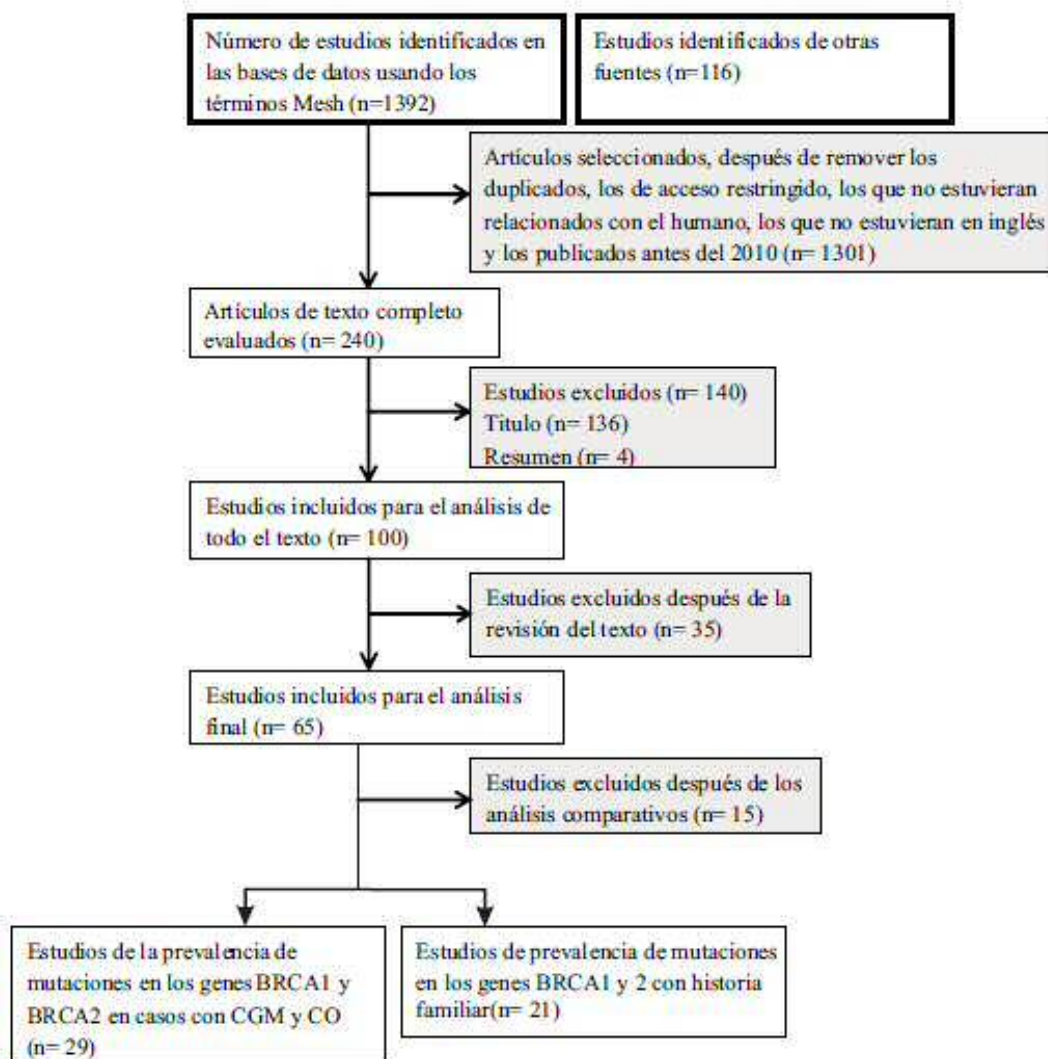
Esta revisión sistemática fue realizada siguiendo los parámetros del protocolo PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>). Se utilizaron dos bases de datos, MEDLINE (vía PubMed) y SCOPUS (vía ScienceDirect), en las cuales se realizó la búsqueda con los términos *breast cancer*, *BRCA1* y *hereditary* combinados con el operador booleano AND. Las listas de referencia de cada una de las publicaciones seleccionadas fueron revisadas cuidadosamente para identificar registros adicionales. Se realizó la búsqueda de artículos latinoamericanos en la base de datos Scielo; además, se llevó a cabo una búsqueda en el software Tree of Science – ToS, el cual combina artículos clásicos (root), estructurales (trunk) y recientes (leaves) relacionados con los términos de búsqueda, permitiendo identificar artículos importantes derivados de los términos Mesh empleados (www.mytreeofscience.com). Las estrategias de búsqueda y los resultados para cada base de datos se encuentran en la figura 1.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión delimitan artículos sobre los genes *BRAC1* y *BRAC2* relacionados con pedigríes de familias con CGM y CO y publicados entre los años 2005 al 2015 en los idiomas inglés y español. Se excluyeron: (i) estudios basados en otros tipos de cáncer, (ii) estudios basados en otros genes diferentes a *BRCA*, (iii) y estudios clínicos. Dos autores de este trabajo (J.D.B.C y M.E.B.L), de manera independiente, examinaron los títulos y resúmenes de importancia organizando todos los artículos relevantes que cumplieran con los criterios de inclusión. Seguidamente, se revisaron los textos completos de cada artículo. En algunos casos se llegó a un consenso para aclarar y dar solución a los problemas de discrepancia. De los artículos seleccionados, se encontraron artículos de estudios de cohortes, de diagnóstico, de casos y controles, de revisión y estudios cualitativos. La localización geográfica de la extracción de los datos, los participantes del estudio, el diseño del estudio, las medidas de salida y resultados, y el acorde al acrónimo PICO, se encuentran resumidos en la tabla 1.

Figura 1

Diagrama de flujo de estudios incluidos en la revisión sistemática



2.3. Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad metodológica de los artículos de estudios de cohortes, de casos y controles, de revisión y de estudios transversales fueron evaluados basados en la valoración de Critical Appraisal Skills Programme (CASP) (Parkes et al., 2001). En los criterios de inclusión para la revisión se estableció una puntuación mínima de 8 sobre 12. El puntaje para cada estudio fue determinado por dos autores (J.D.B.C y M.E.B.L).

Muchos de los estudios incluidos presentaron alta calidad metodológica y un bajo riesgo de sesgo de acuerdo con la valoración CASP. Los estudios de cohortes, los cuales representan el 85,7% de los artículos incluidos, presentaron una puntuación mayor a 10 de los 12 puntos posibles. Todos los estudios observacionales estuvieron entre 8 y 12 puntos (figura 1). Esto sugiere que la evidencia científica en la incidencia

de mutaciones en *BRCA1/2* en pacientes con historia familiar de CGM y CO está basada en estudios de alta calidad.

3. Resultados

Para el análisis comparativo, se seleccionó un total de veintiún artículos de nueve países diferentes, entre ellos, Estados Unidos, país con mayor número de artículos citados (5), al igual que Brasil (5), seguido de Colombia (4) y México (2); los otros países tienen un artículo (1) (tabla 2). Dentro de los dos tipos de estudios identificados para la revisión, se encuentran los de frecuencia en mutaciones de *BRCA1* y *2* en pacientes con cáncer de CGM y CO con seis artículos, y los que incluyen historia familiar con quince artículos. El diseño de cada uno de los veintiún artículos comprende estudios de cohorte (85,7%), de revisión (4,7%), transversal (4,7%) y de caso – control (4,7%).

Tabla 1

Estrategias de búsqueda y los resultados para cada base de datos según los criterios de inclusión acorde al acrónimo PICO

Indicadores	Resultados acorde a PICO
Diseño	Estudio observacional
Población	Participantes (mujeres)
Intervención	Análisis de pedigrís en familias que presentan mutaciones en <i>BRCA1/2</i> , en casos con cáncer de glándula mamaria y/u ovario
Comparación	Entre artículos
Medidas de los resultados	Estudios epidemiológicos
	Frecuencia de mutaciones en <i>BRCA1/2</i> en pacientes con cáncer de glándula mamaria y/u ovario
	Frecuencia de mutaciones en <i>BRCA1/2</i> en familias con cáncer de glándula mamaria y/u ovario

Los artículos escogidos pertenecen a veintiún revistas, de las cuales la de mayor impacto es la revista *JAMA*, con un factor de impacto de 35,286 y la de menor impacto, la *Sao Paulo Medical Journal*, con 0,24. Solamente dos revistas no registran factor de impacto en la base de datos. De los veintiún artículos escogidos, cinco fueron publicados en la revista *Breast cancer research and treatment*, dos en *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* y el resto en cada una de las revistas citadas, como se muestra en la tabla 2.

En esta revisión, fueron seleccionados veintiún artículos relacionados con mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* en pacientes con CGM y CO con agregación familiar. Se

evidenció una frecuencia de mutaciones en los genes *BRCA1* y *2* que varía entre 0.0 y 0.48 en pacientes y familiares con CGM y CO (tabla 3, página 18). La mayoría de estas investigaciones se centraron en poblaciones latinoamericanas y la edad promedio de los pacientes en los estudios seleccionados oscila entre los 30 y los 50 años. Todos los artículos analizados coinciden en que la frecuencia de mutaciones en los genes *BRCA 1* y *BRCA 2* depende de la población estudiada, los criterios de selección de las pacientes, el número de individuos analizados y los métodos de análisis moleculares empleados (tabla 3, página 18).

Tabla 2

El factor de impacto y número de artículos que se encuentran en cada una de las revistas seleccionadas

Revista	Factor de Impacto*	Nº de Artículos
<i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i>	1,542	2
<i>Biological Research</i>	1,48	1
<i>Biomedica</i>	0,549	1
<i>BMC medical genetics</i>	2,083	1
<i>Braz J Med Biol Res</i>	NR	1
<i>Breast cancer research and treatment</i>	3,94	5
<i>Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention</i>	4,125	1
<i>Cancer Genetics</i>	2,975	1
<i>Clinical Genetics</i>	3,931	1
<i>Gynecologic oncology</i>	3,774	1
<i>Hereditary cancer in clinical practice</i>	1,472	1
<i>Human Genetics</i>	4,824	1
<i>JAMA-Journal of the American medical Association</i>	35,286	1
<i>Journal of Breast Cancer</i>	1,576	1
<i>Sao Paulo Medical Journal</i>	0,24	1
<i>Springerplus</i>	NR	1
Total		21

*Tomada de la base de datos 2014 Journal Citation Reports, Science Edition.

<http://lib.iut.ac.ir/sites/lib.iut.ac.ir/files/u103/IF%202014.pdf>

NR: No registra Factor de Impacto

4. Discusión

De acuerdo con algunos investigadores, “el cáncer es una enfermedad multifactorial de base genética y para el CGM se han identificado una serie de alteraciones genéticas en genes de baja y alta penetrancia” (Sanabria et al, 2009, p. 62). Aunque la etiología del CGM es desconocida, se le han atribuido a esta neoplasia factores de riesgo hormonal, reproductivo y hereditario (Brankovic-Magic, Dobricic & Krivokuca, 2012; Kuusisto, Bebel, Vihinen, Schleutker & Sallinen, 2011). Pese a que la mayoría

de las mutaciones asociadas a los casos son esporádicas, “los avances de la genética han demostrado la relación con una base hereditaria, para un subgrupo de formas de cáncer” (Narod y Rodríguez, 2011, p. 420). Aproximadamente del 5 al 10 % del CGM y CO presenta una historia familiar de herencia autosómica, dominante que incluye los genes *BRCA 1* y *BRCA 2* de alta penetrancia, caracterizada por la aparición del cáncer de generación en generación y la presencia de la mutación heredada en el 50% de los individuos susceptibles (Kuchenbaecker et al., 2015; Schlebusch et al., 2010; Torres et al., 2007). Con base en estudios poblacionales, “la enfermedad se manifiesta en edades tempranas, de forma bilateral en el CGM y asociada simultáneamente a CO” (Sanabria et al. 2009, p. 67). Investigaciones similares han determinado que los antecedentes familiares de CGM aumentan el riesgo, especialmente si la familiar es diagnosticada en etapa premenopáusica (Lynch & Lynch, 1996; Lynch, Snyder & Casey, 2013). Por ello, estos dos genes han sido el foco de múltiples estudios de tipo poblacional y epidemiológico alrededor del mundo.

Adicionalmente, entre un 30% y 40% de los tumores malignos esporádicos están asociados con la pérdida de expresión del gen *BRCA1* (Han et al., 2013; O'Donovan & Livingston, 2010; Ou et al., 2013). El riesgo de desarrollar CGM en individuos portadores de alguna mutación en *BRCA* es del 45% al 80%; para el cáncer de ovario es del 45% al 60% (Mahfoudh et al., 2012; Narod & Rodríguez, 2011; O'Donovan & Livingston, 2010; Paul & Paul, 2014). Algunos estudios de familias con antecedentes de inicio de CGM a edad temprana sugieren que las mutaciones en el gen *BRCA1* son responsables de aproximadamente el 50% de los casos de este tipo de cáncer, del 90 % de los casos de CO y hasta de un 95% de riesgo global para ambos tumores (Lynch et al., 2013; Seong et al., 2014). Los casos con mutaciones en dichos genes con un cáncer primario de mama tienen un riesgo de 64% de desarrollar una enfermedad colateral y un riesgo de 44% de desarrollar un cáncer de ovario a los 70 años (Saam et al., 2015; Silva et al., 2014). Además, “la frecuencia de las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* varía de acuerdo con el país y el grupo étnico” (Narod & Rodríguez, 2011, p. 421).

Esta revisión permitió evidenciar una frecuencia de mutaciones en los genes *BRCA 1* y *2* entre 0.0 y 0.48 en pacientes y familiares con CGM y CO con una frecuencia promedio de 0.19 (tabla 3, página 18). Otros estudios reportan una frecuencia de 0.30 para las mutaciones *BRCA 1* y *2* en mujeres con cáncer de mama, seleccionadas por tener antecedentes familiares (Hamann et al., 2002; Toh et al., 2008; Torres et al., 2007). En Grecia, el estudio de Stavropoulou y colaboradores en 106 familias y 592 casos de CO determinó para las mutaciones del gen *BRCA1* una frecuencia de 0.41 (Stavropoulou et al., 2013). De igual forma, Metcalfe y colaboradores demostraron el peso de la historia familiar en el riesgo de padecer CGM y CO en una población de 3011 mujeres con mutaciones deletéreas en *BRCA1* y *BRCA2* (Metcalfe et al., 2010).

A partir de estos estudios se puede concluir que para los portadores de las mutaciones en estos dos genes, el riesgo de desarrollar CGM a los 50 años o antes se asoció con el número de parientes de primer grado con una historia familiar de cáncer. Este trabajo también evidencia que los portadores de alguna mutación deletérea en *BRCA1* tienen un riesgo entre el 56% y el 72% de desarrollar CGM,

dependiendo del número de familiares de primer grado diagnosticados con dicha enfermedad. El riesgo de CO varía del 40% al 67%, dependiendo del número de casos de este síndrome diagnosticados en la familia. Otros estudios de cohorte apoyan la hipótesis de que la historia familiar influye en el riesgo de desarrollar CGM y CO en mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* (Berzina et al., 2013; Yu et al., 2014). Uno de los estudios realizados por Lynch y colaboradores en familias con historia de cáncer de mama y ovario reporta una edad promedio al momento del diagnóstico de 52.4 años para el CO, en comparación con la edad promedio de 59 años en la población general, y una edad de inicio del CGM generalmente antes de los cuarenta años (Lynch & Lynch, 1996).

El metaanálisis realizado por Ghoussaini y colaboradores muestra evidencias de que la presencia de un familiar en primer grado con CGM incrementa el riesgo relativo en 2,1 y que este incremento es inversamente proporcional a la edad de inicio en el familiar afectado (Ghoussaini et al., 2013). En general, se considera que el riesgo de herencia es mayor según el número de familiares afectados y la cercanía del parentesco. A pesar de que estos estudios intentaron explicar cómo estos dos genes podrían influir en la susceptibilidad al cáncer, la variación en el riesgo entre los portadores de estas mutaciones no está todavía clara. Dicha variación podría ser explicada por diferentes efectos poblacionales, ya que estos estudios fueron desarrollados en distintas regiones del mundo. Por ejemplo, en ciertos grupos la frecuencia de las mutaciones en estos genes es más alta, como se observa en judíos Ashkenazi, donde mutaciones en *BRCA1/2* están presentes con una frecuencia de 0.02 y 0.03 (Beller et al., 1997; Tonin et al., 1996). Incluso la variación puede llegar a ser importante entre poblaciones de un mismo país, como en el caso de Colombia donde se observan oscilaciones entre el 0.0 y el 0.25 (tabla 3, página 18).

Al comparar estos datos con los presentados en estudios que muestran frecuencias de mutaciones en estos dos genes en la población general, la mayoría de pacientes con CGM y CO esporádicos muestran una menor frecuencia de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*. En la tabla 4 (página 22) se puede observar la frecuencia de mutaciones en estos dos genes en CGM y CO de tipo esporádico en quince estudios diferentes. En estos estudios, la frecuencia varía entre 0.01 y 0.2, calculándose un promedio del 0.08 (tabla 4, página 22).

Dichas frecuencias son similares a las observadas en estudios previos, como en el caso de Whittemore y colaboradores, que estimaron en 0.24 la frecuencia de mutaciones en *BRCA1* en los EE.UU. a partir de una muestra de 525 casos de cáncer de mama y 290 casos de cáncer de ovario en los blancos no-hispanos no-Ashkenazi y en 0.01 en los blancos judíos Ashkenazi (Whittemore et al., 2004). Un estudio anterior, realizado en 1.220 casos de CGM en una población anglosajona en el Reino Unido, estimó una frecuencia entre 0.07 y 0.09 para el gen *BRCA1* y de 0.14 hasta 0.22 para el *BRCA2*. En este mismo estudio se estableció que el riesgo de desarrollar CGM cuando existe historia de origen familiar de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* es cerca del 17% (Group, 2000). Resultados similares fueron obtenidos por Peto y colaboradores, quienes estimaron la frecuencia de las mutaciones de los genes *BRCA* en 0.01 a partir de un estudio de 617 casos con CGM (Peto et al., 1999). Otros

estudios realizados en diferentes partes del mundo como en Brasil (Gómes et al., 2007), Cuba (Rodríguez et al., 2008), México (Torres-Mejía et al., 2015) y Perú (Abugattas et al., 2015) reportan una frecuencia de mutaciones en estos dos genes menor 0.05, similar a la reportada en Estados Unidos para la población blanca de origen no hispánico (Malone et al., 2006).

En otros estudios de América Latina se observa un amplio rango de frecuencia en las mutaciones en *BRCA1* y *2*, la cual varía entre 0.01 y 0.27 (Dutil et al., 2015). A partir de los datos de estos estudios se puede decir que las frecuencias observadas en este tipo de cáncer de origen esporádico tienden a ser mucho menores a las observadas en los casos de origen familiar. En Colombia, Torres y colaboradores realizaron un análisis de la frecuencia y penetrancia de las mutaciones germinales detectadas en *BRCA1* y *BRCA2* a 766 pacientes con CGM diagnosticados después de 2004, identificando que la penetrancia calculada a los 40 años era de 18,8% para *BRCA1* y 10% para *BRCA2*, y la penetrancia a los 50 años era de 33,3% y de 32,5%, respectivamente (Torres, 2009).

Al analizar la variación de la prevalencia de mutaciones en estos dos genes reportada en diferentes partes del mundo, se concluye que el origen de la población estudiada, el número de individuos analizados y la metodología de genotipificación utilizada en la detección de dichas mutaciones (secuenciación completa de ambos genes y secuenciación de los exones de mayor presencia de mutaciones) podrían ser las causas principales del amplio rango de variación en la frecuencia de mutaciones en este par de genes que dificulta la comparación pareada entre estudios.



5. Conclusiones

A partir de esta revisión sistemática de literatura con respecto a la frecuencia de las mutaciones en los genes *BRCA 1* y *2*, se puede concluir que las mutaciones detectadas en los casos de CGM y CO con historia familiar tienden a tener el doble de frecuencia que la observada en casos de origen esporádico, lo cual pone de relieve la importancia de los estudios moleculares en agrupaciones familiares que manifiesten este tipo de patologías.

Además este tipo de estudios permite a las personas que presentan historia familiar con cáncer de glándula mamaria y ovario realizarse estudios y chequeos para prevenir en un futuro el desarrollo de alguna de estas neoplasias.



6. Referencias

Las referencias marcadas con asterisco indican estudios comprendidos en la revisión sistemática.

- Abugattas, J., Llacuachaqui, M., Allende, Y. S., Velásquez, A. A., Velarde, R., Cotrina, J., & Narod, S. A. (2015). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Peru. *Clin Genet*, 88(4), 371-375. doi: 10.1111/cge.12505
- Akbari, M. R., Donenberg, T., Lunn, J., Curling, D., Turnquest, T., Krill-Jackson, E., & Hurley, J. (2014). The spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients in the Bahamas. *Clin Genet*, 85(1), 64-67. doi: 10.1111/cge.12132
- Anglian Breast Cancer Study Group. (2000). Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer*, 83(10), 1301-1308. doi: 10.1054/bjoc.2000.1407
- Apostolou, P., & Fostira, F. (2013). Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int*, 1-12. doi: 10.1155/2013/747318
- *Ashton-Prolla, P., & Vargas, F. R. (2014). Prevalence and impact of founder mutations in hereditary breast cancer in Latin America. *Genet Mol Biol*, 37(1 Suppl), 234-240.
- Beller, U., Halle, D., Catane, R., Kaufman, B., Hornreich, G., & Levy-Lahad, E. (1997). High frequency of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Ashkenazi Jewish ovarian cancer patients, regardless of family history. *Gynecol Oncol*, 67(2), 123-126. doi: 10.1006/gyno.1997.4844
- Berzina, D., Nakazawa-Miklasevica, M., Zestkova, J., Aksenoka, K., Irmejs, A., Gardovskis, A., & Miklasevics, E. (2013). BRCA1/2 mutation screening in high-risk breast/ovarian cancer families and sporadic cancer patient surveilling for hidden high-risk families. *BMC Med Genet*, 14(61), 1-5. doi: 10.1186/1471-2350-14-61
- Blay, P., Santamaria, I., Pitiot, A. S., Luque, M., Alvarado, M. G., Lastra, A., & Balbin, M. (2013). Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 in hereditary breast and ovarian cancer families from Asturias (Northern Spain). *BMC Cancer*, 13(243), 1-10. doi: 10.1186/1471-2407-13-243
- Brankovic-Magic, M., Dobricic, J., & Krivokuca, A. (2012). Genetics of breast cancer: contribution of BRCA1/2 genes alterations to hereditary predisposition. *Vojnosanit Pregl*, 69(8), 700-706.
- Calderon-Garciduenas, A. L., Ruiz-Flores, P., Cerda-Flores, R. M., & Barrera-Saldana, H. A. (2005). Clinical follow up of mexican women with early onset of breast cancer and mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Publica Mex*, 47(2), 110-115.

- Caleca, L., Putignano, A. L., Colombo, M., Congregati, C., Sarkar, M., Magliery, T. J., & Radice, P. (2014). Characterization of an Italian founder mutation in the RING-finger domain of BRCA1. *PLoS One*, 9(2), 1-9. doi: 10.1371/journal.pone.0086924
- Cao, W., Wang, X., & Li, J. C. (2013). Hereditary breast cancer in the Han Chinese population. *J Epidemiol*, 23(2), 75-84.
- Cornejo-Moreno, B. A., Uribe-Escamilla, D., & Salamanca-Gomez, F. (2014). Breast cancer genes: looking for BRACA's lost brother. *Isr Med Assoc J*, 16(12), 787-792.
- Delgado, L., Fernandez, G., Grotiuz, G., Cataldi, S., González, A., Lluveras, N., & Muse, I. M. (2011). BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Uruguayan breast and breast-ovarian cancer families. Identification of novel mutations and unclassified variants. *Breast Cancer Res Treat*, 128(1), 211-218. doi: 10.1007/s10549-010-1320-2
- Dillenburg, C. V., Bandeira, I. C., Tubino, T. V., Rossato, L. G., Dias, E. S., Bittelbrunn, A. C., & Leistner-Segal, S. (2012). Prevalence of 185delAG and 5382insC mutations in BRCA1, and 6174delT in BRCA2 in women of Ashkenazi Jewish origin in southern Brazil. *Genet Mol Biol*, 35(3), 599-602. doi: 10.1590/s1415-47572012000400009
- Donenberg, T., Lunn, J., Curling, D., Turnquest, T., Krill-Jackson, E., Royer, R., & Hurley, J. (2011). A high prevalence of BRCA1 mutations among breast cancer patients from the Bahamas. *Breast Cancer Res Treat*, 125(2), 591-596. doi: 10.1007/s10549-010-1156-9
- *Dufloth, R. M., Carvalho, S., Heinrich, J. K., Shinzato, J. Y., Dos Santos, C. C., Zeferino, L. C., & Schmitt, F. (2005). Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Brazilian breast cancer patients with positive family history. *Sao Paulo Med J*, 123(4), 192-197. doi: /S1516-31802005000400007
- *Dutil, J., Colon-Colon, J. L., Matta, J. L., Sutphen, R., & Echenique, M. (2012). Identification of the prevalent BRCA1 and BRCA2 mutations in the female population of Puerto Rico. *Cancer Genet*, 205(5), 242-248. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.04.002
- Dutil, J., Golubeva, V. A., Pacheco-Torres, A. L., Diaz-Zabala, H. J., Matta, J. L., & Monteiro, A. N. (2015). The spectrum of BRCA1 and BRCA2 alleles in Latin America and the Caribbean: a clinical perspective. *Breast Cancer Res Treat*, 154(3), 441-453. doi: 10.1007/s10549-015-3629-3
- *Esteves, V. F., Thuler, L. C., Amendola, L. C., Koifman, R. J., Koifman, S., Frankel, P. P., & Vieira, R. J. (2009). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in families with medium and high risk of breast and ovarian cancer in Brazil. *Braz J Med Biol Res*, 42(5), 453-457.
- *Ewald, I. P., Izetti, P., Vargas, F. R., Moreira, M. A., Moreira, A. S., Moreira-Filho, C. A., & Ashton-Prolla, P. (2011). Prevalence of the BRCA1 founder mutation c.5266dupin Brazilian individuals at-risk for the hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Hered Cancer Clin Pract*, 9, 12. doi: 10.1186/1897-4287-9-12
- Gallardo, M., Silva, A., Rubio, L., Álvarez, C., Torrealba, C., Salinas, M., & Carvallo, P. (2006). Incidence of BRCA1 and BRCA2 mutations in 54 Chilean families with breast/ovarian cancer, genotype-phenotype correlations. *Breast Cancer Res Treat*, 95(1), 81-87. doi: 10.1007/s10549-005-9047-1

- Ghoussaini, M., Pharoah, P. D., & Easton, D. F. (2013). Inherited genetic susceptibility to breast cancer: the beginning of the end or the end of the beginning? *Am J Pathol*, 183(4), 1038-1051. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.07.003
- Gomes, M. C., Costa, M. M., Borojevic, R., Monteiro, A. N., Vieira, R., Koifman, S., & Narod, S. A. (2007). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. *Breast Cancer Res Treat*, 103(3), 349-353. doi: 10.1007/s10549-006-9378-6
- Gómez, K. D. y Barreto, G. (2015). *Barrido mutacional parcial del gen BRCA 1 en mujeres con cáncer de mama familiar* [Tesis Doctoral]. Universidad del Valle, Colombia. Recuperado de <http://bibliotecadigital.univalle.edu.co/bitstream/10893/8547/1/CB-0510948.pdf>
- Gonzalez-Hormazabal, P., Gutierrez-Enriquez, S., Gaete, D., Reyes, J. M., Peralta, O., Waugh, E., & Jara, L. (2011). Spectrum of BRCA1/2 point mutations and genomic rearrangements in high-risk breast/ovarian cancer Chilean families. *Breast Cancer Res Treat*, 126(3), 705-716. doi: 10.1007/s10549-010-1170-y
- Gutiérrez, G., Llacuachqui, M., García Jiménez, L., Aguilar, M., Loáiciga, K., Ortiz, A., & Narod, S. (2012). BRCA1 and BRCA2 mutations among familial breast cancer patients from Costa Rica. *Clin Genet*, 82(5), 484-488.
- Hamann, U., Liu, X., Lange, S., Ulmer, H. U., Benner, A., & Scott, R. J. (2002). Contribution of BRCA2 germline mutations to hereditary breast/ovarian cancer in Germany. *J Med Genet*, 39(3), 1-6.
- Han, S. A., Kim, S. W., Kang, E., Park, S. K., Ahn, S. H., Lee, M. H., & Jung, S. H. (2013). The prevalence of BRCA mutations among familial breast cancer patients in Korea: results of the Korean Hereditary Breast Cancer study. *Fam Cancer*, 12(1), 75-81. doi: 10.1007/s10689-012-9578-7
- *Hernández, J. E., Llacuachqui, M., Palacio, G. V., Figueroa, J. D., Madrid, J., Lema, M., & Narod, S. A. (2014). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Medellín, Colombia. *Hered Cancer Clin Pract*, 12(1), 11. doi: 10.1186/1897-4287-12-11
- Hirasawa, A., Masuda, K., Akahane, T., Ueki, A., Yokota, M., Tsuruta, T., & Aoki, D. (2014). Family history and BRCA1/BRCA2 status among Japanese ovarian cancer patients and occult cancer in a BRCA1 mutant case. *Jpn J Clin Oncol*, 44(1), 49-56. doi: 10.1093/jjco/hyt171
- International Agency for Research on Cancer & World Health Organization. (2014). *GLOBOCAN: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012: IARC*. Recuperado de <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- Jemal, A., Center, M. M., DeSantis, C., & Ward, E. M. (2010). Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 19(8), 1893-1907.
- *John, E. M., Miron, A., Gong, G., Phipps, A. I., Felberg, A., Li, F. P., & Whittemore, A. S. (2007). Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. *Jama*, 298(24), 2869-2876. doi: 10.1001/jama.298.24.2869
- Kuchenbaecker, K. B., Ramus, S. J., Tyrer, J., Lee, A., Schen, H., Beesley, J., Lawreson, K., & Chenevix-Trench, G. (2015). Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer. *Nat Genet.*, 47(2), 164-171. doi: 10.1038/ng.3185

- Kuusisto, K. M., Bebel, A., Vihinen, M., Schleutker, J., & Sallinen, S. L. (2011). Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. *Breast Cancer Res*, 13(1), 1-13. doi: 10.1186/bcr2832
- Kwong, A., Ng, E. K., Wong, C. L., Law, F. B., Au, T., Wong, H. N., & Ma, E. S. (2012). Identification of BRCA1/2 founder mutations in Southern Chinese breast cancer patients using gene sequencing and high resolution DNA melting analysis. *PLoS One*, 7(9), 1-10. doi: 10.1371/journal.pone.0043994
- *Lara, K., Consigliere, N., Perez, J., & Porco, A. (2012). BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Venezuela. *Biol Res*, 45(2), 117-130. doi: 10.4067/s0716-97602012000200003
- Lynch, H. T., & Lynch, J. F. (1996). Breast cancer genetics: family history, heterogeneity, molecular genetic diagnosis, and genetic counselling. *Curr Probl Cancer*, 20(6), 329-365.
- Lynch, H. T., Snyder, C., & Casey, M. J. (2013). Hereditary ovarian and breast cancer: what have we learned?. *Ann Oncol*, 24(8), 83-95. doi: 10.1093/annonc/mdt313
- Mahfoudh, W., Bouaouina, N., Ahmed, S. B., Gabbouj, S., Shan, J., Mathew, R., & Chouchane, L. (2012). Hereditary breast cancer in Middle Eastern and North African (MENA) populations: identification of novel, recurrent and founder BRCA1 mutations in the Tunisian population. *Mol Biol Rep*, 39(2), 1037-1046. doi: 10.1007/s11033-011-0829-8
- Malone, K. E., Daling, J. R., Doody, D. R., Hsu, L., Bernstein, L., Coates, R. J., & Ostrander, E. A. (2006). Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res*, 66(16), 8297-8308. doi: 10.1158/0008-5472.can-06-0503
- McKean-Cowdin, R., Spencer, H., Xia, L. Y., Pearce, C. L., Thomas, D. C., Stram, D. O., & Henderson, B. E. (2005). BRCA1 variants in a family study of African-American and Latina women. *Hum Genet*, 116(6), 497-506. doi: 10.1007/s00439-004-1240-5
- Metcalfe, K., Lubinski, J., Lynch, H. T., Ghadirian, P., Foulkes, W. D., Kim-Sing, C., & Gronwald, J. (2010). Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(24), 1874-8. doi: 10.1093/jnci/djq443
- Minion, L. E., Dolinsky, J. S., Chase, D. M., Dunlop, C. L., Chao, E. C., & Monk, B. J. (2015). Hereditary predisposition to ovarian cancer, looking beyond BRCA1/BRCA2. *Gynecol Oncol*, 137(1), 86-92. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.537
- Molina-Montes, E., Perez-Nevot, B., Pollan, M., Sanchez-Cantalejo, E., Espin, J., & Sánchez, M. J. (2014). Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers with a first breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast*, 23(6), 721-742. doi: 10.1016/j.breast.2014.10.005
- Narod, S. A., & Rodríguez, A. A. (2011). Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Publica Mex*, 53(5), 420-429.

- O'Donovan, P. J., & Livingston, D. M. (2010). BRCA1 and BRCA2: breast/ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair. *Carcinogenesis*, 31(6), 961-967. doi: 10.1093/carcin/bgq069
- *Ou, J., Wu, T., Sijmons, R., Ni, D., Xu, W., & Upur, H. (2013). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations in Breast Cancer Women of Multiple Ethnic Region in Northwest China. *J Breast Cancer*, 16(1), 50-54. doi: 10.4048/jbc.2013.16.1.50
- Parkes, J., Hyde, C., Deeks, J. J., Milne, R., Pujol-Ribera, E., & Foz, G. (2001). Teaching critical appraisal skills in health care settings. *Cochrane Database Syst Rev*, 3(3). doi: 10.1002/14651858.CD001270
- Paul, A., & Paul, S. (2014). The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 19, 605-618.
- Peto, J., Collins, N., Barfoot, R., Seal, S., Warren, W., Rahman, N., & Stratton, M. R. (1999). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 91(11), 943-949.
- Privat, M., Aubel, C., Arnould, S., Communal, Y., Ferrara, M., & Bignon, Y. J. (2009). Breast cancer cell response to genistein is conditioned by BRCA1 mutations. *Biochem Biophys Res Commun*, 379(3), 785-789. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.12.151
- Rodríguez, A. O., Llacuachqui, M., Pardo, G. G., Royer, R., Larson, G., Weitzel, J. N., & Narod, S. A. (2012). BRCA1 and BRCA2 mutations among ovarian cancer patients from Colombia. *Gynecol Oncol*, 124(2), 236-243. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.10.027
- Rodríguez, R. C., Esperon, A. A., Roperio, R., Rubio, M. C., Rodríguez, R., Ortiz, R. M., & Narod, S. A. (2008). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Cuba. *Fam Cancer*, 7(3), 275-279. doi: 10.1007/s10689-008-9187-7
- Ruiz-Flores, P., Sinilnikova, O. M., Badzioch, M., Calderon-Garciduenas, A. L., Chopin, S., Fabrice, O., & Barrera-Saldana, H. A. (2002). BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of early-onset and familial breast cancer cases in Mexico. *Hum Mutat*, 20(6), 474-475. doi: 10.1002/humu.9084
- Saam, J., Moyes, K., Landon, M., Williams, K., Kaldate, R. R., Arnell, C., & Wenstrup, R. (2015). Hereditary cancer-associated mutations in women diagnosed with two primary cancers: an opportunity to identify hereditary cancer syndromes after the first cancer diagnosis. *Oncology*, 88(4), 226-233. doi: 10.1159/000368836
- *Sanabria, M. C., Munioz, G., & Vargas, C. I. (2009). Mutations in the BRCA1 gene (185delAG and 5382insC) are not present in any of the 30 breast cancer patients analyzed from eastern Colombia. *Biomedica*, 29(1), 61-72.
- Schlebusch, C. M., Dreyer, G., Sluiter, M. D., Yawitch, T. M., van den Berg, H. J., & van Rensburg, E. J. (2010). Cancer prevalence in 129 breast-ovarian cancer families tested for BRCA1 and BRCA2 mutations. *S Afr Med J*, 100(2), 113-117.
- Seong, M. W., Cho, S. I., Kim, K. H., Chung, I. Y., Kang, E., Lee, J. W., & Kim, S. W. (2014). A multi-institutional study of the prevalence of BRCA1 and BRCA2 large genomic rearrangements in familial breast cancer patients. *BMC Cancer*, 14, 1-6. doi: 10.1186/1471-2407-14-645

- *Silva, F. C., Lisboa, B. C., Figueiredo, M. C., Torrezan, G. T., Santos, E. M., Krepschi, A. C., & Carraro, D. M. (2014). Hereditary breast and ovarian cancer: assessment of point mutations and copy number variations in Brazilian patients. *BMC Med Genet*, 15, 1-11. doi: 10.1186/1471-2350-15-55
- *Solano, A. R., Aceto, G. M., Delettieres, D., Veschi, S., Neuman, M. I., Alonso, E., & Podesta, E. J. (2012). BRCA1 And BRCA2 analysis of Argentinean breast/ovarian cancer patients selected for age and family history highlights a role for novel mutations of putative south-American origin. *Springerplus*, 1, 1-10. doi: 10.1186/2193-1801-1-20
- Stavropoulou, A. V., Fostira, F., Pertesi, M., Tsitlaidou, M., Voutsinas, G. E., Triantafyllidou, O., & Konstantopoulou, I. (2013). Prevalence of BRCA1 mutations in familial and sporadic greek ovarian cancer cases. *PLoS One*, 8(3), 1-10. doi: 10.1371/journal.pone.0058182
- Toh, G. T., Kang, P., Lee, S. S., Lee, D. S., Lee, S. Y., Selamat, S., & Teo, S. H. (2008). BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Malaysian women with early-onset breast cancer without a family history. *PLoS One*, 3(4), e2024. doi: 10.1371/journal.pone.0002024
- Tonin, P., Weber, B., Offit, K., Couch, F., Rebbeck, T. R., & Neuhausen, S. (1996). Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nat Med*, 2(11), 1179-1183.
- *Torres-Mejia, G., Royer, R., Llacuachaqui, M., Akbari, M. R., Giuliano, A. R., Martinez-Matsushita, L., & Narod, S. A. (2015). Recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexican women with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 24(3), 498-505. doi: 10.1158/1055-9965.epi-13-0980
- *Torres, D., Rashid, M. U., Gil, F., Umana, A., Ramelli, G; Robledo, J. F., & Hamann, U. (2007). High proportion of BRCA1/2 founder mutations in Hispanic breast/ovarian cancer families from Colombia. *Breast Cancer Res Treat*, 103(2), 225-232. doi: 10.1007/s10549-006-9370-1
- *Torres D. U. A., Robledo J.F., Caicedo J.J., Quintero E., T.R., & Orozco A. B. I. (2009). Estudio de factores genéticos para cáncer de mama en Colombia. *Univ Med Bogotá*, 50(3), 297-301.
- *Tung, N., Battelli, C., Allen, B., Kaldete, R., Bhatnagar, S., Bowles, K., & Hartman, A. R. (2015). Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer*, 121(1), 25-33. doi: 10.1002/cncr.29010
- *Vaca-Paniagua, F., Alvarez-Gomez, R. M., Fragoso-Ontiveros, V., Vidal-Millan, S., Herrera, L. A., Cantu, D., & Perez-Plasencia, C. (2012). Full-exon pyrosequencing screening of BRCA germline mutations in Mexican women with inherited breast and ovarian cancer. *PLoS One*, 7(5), 1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0037432
- *Villarreal-Garza, C., Weitzel, J. N., Llacuachaqui, M., Sifuentes, E., Magallanes-Hoyos, M. C., Gallardo, L., & Narod, S. A. (2015). The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 150(2), 389-394. doi: 10.1007/s10549-015-3312-8

- Vogel, K. J., Atchley, D. P., Erlichman, J., Broglio, K. R., Ready, K. J., Valero, V., & Arun, B. (2007). BRCA1 and BRCA2 genetic testing in Hispanic patients: mutation prevalence and evaluation of the BRCAPRO risk assessment model. *J Clin Oncol*, 25(29), 4635-4641. doi: 10.1200/jco.2006.10.4703
- *Walsh, T., Casadei, S., Coats, K. H., Swisher, E., Stray, S. M., Higgins, J., & Ciernikova, S. (2006). Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *Jama*, 295(12), 1379-1388.
- *Weitzel, J. N., Clague, J., Martir-Negron, A., Ogaz, R., Herzog, J., Ricker, C., & Larson, G. P. (2013). Prevalence and type of BRCA mutations in Hispanics undergoing genetic cancer risk assessment in the southwestern United States: a report from the Clinical Cancer Genetics Community Research Network. *J Clin Oncol*, 31(2), 210-216. doi: 10.1200/jco.2011.41.0027
- *Weitzel, J. N., Lagos, V., Blazer, K. R., Nelson, R., Ricker, C., Herzog, J., & Neuhausen, S. (2005). Prevalence of BRCA mutations and founder effect in high-risk Hispanic families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(7), 1666-1671. doi: 10.1158/1055-9965.epi-05-0072
- Whittemore, A. S., Gong, G., John, E. M., McGuire, V., Li, F. P., Ostrow, K. L., & West, D. W. (2004). Prevalence of BRCA1 mutation carriers among U.S. non-Hispanic Whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13(12), 2078-2083.
- Yu, J. H., Lee, J. W., Son, B. H., Kim, S. W., Park, S. K., Lee, M. H., & Ahn, S. H. (2014). Characteristics of BRCA1/2 Mutation-Positive Breast Cancers in Korea: A Comparison Study Based on Multicenter Data and the Korean Breast Cancer Registry. *J Breast Cancer*, 17(2), 129-135. doi: 10.4048/jbc.2014.17.2.129



7. Agradecimientos

A la Oficina de Investigaciones de la Universidad del Tolima por la financiación de los proyectos de investigación, a la Universidad de California, sede Davis, por su colaboración y a todos los integrantes del grupo de Citogenética, Filogenia y Evolución de Poblaciones de la Universidad del Tolima.



8. Anexos

Tabla 3

Frecuencia de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes con CGM y/o CO familiar

N° de la muestra	Tipo de Cohorte	Frecuencia	Métodos de búsqueda para BRCA	País	Referencia
94	Casos con CGM/CO en pacientes jóvenes de tipo esporádico (n=37) y casos con CGM /CO de cualquier edad con al menos dos familiares afectados que no presentan mutaciones fundadoras de la población Ashkenazi (n=57)	0.16 para cáncer de tipo esporádico y 0.26 para casos familiares no Ashkenazi	Secuenciación directa de los exones y la unión de intrones/exones codificantes de BRCA1 y BRCA2.	Argentina	(Solano et al., 2012)
40	Casos con CGM y/o CO de origen Ashkenazi Jewish con historia familiar de CO y CGM	0.43	Búsqueda de tres mutaciones fundadoras en los judíos Ashkenazi.	Argentina	(Solano et al., 2012)
204	Casos no seleccionados de CGM invasivo	0.33 en mujeres diagnosticadas antes de los 50 años; 0.41 en mujeres con parientes de primer grado con CGM o CO y 0.58 en mujeres con CGM Bilateral	Búsqueda de seis mutaciones en el gen BRCA1 de origen Africano - Americano; secuenciación directa de exones y exones/intrones codificantes para BRCA1 y BRCA2.	Bahamas	(Donenberg et al., 2011)
214	Mujeres con CGM invasivo sin restricción de edad o historia familiar	0.27	Secuenciación completa de los genes BRCA1 y BRCA2 y un panel MLPA.	Bahamas	(Akbari et al., 2014)

Continúa ...



Continuación de la Tabla 3...

N° de la muestra	Tipo de Cohorte	Frecuencia	Métodos de búsqueda para BRCA	País	Referencia
31	Mujeres con CGM de inicio temprano con familiares con CGM y CO	0.13	Búsqueda por el método SSCP de exones y la unión de exones/intrones codificantes para los genes BRCA1 y BRCA2; confirmación de las variantes por secuenciación directa.	Brasil	(Duflloth et al., 2005)
612	Casos índice con historia familiar de CGM y/o CO	0.03	Búsqueda del exon 11 del gen BRCA1 y los exones 10 y 11 del gen BRCA2 a través del test de proteína truncada (PTT); confirmación de las variantes por secuenciación directa.	Brasil	(Esteves et al., 2009)
137	Mujeres con CGM con factores de riesgo definidos por CGM/CO hereditario (HBOC)	0.05	Búsqueda de tres mutaciones fundadoras de los judíos Ashkenazi por secuenciación directa.	Brasil	(Ewald et al., 2011)
120	Mujeres con CGM con factores de riesgo definidos CGM/CO hereditario (HBOC)	0.26	Secuenciación directa de los exones y la unión de intrones/exones codificantes para BRCA1 y BRCA2.	Brasil	(Silva et al., 2014)
54	Familias con CGM/CO	0.20	Búsqueda por medio de los métodos HDA, PTT, SSCP de los exones y exones/intrones codificantes para BRCA1 y BRCA2; confirmación de las variantes por secuenciación directa.	Chile	(Gallardo et al., 2006)
326	Casos índice con historia familiar de CGM y/o CO	0.07 (en las familias con al menos tres casos con CGM o CO la frecuencia fue de 0.16)	Búsqueda a través del método CSGE de los exones y exones/intrones codificantes de los genes BRCA1 y BRCA2; confirmación de las variantes por secuenciación directa, MLPA.	Chile	(González-Hormazabal et al., 2011)
79	Mujeres con CGM de diferentes regiones de China	0.08	Muestras analizadas por el método de PCR-DHPLC.	China	(Ou et al., 2013)

Continúa ...



Continuación de la Tabla 3...

N° de la muestra	Tipo de Cohorte	Frecuencia	Métodos de búsqueda para BRCA	País	Referencia
53	Casos índice con historia familiar de CGM y/o CO	0.25	Búsqueda por medio de los métodos DHPLC, PTT, SSCP de los exones y exones/intrones codificantes para BRCA1 y BRCA2; confirmación de las variantes por secuenciación directa.	Colombia	(Torres et al., 2007)
30	Mujeres con CGM heredo familiar	0.0	PCR-mismatch para introducir o eliminar sitios de restricción y digestión enzimática (<i>HinfI</i> o <i>DdeI</i>).	Colombia	(Sanabria, Munioz, & Vargas, 2009)
96	Mujeres con CO	0.16	Panel de 50 mutaciones hispánicas para BRCA1 y 46 para BRCA2 Estados Unidosdo Sequenom MassArray y confirmación de las variantes por secuenciación directa.	Colombia	(Rodríguez et al., 2012)
23	Mujeres con CGM sometidas a pruebas genéticas para las mutaciones BRCA y con historia de cáncer familiar	0.48	Secuenciación directa de exones y exones/intrones codificantes de BRCA1 y BRCA2.	Puerto Rico	(Dutil, Colon-Colon, Matta, Sutphen & Echenique, 2012)
42	Mujeres con CGM y con historia familiar de CGM y CO	0.17	Búsqueda por medio de los métodos HDA y PTT de los exones y exones/intrones codificantes para BRCA1 y BRCA2; confirmación de las variantes por secuenciación directa.	Uruguay	(Delgado et al., 2011)
300	Familias con cuatro o más casos con CGM o CO, pero con test genéticos comerciales negativos para BRCA1 y BRCA2	0.12	Método basado en ADN y RNA para detectar rearrreglos genómicos en los genes BRCA1 Y BRCA2.	Estados Unidos	(Walsh et al., 2006)
110	Mujeres con CGM y con historia familiar de CGM y CO	0.31	Secuenciación directa de exones y exones/intrones codificantes de BRCA1 y BRCA2.	Estados Unidos	(Weitzel et al., 2005)
249	Familias con dos o más casos con CGM y/o CO	0.01	Secuenciación directa de exones y exones/intrones codificantes de BRCA1 y BRCA2.	Estados Unidos	(McKean-Cowdin et al., 2005)

Continúa ...

Continuación de la Tabla 3...

N° de la muestra	Tipo de Cohorte	Frecuencia	Métodos de búsqueda para BRCA	País	Referencia
78	Casos con CGM y CO, individuos no afectados con historia familiar de CGM y/o CO	0.18	Secuenciación directa de exones y exones/intrones codificantes de BRCA1 y BRCA2.	Estados Unidos	(Vogel et al., 2007)
746	Hispanas con historia familiar de CGM y CO	0.25	Secuenciación directa de exones y exones/intrones codificantes de BRCA1 y BRCA2.	Estados Unidos	(Weitzel et al., 2013)
58	Casos con CGM de inicio a edad temprana y/o historia familiar con CGM, CO	0.10 BRCA1 y 0.07 BRCA2	La búsqueda de mutaciones judías se realizó por medio del método FMPA; búsqueda por medio del método DGGE de los exones y exones/intrones codificantes para BRCA1 y BRCA2; confirmación de las variantes por secuenciación directa.	Venezuela	(Lara, Consigliere, Perez & Porco, 2012)

Tabla 4

Frecuencia de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes con CGM y/o CO esporádico

N° de la muestra	Tipo de Cohorte	Frecuencia	Métodos de análisis para BRCA	País	Referencia
402	Mujeres con CGM invasivo	0.02	Búsqueda de tres mutaciones fundadoras de los judíos Ashkenazi Estados Unidosndo FMPA; búsqueda de exones y exones/intrones codificantes para BRCA1 y BRCA2 a través del método PTT, DGGE, DHPLC; confirmación de las mutaciones por secuenciación directa.	Brasil	(Gomes et al., 2007)
79	Mujeres con CGM de diferentes regiones de China	0.08	Muestras analizadas por el método de PCR-DHPLC.	China	(Ou et al., 2013)
766	Mujeres con CGM	0.04	Búsqueda de un panel de cinco mutaciones previamente observadas en Colombia Estados Unidosndo análisis de restricción.	Colombia	(Torres, 2009)
280	Casos de CGM sin selección de historia familiar y edad	0.01	Búsqueda por PTT del exon 11 de BRCA1 y los exones 10 y 11 de BRCA2; panel de 96 mutaciones hispanas por secuenciación y confirmación de las variantes por secuenciación directa.	Colombia	(Hernandez et al., 2014)
111	Mujeres con CGM	0.05	Búsqueda de tres mutaciones fundadoras de los judíos Ashkenazi Estados Unidosndo FMPA; búsqueda del exon 11 para BRCA1 y los exones 10 y 11 para BRCA2; confirmación de las variantes por secuenciación directa.	Costa Rica	(Gutiérrez Espeleta et al., 2012)
307	Pacientes con CGM sin selección alguna	0.03	Búsqueda de tres mutaciones fundadoras de los judíos Ashkenazi Estados Unidosndo FMPA; búsqueda de los exones y la unión de exones/intrones por PTT y DGGE y secuenciación directa.	Cuba	(Rodríguez et al., 2008)

Continúa ...



Continuación de la Tabla 4...

N° de la muestra	Tipo de Cohorte	Frecuencia	Métodos de análisis para BRCA	País	Referencia
51	Casos con CGM de inicio a edad temprana y/o historia familiar con CGM, CO	0.06	Búsqueda por medio del método HDA de los exones y exones/intrones codificantes para BRCA1 y BRCA2; confirmación de las variantes por secuenciación directa.	México	(Ruiz-Flores et al., 2002)
22	Mujeres con CGM de inicio a edad temprana	0.09	Búsqueda por medio del método HDA de los exones y exones/intrones codificantes para BRCA1 y BRCA2; confirmación de las variantes por secuenciación directa.	México	(Calderon-Garciduenas, Ruiz-Flores, Cerda-Flores, & Barrera-Saldana, 2005)
39	Pacientes con CGM y CO y con historia familiar de CGM o con características clínicas que sugieren mutaciones en el gen BRCA	0.11	Secuenciación directa de exones y exones/intrones codificantes de BRCA1 y BRCA2.	México	(Vaca-Paniagua et al., 2012)
188	Casos con CGM y CO sin selección de historia familiar	0.28 para CO y 0.15 para CGM	Panel de 115 mutaciones hispanas Estados Unidosno Sequenom MassArray y confirmación de las variantes por secuenciación directa; exones/intrones codificantes de BRCA1 y BRCA2 para pacientes con resultado negativo.	México	(Villarreal-Garza et al., 2015)
810	Mujeres con CGM	0.04	Búsqueda por PTT del exon 11 de BRCA1 y los exones 10 y 11 de BRCA2; confirmación de las variantes por secuenciación directa; búsqueda de un panel de 26 mutaciones encontradas en México.	México	(Torres-Mejia et al., 2015)
190	Mujeres con CGM triple negativo sin selección de historia familiar diagnosticadas a una edad de 50 años o menos	0.23	Búsqueda de un panel de 115 mutaciones hispanas Estados Unidosno Sequenom MassArray y confirmación de las variantes por secuenciación directa.	México	(Villarreal-Garza et al., 2015)

Continúa ...



Continuación de la Tabla 4...

N° de la muestra	Tipo de Cohorte	Frecuencia	Métodos de análisis para BRCA	País	Referencia
266	Mujeres con CGM sin selección de edad e historia familiar	0.05	Búsqueda de un panel de 115 mutaciones hispanas Estados Unidosno Sequenom MassArray y confirmación de las variantes por secuenciación directa.	Perú	(Abugattas et al., 2015)
2158	Mujeres con CGM	0.09	Secuenciación directa de exones y exones/intrones codificantes de BRCA1 y BRCA2.	Estados Unidos	(Tung et al., 2015)