

SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

Solicitud de estudios genéticos en cáncer de mama hereditario

*Maria Dolores Mansilla,
Santiago Acevedo y
Diana Bequelman*

OBJETIVO

El asesoramiento y testeo genético debe ser parte del estándar de cuidado en pacientes con cáncer de mama (CM). La solicitud de un estudio genético germinal tiene como objetivo determinar si el caso de CM en un paciente se debe a una mutación genética heredada e identificable y en cuanto a esto personalizar las medidas de prevención y cuidado para el paciente y su familia.

El objetivo general de esta guía es proporcionar al equipo de salud una herramienta que les permita tomar las mejores decisiones sobre la solicitud de estudios genéticos relacionados con la herencia del cáncer de mama.

INTRODUCCIÓN

Las familias con predisposición hereditaria al cáncer de mama (CM) son un grupo extremadamente importante de identificar ya que pueden ser manejados con medidas específicas de prevención primaria del cáncer (quimioprevención y cirugías de reducción de riesgo), poseen protocolos diferenciados para la detección temprana, su estatus tiene impacto en las decisiones quirúrgicas y son pasibles de tratamientos con drogas específicas.

Desde el punto de vista epidemiológico el CM puede presentarse como:

- **CM esporádico**

El cáncer se desarrolla fundamentalmente por mutaciones *adquiridas* a lo largo de la vida. Es el más frecuente y corresponde al 70 -80% de los casos.

- **CM familiar**

Es aquel que se presenta con una historia familiar positiva de cáncer de mama (una o más parientes de primer o segundo grado) *sin evidencia de la presencia de una mutación en la familia*. Corresponde al 15-30% de los casos.

- **CM hereditario**

Es aquel asociado a la *presencia de un gen deficitario en su función* que causa una predisposición heredada al CM y otros tumores. El CM hereditario se transmite de una generación a otra en una familia generalmente de forma autosómica dominante. Todos los hijos (varones o mujeres) están en riesgo de heredar el gen alterado y el gen alterado puede ser heredado de cualquiera de los progenitores.

Cáncer de Mama Hereditario

El CM hereditario se presenta en el 5-10% de los casos. Los pacientes con alteraciones de la línea germinal poseen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y otras patologías (o desarrollar nuevos primarios si ya han sufrido cáncer).

Aproximadamente el 3% de los pacientes con cáncer de mama tienen una mutación de línea germinal que predispone fuertemente a desarrollar CM y otras patologías (genes de alta penetrancia) tales como BRCA1, BRCA2 y PALB2. Otro 3% aproximadamente poseen una mutación de la línea germinal en un gen que predispone en forma moderada a desarrollar cáncer de mama (genes de moderada penetrancia) tales como ATM o CHEK2.

Los genes de alta penetrancia confieren un riesgo de 4 a 10 veces mayor que la población general de padecer cáncer de mama. Los genes de moderada penetrancia confieren un riesgo dos o tres veces mayor que la población general de padecer cáncer de mama.

Los riesgos asociados a la portación de variantes patogénicas en genes de alta y moderada penetrancia relacionados a CM son detalla-

Tabla 1. Riesgos de cáncer asociados a mutaciones en genes de alta y moderada penetrancia.

	BRCA1	BRCA2	PALB2	ATM	CHEK2	Tp53	Pten	CDH1	stk11
Cáncer de mama (LT)	70%	50%	40%	35	35	54%	55%	50%	50%
Contralateral a 20 años	40%	25%	10%		(+)				
Cáncer de ovario	40%	20%	5%						20%
Cáncer de páncreas		10%	3%	5%					30%
Cáncer de mama en hombre		8%							
Cáncer de próstata		30%							
Melanoma									
Cáncer de colon							12%		40%
Cáncer de endometrio							12%		9%
Otras patologías			C. GASTRICO			SARCOMA/ C. CEREBRO	C.TIROIDE- CÁNCER RENAL 10%	CÁNCER GASTRICO 65%	TUMORES GASTROINTESTINALES

*Ref. riesgo expresado como riesgo absoluto a lo largo de la vida. LT: life time risk C.: Cáncer. Valores de riesgo obtenidos de: Ver Referencias 4-7.

dos en la tabla 1. Es importante destacar que los datos son aproximados y que se debe ser cauto en extrapolar la información a cada paciente.

1. Identificación de pacientes con predisposición hereditaria al cáncer de mama.

Se han desarrollado guías específicas para identificar pacientes con sospecha de pertenecer al grupo de cánceres hereditarios. Estas guías se encuentran en discusión, ya que hasta el 50% de los pacientes con mutaciones genéticas podrían no ser identificados si se siguen estas guías en forma estricta. A continuación, se enumeran los criterios básicos para testeo, teniendo en cuenta que los criterios de selección de pacientes para realizar testeo genético varían según las guías nacionales e internacionales (NCCN, NICE, INC) y se modifican en el tiempo según nuevos conocimientos científicos

Criterios básicos de testeo genético

- CM con diagnóstico (DX): ≤50 años
- CM a cualquier edad y:
 - Necesidad de testeo para decidir tratamiento quirúrgico o sistémico (ej.: paciente pasible de tratamiento con drogas dirigidas ya sea en

estadio inicial o metastásico o paciente que solicita Mastectomía de reducción de riesgo)

- CM triple negativo.
- Múltiples primarios mamarios (sincrónicos o metacrónicos).
- Carcinoma lobulillar e historia de cáncer gástrico.
- CM en etnia Askenazí (se sugiere asesoramiento genético en toda paciente de ascendencia askenazi, con o sin patología)
- CM en el hombre.
- CM e historia familiar de familiar de primer grado o segundo grado con:
 - CM \leq 50 años
 - CM en el hombre
 - cáncer de ovario o cáncer de páncreas o cáncer seroso de endometrio o cáncer de próstata de alto riesgo o metastásico.
 - \leq 3 familiares cercanos con CM
 - \leq 2 familiares cercanos con cáncer de mama o próstata.
- CM y otros tumores poco frecuentes (en la paciente y su familia ej, sarcoma)
- Historia familiar desconocida o limitada

• Paciente con CM o sano que no cumple los criterios ya mencionados pero posee un familiar de primer o segundo grado que cumple alguno de estos criterios (a excepción del criterio de toma de decisiones sistémicas o quirúrgicas)

• Historia familiar de cáncer de páncreas, de ovario, cáncer seroso de endometrio o de próstata agresivo o metastásico.

• Paciente con mutación patogénica o probablemente patogénica conocida en la familia.

• Paciente con estudio genético limitado (ej.: solo brca1-2 en paciente con historia familiar).

• Una mutación identificada en las pruebas genómicas tumorales que se sospecha proviene de la línea germinal.

• Un individuo con probabilidad $>$ 5% de Variante patogénica en BRCA1 / 2 basada en modelos de probabilidad (ej.: Tyrer Cusick, BOADICEA, BRCAPRO).

Caso índice adecuado

La solicitud del estudio genético como consecuencia del AGO tiene como objetivo determinar si los casos de CM en el grupo familiar se deben a una mutación genética identificable. Como más de la mitad de los casos de CM familiar no se pueden explicar por mutaciones detectables conocidas, la elección del “caso índice” a estudiar es fundamental. Este “caso índice” es el individuo de una familia a seleccionar para comenzar con el estudio, que haya padecido la enfermedad y que presente las características de los tumores hereditarios (temprana edad de diagnóstico, bilateralidad multicentricidad, etnia, etc.). Como el CM es muy prevalente en la población general no es raro encontrar casos de CM esporádicos en familias con síndromes hereditarios.

2. ¿Quién debe solicitar un estudio genético germinal?

Se recomienda que, idealmente, los estudios genéticos germinales sean realizados con un asesoramiento genético oncológico previo al testeo y posterior al testeo.

El AGO es un proceso de comunicación, cuyo objetivo es ayudar a las personas, sus familias y al equipo médico a comprender y adaptarse a las implicancias médicas, psicológicas, familiares y reproductivas de la contribución genética a determinadas condiciones de salud.

El AGO debe ser realizado por personal médico con conocimientos sobre herencia del cáncer para brindar al paciente información básica para una toma de decisiones informada.

El AGO, sobre todo en la consulta previa al testeo podrá ser realizada por el médico tratante (ver tabla 2) y luego, según organización del equipo, enviar a asesor genético/genetista ante resultados positivos, inciertos o familias de alta sospecha (Recomendamos remitirse al consenso Nacional Inter Sociedades de alto riesgo para cáncer de mama. <https://www.samas.org.ar/archivos/consensoacordado.pdf>).

Proceso del AGO

Consulta previa al testeo (*usualmente a cargo de médico tratante*)

- a) Información
- b) Evaluación del Riesgo (Percepción del riesgo, cálculos empíricos)
- c) Estudios Genéticos (Detección del caso índice, **Indicación de estudio**)

Consulta Posterior al testeo (*asesor genético/genetista*)

- a) Interpretación del resultado
- b) Manejo y Prevención (Informe del AGO, opciones de prevención, apoyo psicooncológico)
- c) Consulta de Seguimiento (paciente y familia)

Es importante destacar que los estudios relacionados a la herencia del cáncer deben realizarse en un ámbito multidisciplinario que incluye mastólogos, oncólogos, genetistas y psicooncólogos ya que el manejo de la información aportada en el test y sus limitaciones implica la necesidad de contención en su conjunto.

Tabla 2. Información Básica en consultorio a brindar previo a solicitar un estudio genético.

Consulta previa a testeo	
<i>Solicitar informacion familiar de rama materna y paterna</i>	
<i>Existe estudio previo en la familia?</i>	
<i>Identificar caso indice adecuado</i>	
<i>Valorar implicacion psicologicas (ver red flags)</i>	
	Como hablar con nuestros pacientes?
Brindar nociones basicas de biologia del cancer	<i>Solo el 10% de los canceres tiene una relacion directa con lo heredado de nuestros padres</i>
Patron de herencia autosomico dominante	<i>Existe un 50% de posibilidad que hijos y hermanos hereden la variante.</i>
Penetrancia	<i>Heredar una mutacion implica un riesgo, no una condena a enfermarse. Existen genes de alta penetrancia y moderada penetrancia.</i>
Variabilidad de expresion	<i>El riesgo es a diferentes patologias, no solo a cancer de mama. Una alteracion puede expresarse de diferentes formas.</i>
Explicacion de panel Multigenetico	<i>Un gen es la unidad física y funcional básica de la herencia. Los genes están formados por ADN. Algunos genes actúan como instrucciones para que nuestro cuerpo funcione. Si un gen esta alterado puede predisponernos a sufrir diferentes patologias.</i>
	<i>Se estudiaran un grupo de genes relacionados con la patologia, no todos nuestros mas de 20mil genes. Quedaremos en contacto para analizar la realizacion de nuevos estudios.</i>
Informar Posibilidad de resultado	<i>Positivo/Negativo (no informativo) / incierto</i>
Informar Posibilidad de hallazgos incidentales	<i>Podemos encontrar informacion que no esperabamos</i>
Discutir opciones de manejo	<i>Decision compartida</i>
	<i>Quimioprevencion</i>
	<i>Cirugias de reduccion de riesgo</i>
	<i>Deteccion temprana por imágenes</i>
	<i>Tratamientos sistemicos dirigidos</i>
Discutir manejo familiar	<i>Estos estudios ayudaran tambien al cuidado familiar. Se solicitara apoyo de equipo de asesoramiento genetico</i>
Discutir costos y necesidad de calidad de estudios	<i>Asegurarse de facilitar la realizacion del estudio y la calidad de los mismos.</i>

3. ¿Cómo solicitar un estudio genético germinal?

Se recomienda, en caso de indicación de estudio genético solicitar como estudio inicial un panel de genes para cáncer de mama hereditario. En la orden de solicitud deben figurar todos los genes de interés solicitados por el médico. El estudio limitado a genes BRCA1 y BRCA2 será valorado sólo ante pacientes añosas con necesidad de tratamiento dirigido y sin antecedente personal o familiar de sospecha.

“Solicito panel de genes para cáncer de mama hereditario” Secuenciación completa y grandes rearrreglos de genes BRCA1, BRCA2, PALB2, Tp53, Pten, ATM, CHEK2, CDH1, STK11, BARD1, RAD51C, RAD51D.

Valorar la inclusión de NF1(Neurofibromatosis) según contexto clínico. Valorar la necesidad de ampliar panel según indicación de asesor genético.

Bases biológicas: El estudio genético germinal se realiza a partir del ADN de distintas células del organismo, habitualmente en una muestra de sangre o saliva. Existen hoy diversas técnicas moleculares empleadas para el diagnóstico, como la búsqueda de mutaciones puntuales, la secuenciación completa del gen involucrado y el estudio de grandes deleciones o duplicaciones genéticas y más frecuente en la actualidad, el estudio de un grupo de genes asociados a la patología (panel de genes para cáncer hereditario).

Hay criterios de exclusión del estudio como: Menores de 18 años, personas que son incapaces de firmar el consentimiento informado o con alteraciones psicológicas que podrían afectar la capacidad de manejar el resultado del test y también aquellos que no deseen tener conocimiento de la información aportada por el testeo genético.

Por favor remitirse a los protocolos de usos e indicaciones de paneles multigenéticos para cáncer hereditario en Argentina (<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/protocolo-de-paneles-multigeneticos-en-cancer-hereditario>) y Consenso sobre Informes de Estudios Moleculares en Cáncer Hereditario (<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/consenso-sobre-informes-de-estudios-moleculares-en-cancer-hereditario>). En estas publicaciones se detallan los requerimientos técnicos para cada laboratorio. Se sugiere ser cuidadoso al momento de elegir el laboratorio donde se realizarán los estudios genéticos, ya que estos deben constar con altos estándares de calidad.

4. Resultados de Estudio genético germinal

El estudio molecular puede dar los siguientes resultados:

- **Resultado Positivo:** Se encuentra una variante patogénica o probablemente patogénica como causa de la aparición del cáncer en el paciente confirmando un síndrome. Esto implica la posibilidad de identificación de familiares portadores, conocer los riesgos y asesorar sobre estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamientos dirigidos. **Se recomienda que sean evaluados por equipos multidisciplinarios que incluyan especialistas en asesoramiento genético.**
- **Resultado verdadero negativo:** El individuo estudiado no presenta la variante familiar investigada, por lo que no puede transmitirla a su descendencia. El riesgo de este grupo es el de la población general. Habitualmente este estudio es realizado en el seno de una familia donde ya se identificó una variante (búsqueda de mutación familiar).
- **Resultado Indeterminado o no informativo:** No se encuentran en el paciente variantes relacionadas al síndrome hereditario sospechado. Al no poder determinarse el riesgo exacto se utilizan métodos empíricos para recomendar estrategias de prevención. Habitualmente es el primer estudio en una familia de sospecha, en el cual no se encuentran variantes relacionadas al cuadro familiar. La mayoría de los estudios realizados en los pacientes con cáncer de mama son no informativos (no sabemos si el cáncer que padece el paciente o su familia es o no hereditario).
- **Variantes de Significado Incierto (VUS):** Se encuentra una variante que todavía no se puede categorizar como benigna o patogénica. El estudio molecular no permite determinar si los hallazgos en los cambios de las secuencias génicas están asociados a la aparición de la enfermedad. Aquí la sugerencia hasta recategorizar la variante es el control estricto como estrategia de prevención, de acuerdo con el cuadro clínico familiar. No se recomienda tomar medidas quirúrgicas ante una VUS. Aproximadamente un 30% de los paneles de genes arrojan resultados inciertos. **Se recomienda que sean evaluados por equipos multidisciplinarios que incluyan especialistas en asesoramiento genético.**

5. Manejo de paciente con resultado positivo en BRCA1 – 2

Las mujeres con mutación demostrada o aquellas que sin mutación forman parte del grupo de alto riesgo tienen diferentes opciones para reducir su riesgo de desarrollar CM u otras patologías. Por favor remitirse a las guías correspondientes para detalle sobre manejo de alteraciones en genes no BRCA1-2.

Medidas básicas para pacientes SANAS portadoras de mutaciones en BRCA1-2 (remitirse a bibliografía específica para el manejo de cada gen)

• Vigilancia en mujeres de alto riesgo

- Autoexamen mamario mensual comenzando a la edad de 18 años,
- Examen clínico mamario (mastólogo) semianual (c/6 meses), comenzando a los 25 años,
- Vigilancia anual con resonancia magnética (RM) de la mama con gadolinio, comenzando a los 25 y hasta los 29 años Y luego mamografía más RM en forma anual.

De no disponer de RM se sugiere realizar, complementariamente a la mamografía anual, tomosíntesis y ecografía mamaria, si bien esta estrategia posee menor sensibilidad que la resonancia en la vigilancia de alto riesgo. No hay evidencia certera del impacto de la vigilancia en término de beneficio en el estadio de diagnóstico y la supervivencia.

• Quimioprevención

Actualmente no existe evidencia que avale el uso de quimioprevención en mujeres portadoras de mutación BRCA1. Respecto a las mujeres portadoras de mutación BRCA2, un pequeño subgrupo de análisis en el estudio NSABP-P1 mostró un beneficio significativo con quimioprevención en la reducción de riesgo de CM. sugerimos remitirse a artículo de revisión de la sociedad argentina de mastología (https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2014_v33_n120/Quimioprevencion.m20.pdf quimioprevención)

Mastectomía de reducción de riesgo

La mastectomía de reducción de riesgo bilateral (MRR) es una de las alternativas que se ofrecen a mujeres con alto riesgo de desarrollar un cáncer de mama con el fin de prevenir su aparición. La reducción

de riesgo está estimada en 90-95%, y aún se discute su impacto en mortalidad.

Las mujeres de alto riesgo que no tienen antecedentes personales de cáncer de mama pueden considerar la mastectomía bilateral como un medio de prevención primaria. Las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y portación de mutación germinal se encuentran en mayor riesgo de desarrollar un segundo carcinoma en la mama homolateral o contralateral y pueden considerar la mastectomía de reducción de riesgo.

La MRR es un procedimiento invasivo, irreversible, no exento de complicaciones que puede causar morbilidad física y psicológica, afectando la calidad de vida de la mujer. Por lo que la paciente deberá ser evaluada por un equipo multidisciplinario integrado por mastólogo, genetista, médico de cabecera, psicólogo y cirujano oncológico, a los fines de una adecuada selección y evaluación del riesgo.

Recomendamos remitirse al capítulo de MRR del consenso Nacional Inter Sociedades de alto riesgo para cáncer de mama. (<https://www.samam.org.ar/archivos/consensoacordado.pdf>.)

Patología Ginecológica

Las mujeres portadoras de la mutación familiar, deberían considerar la anexo- ooforectomía bilateral de reducción de riesgo entre los 35 y 40 años para BRCA1 y entre los 40-45 años para BRCA2, luego de completado el planeamiento familiar y evaluadas todas las implicancias de la cirugía.

Esta estrategia no elimina por completo el riesgo de CO, ya que existe un pequeño riesgo de carcinoma peritoneal primario que no ha sido hasta ahora exactamente cuantificado, pero se estima en menos del 5%. Por este motivo, se podría discutir realizar determinaciones periódicas de CA125 post SOOF en mujeres portadoras de mutaciones, aunque la efectividad de esta medida no ha sido aún completamente confirmada.

La vigilancia del CO no es una estrategia efectiva para la detección precoz, ni ha demostrado disminuir la mortalidad por CO en ningún grupo, sin embargo, en mujeres en riesgo de la familia, que todavía no deseen o aún no estén en edad de optar por la SOOF de reducción de riesgo, se sugiere realizar vigilancia de CO con ecografía transvaginal con doppler y dosaje de CA125 en forma semianual (cada 6 meses), comenzando entre los 30-35 años.

Se recomienda realizar SOOF en PALB2, BRIP1, RAD51C, RAD51D y evaluación en ATM, por favor remitirse a guías correspondientes.

*1: ver punto 1 de guía (Identificación de pacientes con cáncer hereditario)

*2: Testeo genético orientado a tratamiento: CM inicial con criterio de uso de iPARP, CM metastásico, CM triple Negativo, CM menor 40 años, CM con alta sospecha HF (+ovario / 1CM<50 años), paciente con diagnóstico de cáncer que solicita mastectomía de reducción de riesgo bilateral.

*3: paciente con patología psiquiátrica, paciente con duelo reciente, paciente sin aceptación de la enfermedad (Acordar con servicio de psicopatología).

*4: Ver tabla 2 de guía. Todo paciente con sospecha de heredo-familiar debe ser enviado a unidad de AGO más allá del resultado de estudio. (acordar con servicio de AGO).

• *Hombres portadores de mutación en BRCA*

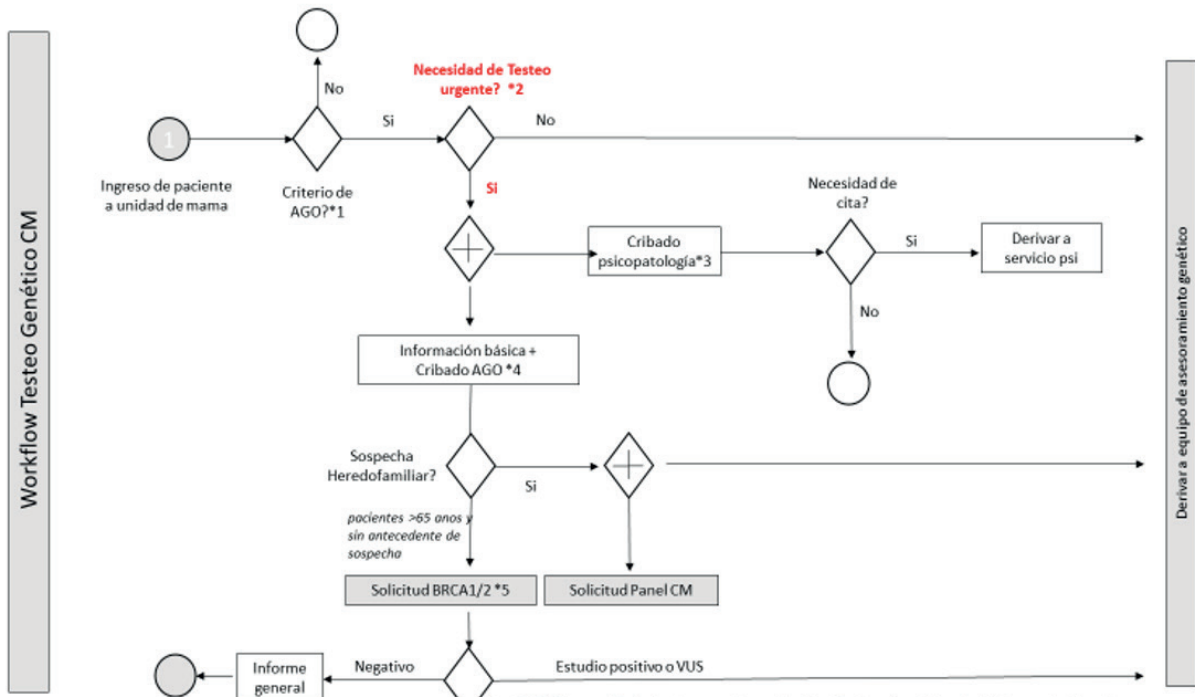
Los hombres portadores de mutación en la familia deberían realizar vigilancia de cáncer de próstata con examen clínico rectal y determinación de PSA en suero en forma anual, comenzando a los 40 años.

Debido al mayor riesgo de CM en hombres portadores, se sugiere realizar autoexamen mamario periódico y consulta inmediata ante cualquier signo detectado (nódulo, inflamación, presencia de secreciones en el pezón, etc.) hasta los 35 años y luego acompañar de examen clínico mamario anual a partir de esta edad. El valor del seguimiento radiográfico con mamografía en hombres portadores de mutaciones en BRCA no ha sido evaluado. En individuos con tejido mamario clínicamente evidente (ginecomastia) esta estrategia podría ser considerada.

Asesoramiento y testeo genético como estándar de cuidado.

Se debe incorporar el asesoramiento y testeo genético como parte del cuidado del paciente oncológico. El cuadro 1 detalla el flujo de trabajo recomendado para una unidad de mastología.

- Inicio o finalización de flujo ○
- Opciones (uno u otro camino) ◇
- Debe realizar ambas acciones ◇+



Abstract P6-08-37: A new workflow for breast cancer genetic counseling/referral. Experience of an public oncological reference center in Argentina. Maria Dolores Mansilla Figueroa, D Bequelman, J Cavallero, O Shurita, H Ursino, V Caceres and E Gonzalez DOI: 10.1158/1538-7445.SABC19-P6-08-37 Published February 2020

Psicooncología y AGO

La atención de las variables psicológicas es fundamental para la efectividad del Asesoramiento Genético (AGO).

La mayoría de las intervenciones psicooncológicas en AGO son psicoeducativas dado que el proceso no induce ni aumenta la morbilidad psicológica a largo plazo y, además, contribuye en la disminución de las preocupaciones y ansiedad ante el cáncer, en el nivel de estrés y ansiedad en general y no produce efectos negativos en la calidad de vida de los pacientes.¹³

Sin embargo, en algunos grupos de riesgo pueden existir descompensaciones emocionales y resulta de suma importancia la detección de esta población para realizar una derivación Psicooncológica con fines Psicoterapéuticos.¹³

En consecuencia, la evaluación psicooncológica es un componente clave que debe realizarse a lo largo de todas las instancias del AGO con el objetivo de determinar las posibles dificultades de adaptación de los pacientes o las propias del proceso, a los fines de detectarlas y llevar a cabo una intervención en caso de necesidad.¹⁴

¿Frente a qué circunstancias, entonces, son especialmente necesarias las intervenciones psicoterapéuticas en AGO?

- Pacientes con alto nivel de estrés previo al AGO.
- Problemas para comunicarse con los otros miembros de la familia.
- Pertenencia a familias con alteraciones psicopatológicas.
- Experiencias negativas de cáncer en la familia.
- Muerte reciente por cáncer de un miembro de la familia y la evidencia de un duelo no resuelto.
- Diagnóstico reciente de cáncer o recurrencia en el último año.
- Dificultades para recibir el resultado o continuar con el proceso.
- Tests cuyos resultados no concuerdan con los anticipados.
- Consideración de cirugía de reducción de riesgo.
- Petición del paciente.
- Petición de miembros de la familia.
- Sintomatología psicológica/psiquiátrica que exceda lo esperable como reacción vivencial transitoria del AGO.
- Sobreestimación, minimización o negación del riesgo de cáncer.

REFERENCIAS

1. Viniegra M, Núñez L. Cáncer de Mama Heredo Familiar. Evaluación de la Paciente de Alto Riesgo. Mutaciones genéticas (BRCA 1 y BRCA 2). Asesoramiento Genético. Indicación de las estrategias de control estricto y prevención. En: González E, Rancati A. Editores. Cirugía Oncoplástica de mama, ¿Cómo? ¿Cuándo?, ¿Por qué? Buenos Aires: Editorial Journal; 2013. Capítulo 4. p. 27-32.
2. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9:321-45.
3. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al: A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med* 384:440-451, 2021
4. Risk-Reducing Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Complex Discussion. Domchek SM. *JAMA*. 2019 Jan 1;321(1):27. doi: 10.1001/jama.2018.18942
5. West AH, Blazer KR, Stoll J, Jones M, Weipert CM, Nielsen SM, Kupfer SS, Weitzel JN, Olopade OI. Clinical interpretation of pathogenic ATM and CHEK2 variants on multigene panel tests: navigating moderate risk. *Fam Cancer*. 2018 Oct;17(4):495-505. doi: 10.1007/s10689-018-0070-x. PMID: 29445900; PMCID: PMC6092249.
6. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families Xin Yang <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907>
7. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf
8. Rebbeck T, Friebel T, Lynch H et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 22 (6):1055-1062,2004.
9. Nuñez, L. & col (2013). Asesoramiento genético en oncología: manual para la práctica clínica. 1a edición. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer.
10. Cruzado, J. A. (2010). La toma de decisión de los participantes en consejo genético oncológico. *Psicooncología*, 7(2), 341 – 362.
11. Cruzado, J. A., Pérez Segura, P., & Olivera, H. (2007). Consecuencias y necesidades de la intervención psicológica en consejo genético para mujeres en riesgo de cáncer de mama hereditario. *Psicooncología*, 4(2-3), 465 - 482.
12. Guía de consenso de paneles multigenéticos RACAF-INC <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/protocolo-de-panes-multigeneticos-en-cancer-hereditario>.