

# Genética del cáncer de mama

## Genetics of breast cancer

García Moreno JL<sup>1</sup>, de la Herranz Guerrero P<sup>1</sup>, Jimenez Ruiz FJ<sup>2</sup>, Guerrero Ramírez JL<sup>1</sup>, Gila Bohórquez A<sup>1</sup>, Suárez Gráu JM, Gómez Menchero J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de cirugía general. Hospital comarcal básico Minas de Riotinto. Huelva.

<sup>2</sup>Servicio de oncología médica. Hospital Juan Ramón Jimenez. Huelva.

### RESUMEN

En este artículo se expondrán los elementos genéticos involucrados en el cáncer de mama tanto a nivel somático (en las células de la glándula mamaria) como a nivel germinal (mutaciones heredadas, presentes en todas las células del organismo que predisponen al cáncer de mama), los elementos disponibles en la práctica clínica para aplicar este conocimiento y un esbozo de los avances que están por venir en los próximos años para avanzar en el tratamiento personalizado de las distintas alteraciones genéticas presentes en el cáncer de mama.

**Palabras clave:** cáncer de mama, genética, subtipo intrínseco, BRCA, mastectomía profiláctica.

### ABSTRACT

This article will expose the genetic elements involved in breast cancer both at the somatic level (in the cells of the mammary gland)

#### CORRESPONDENCIA

Joaquín Luis García Moreno  
Hospital comarcal básico Minas de Riotinto  
21660 Huelva  
[gabriel3002@hotmail.com](mailto:gabriel3002@hotmail.com)

XREF

Fecha de recepción: 08-03-21  
Fecha de aceptación: 20-03-21

and at the germinal level (inherited mutations, present in all the cells of the body that predispose to breast cancer), the elements available in clinical practice to apply this knowledge and an outline of the advances that are to come in the coming years to advance in the personalized treatment of the different genetic alterations present in breast cancer.

**Key words:** breast cancer, genetics, intrinsic subtype, BRCA, prophylactic mastectomy.

### INTRODUCCIÓN

Todos los cánceres son genéticos, ya que se originan de mutaciones en genes implicados bien en la regulación del ciclo celular o bien en la reparación del DNA. Sin embargo, no todos los cánceres son hereditarios. Cuando tenemos una célula somática en la que acontece la mutación de uno de sus genes en sus dos alelos y esto desarrolla un cáncer, hablamos de cáncer esporádico. Por otro lado, cuando el paciente presenta en línea germinal (es decir, de manera heredada) una mutación, esta aparecerá en todas las células del organismo. Dado que es necesaria la mutación de los 2 alelos de un determinado gen en una célula para producir cáncer, el tener uno de los alelos afectos en todas las células del organismo aumenta exponencialmente la probabilidad de presentar uno o varios tumores, así como de presentar este tumor a una edad más precoz que un paciente sin mutación heredada.

#### CITA ESTE TRABAJO

García Moreno JL, de la Herranz Guerrero P, Jimenez Ruiz FJ, Guerrero Ramírez J, Gila Bohórquez A, Suárez Gráu JM, Gómez Menchero J. Genética del cáncer de mama. Cir Andal. 2021;32(2):112-124.DOI: 10.37351/2021322.3

En este artículo se expondrán los elementos genéticos involucrados en el cáncer de mama tanto a nivel somático (en las células de la glándula mamaria) como a nivel germinal (mutaciones heredadas, presentes en todas las células del organismo que predisponen al cáncer de mama), los elementos disponibles en la práctica clínica para aplicar este conocimiento y un esbozo de los avances que están por venir en los próximos años para avanzar en el tratamiento personalizado de las distintas alteraciones genéticas presentes en el cáncer de mama.

### GENÉTICA DEL CÁNCER DE MAMA A NIVEL SOMÁTICO:

A pesar de que la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido sustancialmente con la evolución de los tratamientos disponibles, se estima que este tumor provoca anualmente cerca de medio millón de muertes en el mundo<sup>1</sup>.

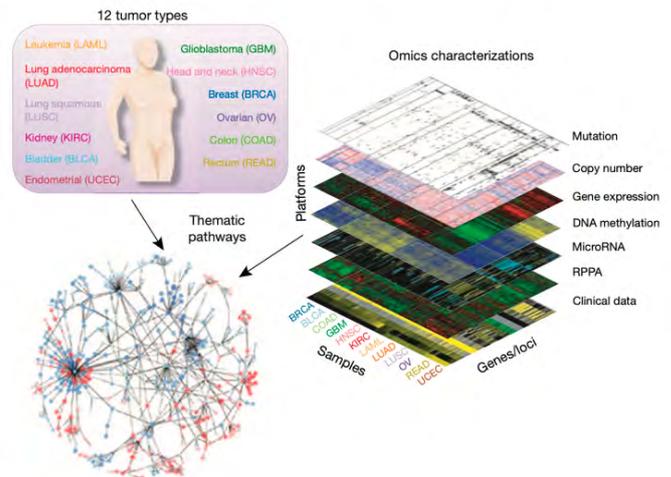
Los avances en secuenciación del genoma de las últimas dos décadas han probado como el cáncer de mama no es una única entidad, sino una enfermedad heterogénea y compleja que puede deberse a diferentes alteraciones a nivel genético, en la cual diferentes vías de activación tumoral pueden desarrollar un cáncer, con diferente tratamiento y pronóstico según la vía de proliferación celular activada<sup>2,3</sup>.

Charles Perou publicó en el año 2000 un revolucionario estudio que sentó las bases de la clasificación del cáncer de mama en subtipos<sup>4</sup>. En este artículo recogió los datos de expresión génica de 65 tumores de mama mediante la técnica de microarrays que representaban 8.102 genes, y observó como los cánceres de mama se agrupaban en 4 grandes grupos según su expresión génica, a los que denominó subtipos intrínsecos del cáncer de mama.

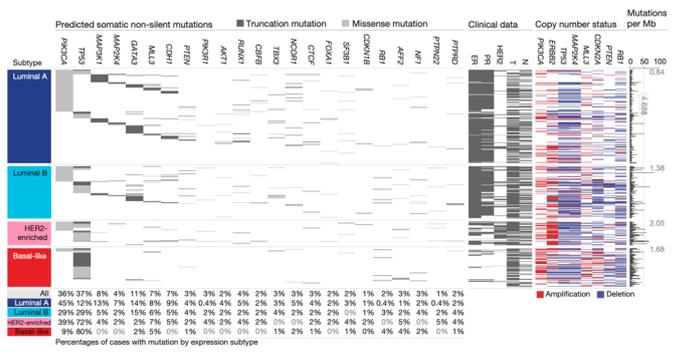
Durante la década pasada, el grupo de trabajo The Cancer Genome Atlas Project realizó uno de los esfuerzos más importantes hasta la fecha para caracterizar los 12 tumores primarios más frecuentes a distintos niveles a escala molecular (DNA, expresión génica, microRNA, etc...)<sup>5</sup> (Figura 1). En el cáncer de mama se estudiaron muestras de más de 500 cánceres de mama primarios<sup>2</sup>, y se apreció como se podían diferenciar cuatro grandes clusters de perfiles genéticos que se podían diferenciar como grupos homogéneos, y que presentaban una gran similitud con los subtipos descritos una década antes por Perou. Cada uno de estos grupos presentaba unos elementos moleculares característicos que los diferenciaban del resto (Figura 2), sugiriendo que un cáncer de mama podía producirse mediante distintas vías de activación, cada una de las cuales correspondían a unas alteraciones moleculares específicas.

El panel de expertos de St. Gallen en 2011 sugirió por primera vez tener en cuenta el uso de los subtipos intrínsecos para el desarrollo de ensayos clínicos en el contexto de cáncer de mama no metastásico e incentivó a la elaboración de estrategias terapéuticas para cada uno de estos subtipos<sup>3</sup>.

Dadas las dificultades técnicas para la determinación del subtipo intrínseco en la práctica clínica, se desarrollaron unos marcadores inmunohistoquímicos (IHC) subrogados que hicieran accesible una aproximación diagnóstica a estos subtipos intrínsecos.



**Figura 1** Tumores estudiados y plataformas genómicas utilizadas por el TCGA. Nat Genet. 2013 Oct; 45(10): 1113-20.



**Figura 2** Genes más frecuentemente mutados por subtipo intrínseco. Cancer Genome Atlas Network. Nature. 2012 Oct 4;490(7418):61-70).

Estos marcadores son los receptores hormonales de estrógenos y progesterona (HR), la determinación de la expresión celular del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el índice proliferativo (ki67). De aquí parte la clasificación subrogada del cáncer de mama en subtipos (luminal A, luminal B, HER2+ y triple negativo), que es la que mayoritariamente se utiliza hoy en la práctica clínica.

Actualmente, el pilar sobre el que se sustenta el manejo multidisciplinar del cáncer de mama se basa en el diagnóstico en el cual se utilizan parámetros clínicos (estadificación TNM) e (IHC) para distribuir a los pacientes en grupos que se puedan beneficiar de los distintos tratamientos disponibles.

Subtipo intrínseco (basado en la expresión génica) vs. subrogado (basado en IHC):

Se ha comentado previamente que la clasificación subrogada en subtipos parte de la clasificación en subtipos intrínsecos. Sin embargo, la concordancia entre ambas clasificaciones dista de ser perfecta.

**Tabla 1. Cejalvo J.M et al. Distribution of the PAM50 breast cancer subtypes within each pathology-based group: a combined analysis of 15,339 patients across 29 studies. Ann Oncol 2017. 28(suppl. 5): V603.**

IHC		Distribución de subtipos intrínsecos (%)				
n=15,339	% del total	Lum A	Lum B	HER2-E	Basal-Like	Normal
HR+/HER2-	63,68	54,47	34,41	5,64	2,24	3,24
HR+/HER2+	11,26	34,45	30,57	29,18	2,08	3,71
HR-/HER2+	8,68	6,91	2,4	69,74	13,81	7,13
HR-/HER2-	16,38	3,53	2,39	11,15	78,23	4,70

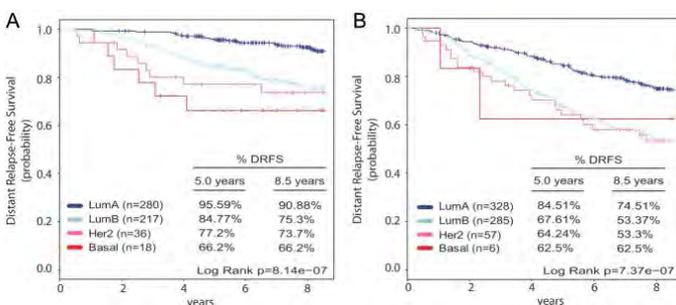
Cejalvo et al. presentaron en 2017 un análisis de 29 estudios que englobaban 15.338 pacientes a los que se identificó el subtipo intrínseco mediante PAM50, correlacionándolo con el subtipo subrogado<sup>6</sup> (Tabla 1). En este estudio se apreció que un 30% de todos los diagnósticos por IHC no concuerdan con el subtipo intrínseco de estos tumores, especialmente en el grupo de tumores HER2+, lo que sugiere que el uso de tan solo cuatro marcadores (receptores de estrógenos y progesterona, HER2 y ki67) no es capaz de capturar la complejidad biológica del cáncer de mama<sup>6</sup>.

Implicaciones clínicas de la discordancia entre subtipo subrogado e intrínseco:

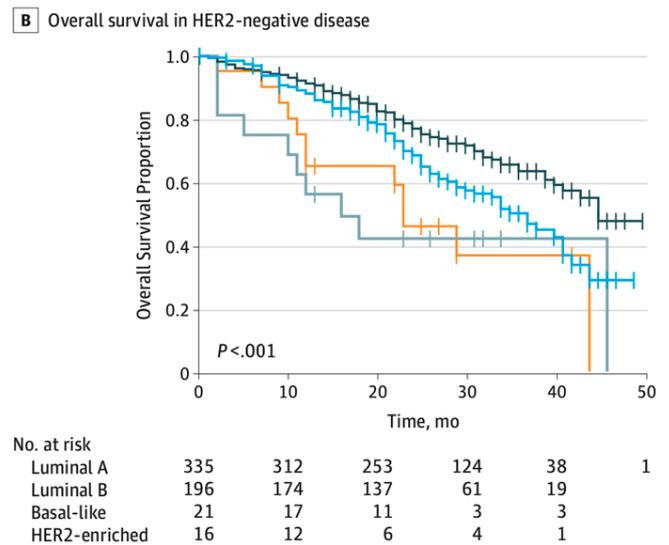
**Tumores IHC HR+/HER2-:**

Varios estudios han demostrado un menor intervalo libre de enfermedad metastásica en los pacientes diagnosticados como luminal A por IHC al ser tratados solamente con hormonoterapia cuando presentan un subtipo intrínseco no luminal, tanto en pacientes con enfermedad nodal negativa como positiva<sup>7</sup> (Figura 3). También se ha demostrado una diferencia significativa de supervivencia en el cáncer de mama luminal metastásico al diferenciarlo por subtipos intrínsecos<sup>8</sup> (Figura 4).

Por otro lado, se ha demostrado como los tumores IHC HR+/HER2- poseen una mayor quimiosensibilidad cuando presentan un subtipo no luminal<sup>9,10</sup>. Al valorar las tasas de respuesta patológica completa (pCR) tras neoadyuvancia según el subtipo intrínseco, estas son de 5%, 15%, 16% y 36% para los subtipos luminal A, luminal B, HER2-E y basal-like respectivamente<sup>11</sup> (Tabla 2).



**Figura 3** ~~~~~ Analisis de recurrencia a distancia en mujeres HR+/HER2- tratadas con tamoxifeno con axila negativa (A) y positiva (B) según subtipo intrínseco. Prat A, et al. Ann Oncol. 2012 Nov;23(11):2866-2873.



**Figura 4** ~~~~~ Supervivencia en cáncer de mama luminal metastásico según subtipo intrínseco. Prat A, et al. JAMA Oncol. 2016 Oct 1;2(10):1287-1294.

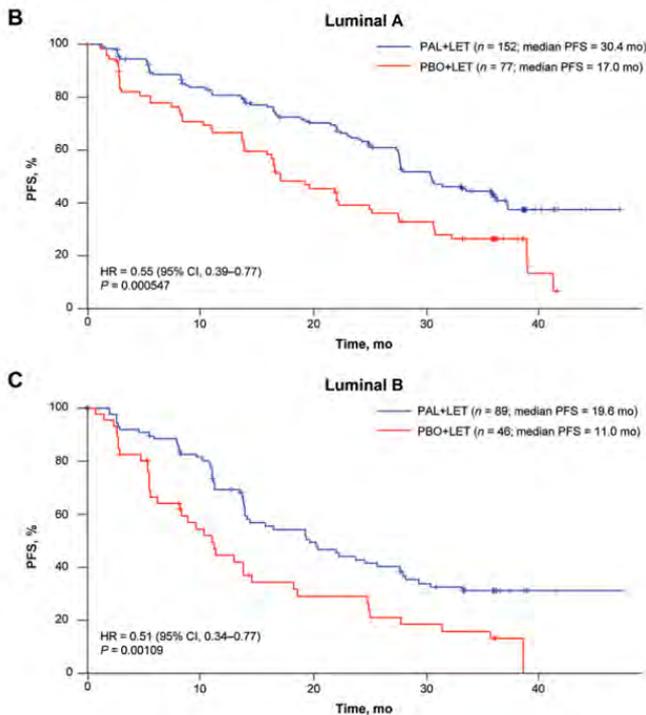
En el ensayo clínico PALOMA-2<sup>12</sup> se estudiaron 666 pacientes con cáncer de mama metastásico y subtipo luminal por IHC, randomizando a las pacientes a tratamiento con hormonoterapia (letrozol) con o sin un inhibidor del CD4/6 asociado (palbociclib), y apreciaron al subdividir por subtipos intrínsecos que el intervalo libre de progresión a 3 años era casi del doble (OR 0.55 en luminal A, 0.51 en luminal B) en pacientes con subtipo intrínseco luminal asociando un inhibidor del CD4/6 a la hormonoterapia. Este beneficio no se apreció en los tumores HER2-E ni en los basal-like<sup>13</sup> (Figura 5).

El ensayo clínico EGF30008 estudió a pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y subtipo luminal por IHC randomizando a las pacientes a tratamiento con hormonoterapia (letrozol) con o sin un inhibidor de la tirosín quinasa del receptor HER2 (lapatinib). Se demostró como las mujeres con un subtipo IHC luminal y subtipo intrínseco HER2-E presentaron un intervalo libre de progresión de enfermedad significativamente mayor (6,49 meses vs. 2,6 meses, OR=0.238, p=0.02)<sup>14</sup> (Figura 6).

Por otro lado, las plataformas genómicas MamaPrint y Oncotype Dx han demostrado mediante estudios prospectivos randomizados que aportan información pronóstica de utilidad en la toma de decisiones terapéuticas en las pacientes HR+/HER2- por IHC, siendo

**Tabla 2. Asociación entre subtipos intrínsecos y respuesta a quimioterapia neoadyuvante según subtipos subrogados. Prat A, et al. BMC Med. 2015 Dec 18;13:303.**

	Global	Luminal A	Luminal B	HER2-E	Basal-Like	
	n	% pCR	% pCR	% pCR	% pCR	valor p
Total	838	23	6	16	37	<0.001
HR+/HER2-	451	12	5	15	16	<0.001
HER2+	76	34	0	33	42	0.011
HR-/HER2-	292	37	26	0	47	0.011



**Figura 5**

Intervalo libre de progresión en pacientes luminal A y luminal B. Pal: Palvociclib. PBO: Placebo. LET: Letrozol. Finn RS, et al. Clin Cancer Res. 2020 Jan 1;26(1): 110-121.

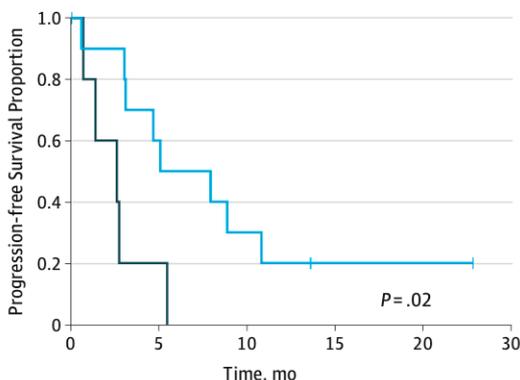
este el grupo que más se beneficia en la práctica clínica de este tipo de plataformas<sup>15-22</sup>.

El ensayo clínico TailorX<sup>19</sup> se desarrolló para valorar la efectividad de la plataforma Oncotype para seleccionar tratamiento con hormonoterapia vs. hormonoterapia más quimioterapia en pacientes sin adenopatías axilares, demostrando que aquellas pacientes mayores de 50 años con índice de recurrencia (RS) ≤25 no se beneficiaban de la quimioterapia. Para las pacientes premenopáusicas, el Oncotype Dx RS Assay<sup>20</sup> demostró que en pacientes menores de 50 años con RS<16 tampoco se beneficiaban de la quimioterapia.

Recientemente se han presentado los resultados del ensayo clínico RxPonder<sup>22</sup>, el cual se desarrolló para valorar la efectividad de la plataforma Oncotype para seleccionar tratamiento con hormonoterapia vs. hormonoterapia más quimioterapia en pacientes con 1 a 3 ganglios afectados con RS ≤25. En este estudio se randomizaron 5.015 pacientes, y se demostró que en pacientes postmenopáusicas no había diferencias significativas en cuanto a intervalo libre de enfermedad a distancia o supervivencia a 10 años.

En resumen, hay un grupo significativo de pacientes originalmente catalogadas como luminales que presentan un subtipo intrínseco no luminal, y que inicialmente presentarían un peor pronóstico con tratamiento adyuvante exclusivo con hormonoterapia. El uso de plataformas génicas permite seleccionar con gran precisión a las pacientes que se pueden beneficiar de añadir quimioterapia al tratamiento con hormonoterapia (Tabla 3).

HER2-enriched



**Figura 6**

Intervalo libre de progresión en pacientes IHC HR+/HER2-metastásico con subtipo HER2-E. Línea azul: Letrozol + Lapatinib. Línea negra: Letrozol + Placebo. Prat A, et al. JAMA Oncol. 2016 Oct 1;2(10):1278-1294.

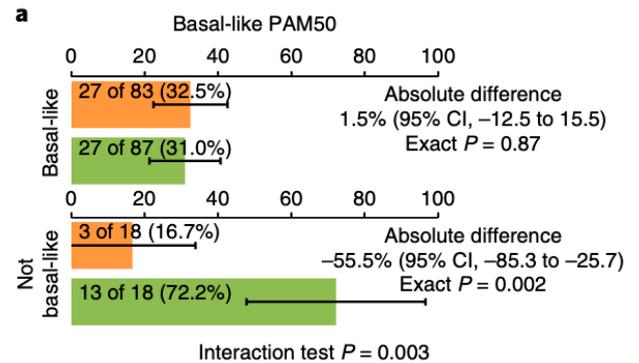
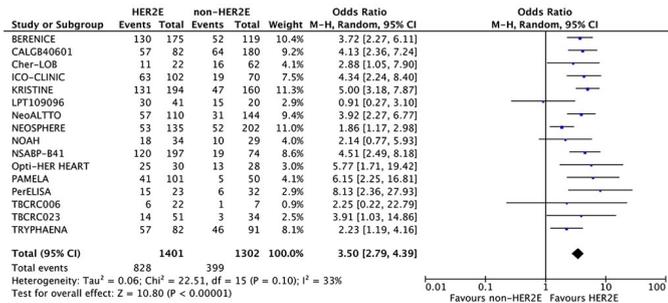
**Tumores IHC HER2+:**

Los tumores con IHC HER2+ son los que presentan una mayor heterogeneidad respecto a la expresión génica, especialmente los HR+, en los que tan solo un 29,8% presentan un subtipo HER2-E<sup>6</sup>.

Schettini et al. publicaron en 2020 una revisión sistemática en la que se comparaba la tasa de pCR en pacientes IHC HER2+ según el subtipo intrínseco, demostrando como la presencia de un subtipo intrínseco HER2-E tenían una probabilidad mucho mayor lograr pCR respecto a los demás subtipos<sup>23</sup> (OR= 3,5, p<0,001), tanto en tumores HR+ (OR=3,61, p<0,001) como en tumores HR- (OR=2,28, p<0,001) (Figura 7). Además, en esta revisión estudiaron también como la presencia de un subtipo HER2-E en esquemas de neoadyuvancia con terapia anti-HER2 sin quimioterapia asociada se asociaba a una mayor tasa de pCR (OR=5,52, p<0,001), especialmente en pacientes HR-, lo que podría abrir la puerta a la posibilidad de escalar o desescalar selectivamente el tratamiento sistémico según la expresión génica del tumor.

**Tabla 3. Toma de decisiones en la práctica clínica según RS (Oncotype Dx.)** <sup>13-17</sup>

	RS 0-10	RS 11-15	RS 16-20	RS 21-25	RS 26-100
>50 años N0					
Postmenopáusica N1		No beneficio de la quimioterapia			Beneficio significativo de quimioterapia
≤50 años N0	No beneficio de la quimioterapia		Beneficio 1,6%	Beneficio 6,5%	
Premenopáusica N1	Beneficio de quimioterapia (supervivencia +1,3%, recurrencia a distancia +6,5%)				



**Figura 7**

pCR entre subtipo HER2-E y los demás subtipos intrínsecos en el cáncer de mama. Schettini F, et al. Cancer Treat Rev. 2020 Mar;84: 101965.

**Tumores IHC HR-/HER2-:**

Son los tumores que presentan un peor pronóstico en la actualidad. Actualmente se postula la existencia de varios subtipos moleculares dentro de este grupo. Lehmann et al describieron 6 subtipos diferentes en el cáncer mama triple negativo (IHC HR-/HER2-) que incluían 2 subtipos basal-like, un inmunomodulador, uno mesenquimatoso y un luminal receptor de andrógenos (LAR)<sup>24</sup>. Al correlacionar estos subtipos con subtipo intrínseco, la mayoría de los tumores non-basal like entraban en el tipo LAR.

Tutt A, et al publicaron en 2018 el ensayo TNT, en el que randomizaron 376 pacientes con cáncer de mama triple negativo a tratamiento con carboplatino o docetaxel, apreciando como aunque en el subgrupo intrínseco basal-like no había diferencias en cuanto a la tasa de pCR, en los tumores HER2-E o luminales presentaron una tasa de respuesta completa 4 veces mayor con docetaxel (16,7% vs. 72,2%, p=0.002), por lo que estas pacientes tendrían un beneficio significativo al tratarse con quimioterapia basada en taxanos<sup>25</sup> (Figura 8).

**GENÉTICA DEL CÁNCER DE MAMA A NIVEL GERMINAL (CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO):**

Se considera que el cáncer de mama hereditario representa entre el 5-10% de los cánceres de mama diagnosticados. Sin embargo, hay entre un 15-20% de casos en los que se aprecia una agregación familiar sin tener claramente un gen de alto riesgo asociado.

Toda paciente candidata a una estudio genético debe ser valorada en una consulta de consejo genético. Esta es una valoración en la que

se realiza una evaluación de la paciente, tanto antes como después del test genético en aquellos pacientes de alto riesgo de presentar una mutación genética. Dentro del proceso de consejo genético se discute con la paciente sobre los beneficios y limitaciones del test genético y se dan recomendaciones sobre estrategias de diagnóstico precoz y de reducción de riesgo, siempre teniendo en cuenta la opinión y las características de la paciente.

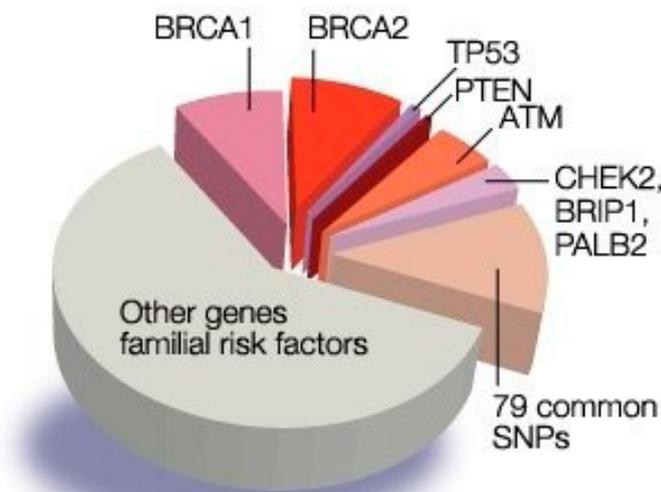
Aunque los genes más frecuentes en el desarrollo de cáncer de mama hereditario son BRCA 1 y BRCA 2 (Tabla 4), la nueva generación de técnicas de secuenciación (NGS) permite estudiar de una vez multitud de genes en una paciente, lo que ha llevado a identificar numerosos genes cuya mutación puede aumentar significativamente el riesgo de presentar cáncer de mama y ovario (Figura 9). El conocimiento de estos genes nos permite no solo conocer el riesgo de una paciente de desarrollar cáncer, sino que también nos ayuda a adaptar el tratamiento del cáncer a las necesidades de la paciente y tomar medidas para prevenir futuros tumores y adoptar estrategias preventivas para familiares con la mutación. Por otro lado, la cantidad masiva de información que nos proporcionan las técnicas de NGS ha puesto de manifiesto numerosas variantes mutacionales de significado incierto de las que no conocemos suficientemente el riesgo asociado.

Actualmente definimos las mutaciones que predisponen al cáncer de mama según el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad en mutaciones de alto riesgo (OR > 3), riesgo moderado (OR 2-3) y bajo riesgo (OR<2)<sup>26</sup> (Figura 10). Las mutaciones de alto riesgo presentan un riesgo relativo mayor de 3 de presentar cáncer de mama, y son poco frecuentes en la población. Estas mutaciones incluyen a los genes BRCA 1, BRCA2, PTEN, TP53, CDH1 y STK11 (Tabla 5). Las

**Tabla 4. Riesgo de cáncer en individuos con mutación germinal BRCA 1 y BRCA 2. Petrucelli N, et al. Gene Reviews 2016. Dec 15.**

Riesgo de cáncer en individuos con mutación germinal BRCA 1 y BRCA 2			
Tipo de cáncer	Riesgo poblacional	BRCA1	BRCA2
Mama	12%	46-87%	38-84%
Segundo cáncer primario de mama	2% a los 5 años	21% a los 10 años (30% si el primero antes de los 30 años) 83% a los 70 años	10,8% a los 10 años 62% a los 70 años
Ovario	1-2%	39-63%	16,5-27%
Ca. mama (varón)	0,1%	1,2%	8,9%
Próstata	6% a los 65 años	8,6% a los 65 años	15% a los 65 años 20% a lo largo de la vida
Páncreas	0,5%	1-3%	2-7%

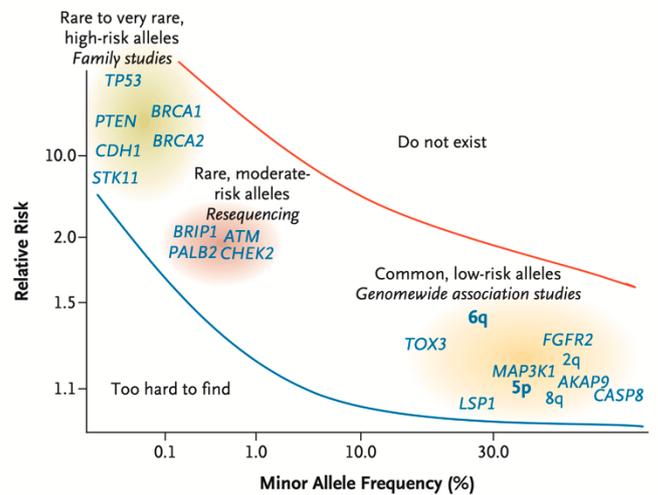
**Contribution of known genes to familial aggregation of breast cancer**



Source: Cancer Council Western Australia

**Figura 9**

Prevalencia de mutaciones de riesgo en pacientes con cáncer de mama (cada vez se conocen más mutaciones de bajo y moderado riesgo).



**Figura 10**

Genes de riesgo de cáncer de mama. Correlación de RR y prevalencia en la población. Foulkes WD. N Engl J Med. 2008 Nov 13;359(20):2143-53.

demasiado el riesgo de cáncer de mama, la presencia de varias de estas mutaciones puede dar un riesgo relativo significativo.

mutaciones de riesgo moderado tienen un riesgo relativo entre 2 y 3, y son más frecuentes que las anteriores. Incluyen a los genes CHEK2, BRIP1, ATM, PALB2, BARD1, NBS1, RAD50 y RAD51C. Esta lista ha crecido en los últimos años conforme se han ido conociendo más variantes patogénicas.

Las mutaciones de bajo riesgo son aquellas que presentan un riesgo relativo menor de 2, y son muy frecuentes en la población (se estima que hasta un 30% de la población puede tener alteraciones genéticas que aumentan el riesgo relativo de cáncer de mama)<sup>27</sup>. A este grupo se van añadiendo cada año más mutaciones o fragmentos de código genético, y aunque de manera individual no aumentan

El campo del cáncer hereditario está evolucionando muy rápido dada la gran cantidad de información que se está recogiendo acerca de nuevas mutaciones patogénicas en el contexto de la evolución de las técnicas NGS. En los últimos años se han publicado al menos 9 guías europeas con recomendaciones para el cáncer de mama y ovario hereditario<sup>28</sup>, sin contar con las actualizaciones en las guías americanas o asiáticas. La base a la hora de indicar el test genético en estas guías se basa en cribar a las pacientes para elegir aquellas en las que la probabilidad de encontrar una mutación BRCA 1 o BRCA 2 sea mayor al 10% para hacer un uso eficiente de los test genéticos. El principal problema de este abordaje es que al centrarnos en riesgo de detectar mutación BRCA la sensibilidad para detectar mutaciones en otros genes de riesgo alto o moderado es limitada, y

**Tabla 5. Genes de alto riesgo de cáncer de mama**

Riesgo de cáncer en individuos con mutación germinal BRCA 1 y BRCA 2				
Síndrome	Gen asociado	Riesgo cáncer de mama	Otros tumores	Incidencia
Sd. de cáncer de mama y ovario hereditario	BRCA 1 y BRCA 2	43-81%	Ovario, Próstata, Páncreas, Melanoma (BRCA2)	1:400-800
Sd. Cowden	PTEN	77-85%	Útero, Riñón, Colorrectal, Tiroides, Melanoma	1:200.000
Sd. Li-Fraumeni	TP53	>20%	Sarcoma, Cerebro, Ca. adrenocortical, otros	1:20.000
Sd. Peutz-Jeghers	STK11	45-54%	Tracto GI, Páncreas, Pulmón, Testículo, Ovario, Cervix	1:50.000-200.000
Ca. gástrico difuso hereditario	CDH11	39-52%	Ca. gástrico	1-3% de los ca. gástricos.

se estima que con estas recomendaciones se podrían quedar hasta el 45% de pacientes con mutaciones de riesgo alto o moderado sin estudiar<sup>29, 30</sup> (Figura 11) a lo que hay que añadir que actualmente las familias tienen de media menos miembros que las generaciones previas, por lo que determinadas historias familiares a la hora de cuantificar el riesgo pueden no ser lo suficientemente informativas. La sociedad española de oncología médica (SEOM) incluyó en la guía clínica de cáncer de mama y ovario hereditario de 2019 nuevos criterios independientes de la historia familiar para la detección de mutaciones germinales<sup>28</sup> (Tabla 6).

1%, e iniciar el seguimiento con RNM cuando el riesgo a 5 años sea del 2,5%<sup>31</sup>, sin embargo, la mayoría de las guías realizan un abordaje más práctico en el que se comienza el seguimiento con mamografía y RNM a la vez. En la tabla 7 se recogen las mutaciones de riesgo alto y moderado, así como la recomendación de seguimiento según la SEOM<sup>28</sup> y la NCCN<sup>32</sup>.

**Manejo quirúrgico del riesgo familiar:**

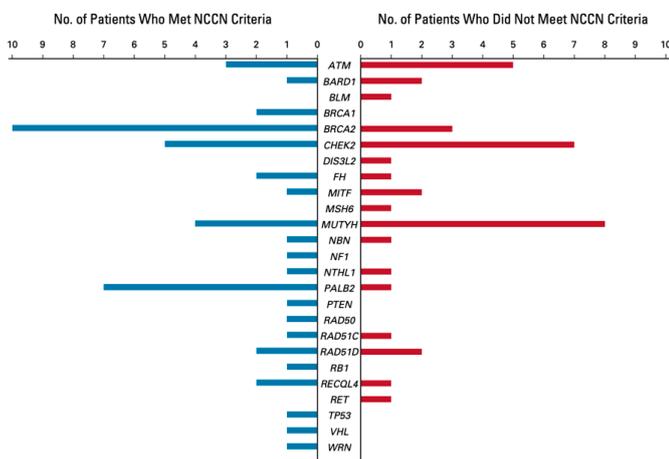
**Mastectomía reductora de riesgo en pacientes BRCA 1 y BRCA2:**

Los tumores BRCA 1 y BRCA 2 representan el 10% de los cánceres de mama y ovario hereditarios. En estas pacientes se ha demostrado como la mastectomía reductora de riesgo (MRR) preventiva es la estrategia más efectiva para disminuir el riesgo de cáncer de mama, con una disminución de riesgo de entre el 90-100%. Como contrapartida, la MRR es una intervención agresiva y mutilante en población sana, lo que puede suponer una decisión difícil para la paciente, ya que es un procedimiento irreversible, con una morbilidad quirúrgica a tener en cuenta, y que provoca un cambio en la imagen corporal y la sexualidad de la paciente, lo cual puede tener un importante impacto psicológico.

En pacientes con mutación BRCA1, se ha demostrado como la MRR a los 25 años aumenta la supervivencia global de estas pacientes un 13%, y hasta un 8% en las pacientes con mutación BRCA 2<sup>33</sup> (Figura 12).

Antes de realizar la MRR es indispensable que las pacientes tengan realizada una exploración clínica, una mamografía y una RNM mamaria en los últimos 6 meses para descartar la presencia de un cáncer, y en caso de presentar hallazgos sospechosos deberán biopsiarse.

Una de las principales dudas que surgen a la hora de indicar una MRR es cual es la edad óptima para indicar esta intervención. Ya hemos visto el enorme beneficio que supone esta cirugía a los 25 años en términos de supervivencia a largo plazo. Sin embargo, diferir la cirugía en estas pacientes hasta los 40 años disminuye el beneficio de supervivencia en un 2% en pacientes BRCA1 y en un 1% en



**Figura 11**

Valoración de presencia de mutaciones en una muestra de 1001 pacientes con cáncer de mama, la mitad de los cuales cumplía criterios NCCN 2017 para test genético comparando con los que no cumplían criterios. Beitsch PD, et al. J Clin Oncol. 2019 Feb 20;37(6): 453-460.

**Screening de portadores de mutaciones genéticas con predisposición al cáncer de mama y ovario:**

Algunos expertos recomiendan iniciar el seguimiento con mamografía cuando el riesgo a 5 años de cáncer de mama sea del

**Tabla 6. Recomendaciones SEOM 2019 para el estudio genético**

**Independientemente de la historia familiar:**

- Mujer con cáncer de mama y ovario (sincrónico o metacrónico).
- Cáncer de mama en paciente ≤40 años.
- Cáncer de mama bilateral (primer caso ≤50 años).
- Cáncer de mama triple negativo ≤60 años.
- Cáncer de ovario epitelial de alto grado no mucinoso.
- Cáncer de trompa.
- Cáncer peritoneal primario.
- Mutación BRCA somática detectada en el tumor con frecuencia alélica >30%.
- Cáncer de mama metastásico HER2- en paciente candidata a inhibidores del PARP.

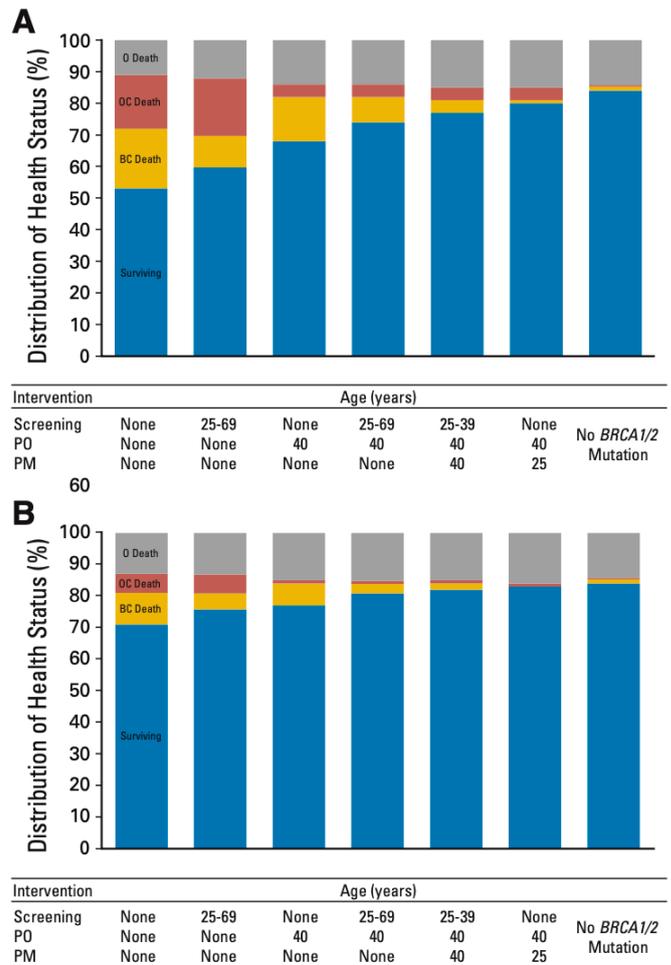
**Según historia familiar**

- 2 o más familiares de primer grado con cualquier combinación de los siguientes factores de riesgo:
  - Cáncer de mama bilateral + Cáncer de mama <60 años.
  - Cáncer de mama <50 años + cáncer de próstata o páncreas <60 años.
  - Cáncer de mama en el varón.
  - Cáncer de mama + Cáncer de ovario.
  - 2 cánceres de mama diagnosticados <50 años
- 3 o más familiares con alguno de los siguientes:
  - Cáncer de mama (al menos un caso premenopáusica).
  - Cáncer de ovario.
  - Cáncer de páncreas.
  - Cáncer de próstata (gleason ≥7).

pacientes BRCA2 (Figura 13). La realización de una MRR a los 25 años puede presentar un enorme impacto psicológico en la paciente, por lo que en casos seleccionados, teniendo en cuenta los antecedentes familiares, la edad de aparición de cáncer de mama más joven en la familia, la edad de la paciente al diagnóstico de la mutación, la posibilidad de realizarse un seguimiento adecuado, y los deseos de la paciente, sería razonable postponer la MRR.

Otra de las cuestiones a tener en cuenta es la técnica más adecuada en la MRR. Las opciones disponibles son la mastectomía clásica con o sin reconstrucción inmediata, y la mastectomía preservadora de piel con o sin conservación del complejo areola-pezones (CAP). Van Verschuer recogió en 2015 24 estudios observacionales entre 1976 y 2014 en el que se recogían 6044 MRR, en la que se detectaron 21 cánceres de mama en el seguimiento (0,7%) sin apreciarse diferencias significativas entre mastectomía clásica y preservadora de piel<sup>34</sup>. Yao K, et al publicaron un estudio en el que se realizó un seguimiento a 36 meses de 150 mastectomías profilácticas preservadoras de piel y pezón en pacientes con mutación BRCA 1 y BRCA 2 en el que solo se documentó un caso de cáncer de mama, sin afectar al CAP<sup>35</sup>. A la luz de estos datos se considera actualmente que la mastectomía preservadora de piel y pezón es una alternativa segura para la MRR, por lo que la elección de la técnica quirúrgica dependerá de factores técnicos, experiencia del cirujano y preferencias de la paciente.

La realización de una biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en estas pacientes es un tema controvertido. Kuwajerwala NK, et al publicaron en 2013 un estudio en el que se realizó un seguimiento a 170 pacientes con MRR por BRCA1 y BRCA2. En un 21,8% de los casos se realizó BSGC sin presentar en ningún caso afectación axilar, y se detectaron en la serie 2 casos de carcinoma infiltrante, ninguno de los cuales desarrolló recurrencia axilar en el seguimiento<sup>36</sup>. Actualmente



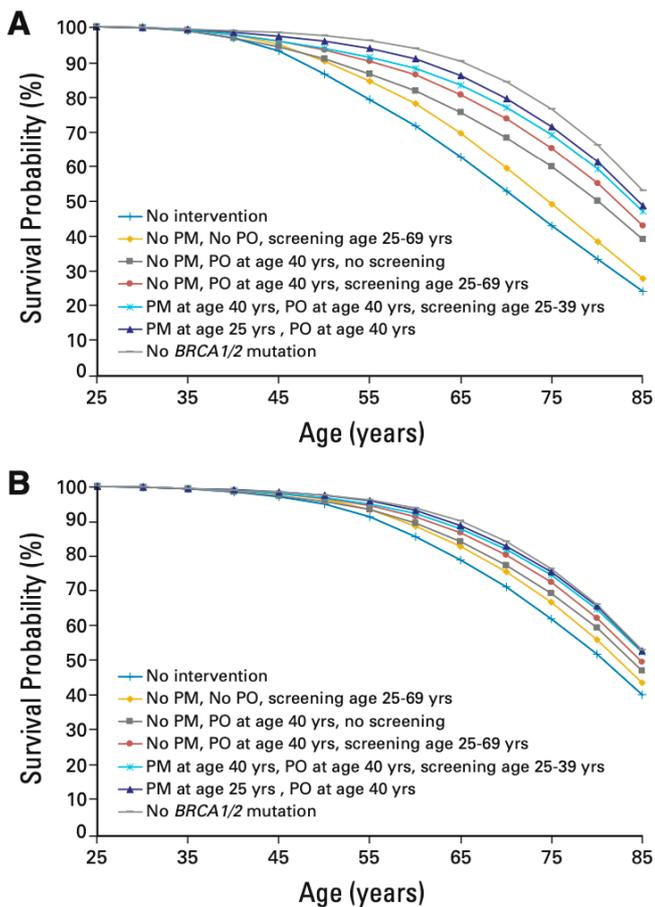
**Figura 12**

Causas de muerte hasta los 70 años tras distintas estrategias reductoras de riesgo en pacientes con mutación BRCA1 (A) y BRCA2 (B). PM: Mastectomía profiláctica. PO: Salpingo-ooforectomía profiláctica. BC Death: Muerte por cáncer de mama. OC Death: Muerte por cáncer de ovario. O Death: Otras causas de muerte. Kurian AW, et al. J Clin Oncol. 2010 Jan 10;28(2):222-231.

está aceptado que puede omitirse la BSGC en la mayoría de las MRR, y su uso debe reservarse a casos seleccionados.

Una vez realizada la MRR debe estudiarse minuciosamente el tejido mamario, ya que hasta el 5% de los casos pueden presentar cáncer de mama, la mitad de estos en forma de carcinoma infiltrante.

Uno de las principales inquietudes de las pacientes subsidiarias a MRR es como va a afectar la intervención quirúrgica a su calidad de vida. Razdan et al publicaron en 2015 una revisión sistemática en la que recogieron 22 estudios en los que se evaluaba la calidad de vida de las pacientes tras MRR<sup>37</sup>. Entre el 60-75% de las pacientes refieren estar satisfechas con el resultado estético, imagen corporal, bienestar psicológico y sexualidad, más del 85% de las pacientes manifiestan estar satisfechas con la decisión de haberse intervenido, y la ansiedad disminuye de manera significativa en la mayoría de las pacientes tras la cirugía. El principal inconveniente de esta intervención se manifiesta en la pérdida de sensibilidad de la piel de la mama, presente en más del 70% de las pacientes<sup>38</sup> (Figura 14).



se tiene menos información del beneficio de la MRR. La indicación quirúrgica se decidirá en estos casos de forma individualizada, teniendo en cuenta los antecedentes familiares de cáncer de mama, la posibilidad de realizarse un seguimiento adecuado y los deseos de la paciente<sup>28</sup>.

**Salpingo ooforectomía bilateral reductora de riesgo (SORR):**

Los genes BRCA 1 y BRCA 2 están involucrados en el 90% de los casos de cáncer de ovario hereditario. El cáncer de ovario presenta una problemática especial ya que hasta el 75% de las mujeres se diagnostican en estadio avanzado independientemente de la realización de cribado, tanto en la población general como en las pacientes con predisposición genética. La SORR en la actualidad es el método más efectivo para la disminución de riesgo de cáncer de ovario hereditario (reducción entre un 80-90% de incidencia, aunque pueden desarrollar tumor peritoneal), así como la mortalidad asociada a este tumor. Las principales guías clínicas recomiendan la realización de SORR entre los 35-40 años en mujeres portadoras BRCA1 y entre los 40-45 años en portadoras BRCA2<sup>32,36</sup>. Una vez decidida la indicación de SORR, la paciente deberá realizarse un estudio mediante ecografía transvaginal y marcadores tumorales para descartar cáncer de ovario previo a la cirugía. La SORR puede realizarse en el mismo acto quirúrgico que la MRR sin apenas aumentar la morbilidad, y a la hora del estudio anatomopatológico debe incluirse toda la pieza de manera protocolizada en busca de carcinoma oculto. Por otro lado, varios estudios han demostrado como la SORR per se es capaz de disminuir la incidencia de mama un 42% en las pacientes premenopáusicas con mutación BRCA1 y BRCA2<sup>38</sup>.

Con respecto al resto de mutaciones, cada una de ellas presenta un riesgo relativo diferente de cáncer de ovario (Tabla 8), y en función a este riesgo se discutirá con la paciente la posibilidad de SORR en casos seleccionados (Tabla 7).

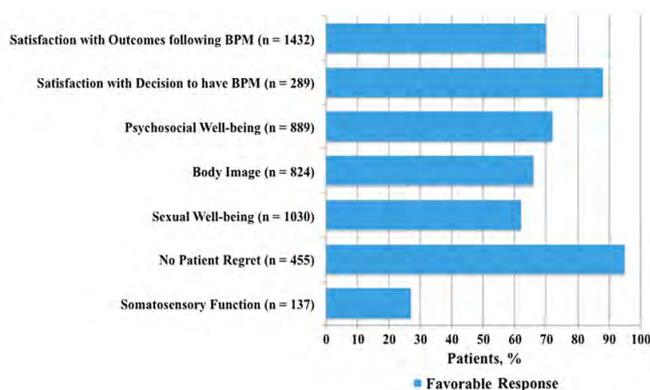
**CONCLUSIONES.**

La genética tiene un peso crucial en el cáncer de mama. A nivel somático hemos observado que los medios utilizados en la actualidad para el diagnóstico no son capaces de capturar la complejidad biológica de estos tumores. En este escenario se hace indispensable apoyarnos en estudios adicionales como las plataformas genómicas que son capaces de valorar el subtipo intrínseco o de asignar escalas de recurrencia con valor predictivo independiente que nos permiten hoy por hoy seleccionar el mejor tratamiento en un grupo importante de pacientes, y que continuarán perfeccionando la toma de decisiones terapéuticas en los próximos años.

Por otro lado, cada vez se tiene más información de mutaciones que a nivel germinal pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama, y no es suficiente en la actualidad con estar al tanto del manejo de las pacientes con mutación BRCA, ya que cada año se van añadiendo más mutaciones que hacen cada vez más complejo este campo. La comprensión de las diferentes mutaciones que pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama nos permite seleccionar estrategias preventivas con una precisión sin precedentes, en un campo todavía incipiente del que se espera que evolucione enormemente, tanto a nivel tecnológico como de conocimientos.

**Figura 13**

Supervivencia a los 70 años tras distintas estrategias reductoras de riesgo en pacientes con mutación BRCA1 (A) y BRCA2 (B). PM: Mastectomía profiláctica. PO: Salpingo-ooforectomía profiláctica. Kurian AW, et al. J Clin Oncol. 2010 Jan 10;28(2):222-231.



**Figura 14**

Proporción de respuestas favorables para cada ítem evaluado. BPM: Mastectomía bilateral profiláctica. Razdan SN, et al. Qual Life Res. 2016 JUN;25(6):1409-21.

**Mastectomía reductora de riesgo en otras mutaciones:**

La actitud a seguir ante el resto de mutaciones de alto y moderado riesgo es controvertida, ya que al ser mutaciones menos frecuentes

**Tabla 7. Recomendaciones para mutaciones de alto y moderado riesgo. SEOM (2019) y NCCN (v 2.2021). MRR: Mastectomía reductora de riesgo. SORR: Salpingo ooforectomía reductora de riesgo.**

ATM	a.- Mamografía anual (valorar tomosíntesis) + RNM mamaria desde los 40 años. b.- No hay suficiente evidencia para recomendar MRR (valorar según historia familiar y deseos de la paciente).	No hay suficiente evidencia para recomendar SORR (valorar según historia familiar y deseos de la paciente).	Ca. Páncreas:  Valorar screening con ecoendoscopia + RNM desde los 50 años (o 10 años antes del caso más joven diagnosticado en la familia) en portadores con familiares de primer grado
BARD1	a.- Mamografía anual (valorar tomosíntesis) + RNM mamaria desde los 40 años. b.- No hay suficiente evidencia para recomendar MRR (valorar según historia familiar y deseos de la paciente).	No hay evidencia de que aumente el riesgo de ca. ovario.	No hay suficiente evidencia de que aumente el riesgo de otros tumores.
BRCA1	a.- MRR a los 25 años (puede demorarse hasta los 40 años en casos seleccionados) b.- En pacientes reacias a la MRR, valorar mamografía + RNM desde los 30 años. c.- No hay evidencia del beneficio de screening de cáncer de mama en varones (valorar mamografía en caso de ginecomastia).	a.- SORR a los 35-40 años. b.- Valorar seguimiento con ecografía transvaginal + marcadores tumorales desde los 30 años hasta SORR.	Ca. Próstata:  Screening desde los 40 años.  Ca. Páncreas:  Valorar screening con ecoendoscopia + RNM desde los 50 años (o 10 años antes del caso más joven diagnosticado en la familia) en portadores con familiares de primer grado
BRCA2	a.- MRR a los 25 años (puede demorarse hasta los 40 años en casos seleccionados) b.- En pacientes reacias a la MRR, valorar mamografía + RNM desde los 30 años. c.- No hay evidencia del beneficio de screening de cáncer de mama en varones (valorar mamografía en caso de ginecomastia).	a.- SORR a los 40-45 años. b.- Valorar seguimiento con ecografía transvaginal + marcadores tumorales desde los 30 años hasta SORR.	Ca. Próstata:  Screening desde los 40 años.  Ca. Páncreas:  Valorar screening con ecoendoscopia + RNM desde los 50 años (o 10 años antes del caso más joven diagnosticado en la familia) en portadores con familiares de primer grado
BRIP1	No hay suficientes datos para elaborar recomendaciones. Basar en historia familiar.	a.- SORR a los 45-50 años. b.- Valorar seguimiento con ecografía transvaginal + marcadores tumorales desde los 40 años hasta SORR.	No hay suficiente evidencia de que aumente el riesgo de otros tumores.
CDH1	a.- Mamografía anual (valorar tomosíntesis) + RNM mamaria desde los 30 años. b.- No hay suficiente evidencia para recomendar MRR (valorar según historia familiar y deseos de la paciente).	No hay evidencia de que aumente el riesgo de ca. ovario.	Ca. Gástrico:  a.- Gastrectomía total profiláctica a los 18-40 años. b.- Endoscopia oral cada 6-12 meses para los que no acepten la gastrectomía.
CHEK2 (1100C)	a.- Mamografía anual (valorar tomosíntesis) + RNM mamaria desde los 40 años. b.- No hay suficiente evidencia para recomendar MRR (valorar según historia familiar y deseos de la paciente).	No hay evidencia de que aumente el riesgo de ca. ovario.	Ca. colon:  Colonoscopia cada 5 años desde los 40 años
MSH2 MLH1 MSH6 PMS2 EPCAM	No hay suficientes datos para elaborar recomendaciones. Basar en historia familiar.	Valorar SORR (excepto en mutación PMS2)	Ca colon:  Aumento significativo de ca. colon (valorar guías clínicas de Sd. Lynch)  Aumento de riesgo de ca. Páncreas, Útero, otros...
NF1	a.- Mamografía anual (valorar tomosíntesis) + RNM mamaria desde los 30 años. b.- No hay suficiente evidencia para recomendar MRR (valorar según historia familiar y deseos de la paciente).	No hay evidencia de que aumente el riesgo de ca. ovario.	Tumores de la vaina nerviosa periférica malignos, GIST...

**Tabla 7. Recomendaciones para mutaciones de alto y moderado riesgo. SEOM (2019) y NCCN (v 2.2021). MRR: Mastectomía reductora de riesgo. SORR: Salpingo ooforectomía reductora de riesgo.**

PALB2	a.- Mamografía anual (valorar tomosíntesis) desde los 35 años + RNM mamaria desde los 25 años. b.- Valorar posibilidad de MRR.	No hay suficiente evidencia para recomendar SORR (valorar según historia familiar y deseos de la paciente).	Evidencia limitada respecto a la asociación con otros tumores. Ca. Páncreas: Valorar screening con ecoendoscopia + RNM desde los 50 años (o 10 años antes del caso más joven diagnosticado en la familia) en portadores con familiares de primer grado Ca. Endometrio: a.- Seguimiento desde los 35 años. b.- Valorar histerectomía tras cumplir deseos genésicos.
PTEN	a.- Mamografía anual (valorar tomosíntesis) + RNM mamaria desde los 30 años. b.- Valorar posibilidad de MRR.	No hay evidencia de que aumente el riesgo de ca. ovario.	Ca. Tiroides: Ecografía tiroidea desde los 7 años. Ca. Colon: Colonoscopia cada 5 años desde los 35 años. Ca. Renal: Ecografía renal desde los 40 años.
RAD51C RAD51D	No hay suficiente evidencia para elaborar recomendaciones. Basar en historia familiar.	a.- SORR a los 45-50 años. b.- Valorar seguimiento con ecografía transvaginal + marcadores tumorales desde los 40 años hasta SORR.	No hay suficiente evidencia de que aumente el riesgo de otros tumores
STK11	a.- Mamografía anual (valorar tomosíntesis) + RNM mamaria desde los 25-30 años. b.- Valorar posibilidad de MRR.	a.- SORR a los 45-50 años. b.- Valorar seguimiento con ecografía transvaginal + marcadores tumorales desde los 40 años hasta SORR.	Valorar screening con ecoendoscopia + RNM desde los 30-35 años (o 10 años antes del caso más joven diagnosticado en la familia) en portadores con familiares de primer grado Tumores tracto GI: Endoscopia oral y colonoscopia cada 2-5 años desde los 25 años.
TP53	a.- Mamografía anual (valorar tomosíntesis) desde los 30 años + RNM mamaria desde los 20 años. b.- Valorar posibilidad de MRR		Tumores cutáneos: Valoración dermatológica anual desde los 18 años. Otros: Valorar RNM de cuerpo entero anual (nivel de evidencia 2B)

**Tabla 8. Mutaciones asociadas a cáncer de ovario y riesgo relativo respecto a la población general.**

Gen mutado	BRIP1, RAD51C, RAD51D, MSH6, STK11	MLH1, MSH2	BRCA1	BRCA2
Riesgo relativo	6-12	4-24	40-60	11-27
Edad media al diagnóstico	46-64 años	42 años	40 años	50 años

Como cirujanos no debemos ser ajenos a esta realidad, ya que es obligatorio ofrecer a nuestras pacientes todas las posibilidades que la medicina les pueda proporcionar, lo que hace de vital importancia el trabajo en unidades multidisciplinares para conseguir los mejores resultados en la lucha contra el cáncer de mama.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol.* 2010 Jun;21(6):1323-1360.
- 2.- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012 Oct 4;490(7418):61-70.
- 3.- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2206-23.
- 4.- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
- 5.- Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, Shaw KR, Ozenberger BA, Ellrott K, Shmulevich I, Sander C, Stuart JM. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Genet.* 2013 Oct;45(10):1113-20.
- 6.- Cejalvo JM et al. Distribution of the PAM50 breast cancer subtypes within each pathology-based group: a combined analysis of 15,339 patients across 29 studies. *Ann Oncol* 2017. 28(suppl. 5): V603.
- 7.- Prat A, Parker JS, Fan C, Cheang MCU, Miller LD, Bergh J, Chia SKL, Bernard PS, Nielsen TO, Ellis MJ, Carey LA, Perou CM. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol.* 2012 Nov;23(11):2866-2873.
- 8.- Prat A, Cheang MC, Galván P, Nuciforo P, Paré L, Adamo B, Muñoz M, Viladot M, Press MF, Gagnon R, Ellis C, Johnston S. Prognostic Value of Intrinsic Subtypes in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Treated With Letrozole With or Without Lapatinib. *JAMA Oncol.* 2016 Oct 1;2(10):1287-1294.
- 9.- Fujii T, Kogawa T, Dong W, Sahin AA, Moulder S, Litton JK, Tripathy D, Iwamoto T, Hunt KK, Puszta L, Lim B, Shen Y, Ueno NT. Revisiting the definition of estrogen receptor positivity in HER2-negative primary breast cancer. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2420-2428.
- 10.- Prat A, Galván P, Jimenez B, Buckingham W, Jeiranian HA, Schaper C, Vidal M, Álvarez M, Díaz S, Ellis C, Nuciforo P, Ferree S, Ribelles N, Adamo B, Ramón Y Cajal S, Peg V, Alba E. Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Core Needle Biopsy Samples with the Prosigna Assay. *Clin Cancer Res.* 2016 Feb 1;22(3):560-6.
- 11.- Prat A, Fan C, Fernández A, Hoadley KA, Martinello R, Vidal M, Viladot M, Pineda E, Arance A, Muñoz M, Paré L, Cheang MC, Adamo B, Perou CM. Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant chemotherapy. *BMC Med.* 2015 Dec 18;13:303.
- 12.- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1925-1936.
- 13.- Finn RS, Liu Y, Zhu Z, Martin M, Rugo HS, Diéras V, Im SA, Gelmon KA, Harbeck N, Lu DR, Gauthier E, Huang Bartlett C, Slamon DJ. Biomarker Analyses of Response to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition and Endocrine Therapy in Women with Treatment-Naïve Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020 Jan 1;26(1):110-121.
- 14.- Prat A, Cheang MC, Galván P, Nuciforo P, Paré L, Adamo B, Muñoz M, Viladot M, Press MF, Gagnon R, Ellis C, Johnston S. Prognostic Value of Intrinsic Subtypes in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Treated With Letrozole With or Without Lapatinib. *JAMA Oncol.* 2016 Oct 1;2(10):1287-1294.
- 15.- Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, Bender RA, Hauptmann M, van de Vijver MJ, Koornstra RH, Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, van 't Veer LJ. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Apr;120(3):655-61.
- 16.- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, Pierga JY, Brain E, Causeret S, DeLorenzi M, Glas AM, Golfnopoulos V, Goulioti T, Knox S, Matos E, Meulemans B, Neijenhuis PA, Nitz U, Passalacqua R, Ravdin P, Rubio IT, Saghatelyan M, Smilde TJ, Sotiriou C, Stork L, Straehle C, Thomas G, Thompson AM, van der Hoeven JM, Vuylsteke P, Bernardis R, Tryfonidis K, Rutgers E, Piccart M; MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):717-29.
- 17.- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, Wolmark N. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004 Dec 30;351(27):2817-26.
- 18.- Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 10;24(23):3726-34.
- 19.- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW Jr. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jul 12;379(2):111-121.
- 20.- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW Jr. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jul 12;379(2):111-121.
- 21.- Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 10;24(23):3726-34.

- 22.- Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F et al. SWOG S1007: Adjuvant trial randomized ER+ patients who had a recurrence score <25 and 1–3 positive nodes to endocrine therapy (ET) versus ET + chemotherapy. Presented at the 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). December 8–11, 2020. Abstract GS3-01.
- 23.- Schettini F, Pascual T, Conte B, Chic N, Brasó-Maristany F, Galván P, Martínez O, Adamo B, Vidal M, Muñoz M, Fernández-Martínez A, Rognoni C, Griguolo G, Guarneri V, Conte PF, Locci M, Brase JC, Gonzalez-Farre B, Villagrasa P, De Placido S, Schiff R, Veeraraghavan J, Rimawi MF, Osborne CK, Pernas S, Perou CM, Carey LA, Prat A. HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2020 Mar;84:101965.
- 24.- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011 Jul;121(7):2750-67.
- 25.- Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazínska P, Owen J, Abraham J, Barrett S, Barrett-Lee P, Brown R, Chan S, Dowsett M, Flanagan JM, Fox L, Grigoriadis A, Gutin A, Harper-Wynne C, Hatton MQ, Hoadley KA, Parikh J, Parker P, Perou CM, Roylance R, Shah V, Shaw A, Smith IE, Timms KM, Wardley AM, Wilson G, Gillett C, Lanchbury JS, Ashworth A, Rahman N, Harries M, Ellis P, Pinder SE, Bliss JM. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018 May;24(5):628-637.
- 26.- Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med.* 2008 Nov 13;359(20):2143-53.
- 27.- Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews* 2016 Dec 15.
- 28.- González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J, Graña B, Herrero A, Llorca G, González-Del-Alba A; SEOM Hereditary Cancer Working Group. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020 Feb;22(2):193-200.
- 29.- Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, Baron P, Simmons R, Smith LA, Grady I, Kinney M, Coomer C, Barbosa K, Holmes DR, Brown E, Gold L, Clark P, Riley L, Lyons S, Ruiz A, Kahn S, MacDonald H, Curcio L, Hardwick MK, Yang S, Esplin ED, Nussbaum RL. Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *J Clin Oncol.* 2019 Feb 20;37(6):453-460.
- 30.- O'Leary E, Iacoboni D, Holle J, Michalski ST, Esplin ED, Yang S, Ouyang K. Expanded Gene Panel Use for Women With Breast Cancer: Identification and Intervention Beyond Breast Cancer Risk. *Ann Surg Oncol.* 2017 Oct;24(10):3060-3066.
- 31.- Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, Offit K, Robson ME. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Sep;13(9):581-8.
- 32.- National Comprehensive Cancer Network. (2021). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. (version 2.2021).
- 33.- Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):222-31.
- 34.- van Verschuer VM, Majiers MC, van Deurzen CH, Koppert LB. Oncological safety of prophylactic breast surgery: skin-sparing and nipple-sparing versus total mastectomy. *Gland Surg.* 2015 Dec;4(6):467-75.
- 35.- Yao K, Liederbach E, Tang R, Lei L, Czechura T, Sisco M, Howard M, Hulick PJ, Weissman S, Winchester DJ, Coopey SB, Smith BL. Nipple-sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: an interim analysis and review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2015 Feb;22(2):370-6.
- 36.- Kuwajerwala NK, Dekhne NS, Pentiak PA, Fend D, Callahan RE, Amine M, Lucia V, Swartz J. Sentinel lymph node biopsy in contralateral prophylactic mastectomy: are we overtreating? Experience at a tertiary care hospital. *Clin Breast Cancer.* 2013 Aug;13(4):287-91.
- 37.- Razdan SN, Patel V, Jewell S, McCarthy CM. Quality of life among patients after bilateral prophylactic mastectomy: a systematic review of patient-reported outcomes. *Qual Life Res.* 2016 Jun;25(6):1409-21.
- 38.- Xiao YL, Wang K, Liu Q, Li J, Zhang X, Li HY. Risk reduction and survival benefit of risk-reducing salpingo-oophorectomy in hereditary breast cancer: meta-analysis and systematic review. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(1):e48-e65.