

Cirugía reductora de riesgo por mutaciones genéticas en pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama. Reporte de caso

Volumen 43 | N° 1 | Abril 2025

Fecha de recepción: 25/11/2024

Fecha de aprobación: 15/01/2025

Fecha de publicación: 01/04/2025

<https://doi.org/10.18537/RFCM.43.01.07>

Risk-reducing surgery for genetic mutations in patients with a family history of breast cancer. Case report

Corral Domínguez, Patricio Edmundo¹; Pazmiño Palacios, Juan Bernardo¹; Zapata Ávila, Juan Pablo²

1. CIPAM Centro Oncológico.
Cirugía. Cirugía Oncológica.
Cuenca-Ecuador
2. CIPAM Centro Oncológico.
Clínica. Oncología Clínica.
Cuenca-Ecuador

Caso
clínico

Clinical
case

Correspondencia:
patriciocorral@hotmail.com

Dirección:
De los Cristales 125. Urbanización
Colinas de Challuabamba

Código postal:
010109

Celular:
099 816 1242

Cuenca-Ecuador

Membrete bibliográfico

Corral P, Pazmiño J, Zapata J.
Cirugía reductora de riesgo por
mutaciones genéticas en pacientes
con antecedentes familiares de
cáncer de mama. Reporte de caso.
Rev. Fac. Cienc. Méd. Univ. Cuenca,
2025;43(1): 57-66. doi: 10.18537/
RFCM.43.01.07

RESUMEN

Introducción: pacientes con una carga familiar significativa de cáncer de mama deben someterse a estudios genéticos a edades tempranas, los mismos que permiten proporcionar un asesoramiento adecuado y, en caso necesario, implementar tratamientos oportunos, como cirugías reductoras de riesgo (mastectomías bilaterales). Dichos procedimientos deben ser realizados por un equipo multidisciplinario de profesionales, quienes acompañan a las pacientes desde las primeras consultas, enfatizando la importancia de los estudios genéticos, la necesidad de un tratamiento integral y el seguimiento continuo.

Caso clínico: mujer de 24 años, con carga familiar muy alta para cáncer de mama. A la exploración física, estudios de imagen: ecografía, mamografía y resonancia magnética nuclear (RMN) resultados negativos para patología mamaria; estudio de secuenciación de nueva generación (SNG) para análisis genético mostró mutaciones en *breast cancer gene 1* y *2* (BRCA 1 y 2); luego de discutir su caso se decidió realizar una mastectomía reductora de riesgo preservadora de piel y pezón con reconstrucción inmediata, anatomía patológica descartó la presencia de malignidad; por la edad y nuliparidad se decidió dejar en observación periódica los ovarios.

Conclusiones: avances en genómica permiten identificar pacientes portadoras de mutaciones a edades tempranas y plantear opciones quirúrgicas conservadoras como la mastectomía reductora de riesgo que disminuye la probabilidad de padecer cáncer de mama y aumenta su sobrevida.

Palabras clave: mutación, pruebas genéticas, neoplasias de la mama.

ABSTRACT

Introduction: patients with a significant family history of breast cancer should undergo genetic testing at an early age, which allows for appropriate counselling and, if necessary, timely treatment, such as risk-reducing surgery (bilateral mastectomies). These procedures should be performed by a multidisciplinary team of professionals, who support patients from the first consultations, emphasizing the importance of genetic testing, the need for comprehensive treatment and ongoing follow-up.

Clinical case: this is a case of a 24-year-old woman with a very high family burden for breast cancer. Physical examination and imaging studies: ultrasound, mammography and nuclear magnetic resonance (NMR) with negative results for breast pathology; next-generation sequencing (NGS) study for genetic analysis showed mutations in breast cancer gene 1 and 2 (BRCA 1 and 2); after discussing her case, it was decided to perform a risk-reducing skin- and nipple-sparing mastectomy with immediate reconstruction. The pathology ruled out the presence of malignancy; due to age and nulliparity, it was decided to keep the ovaries under periodic observation.

Conclusion: the advancement of genomics has made it possible to identify patients carrying mutations at an early age and propose conservative surgical options such as risk-reducing mastectomy, which reduces the probability of suffering from breast cancer and increases survival.

Keywords: mutation, genetic testing, breast neoplasms.

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Estadounidense de Cirujanos de Mama (The American Society of Breast Surgeons, ASBrS) en su declaración 2024, propone nuevas recomendaciones para la selección de pacientes y la solicitud de pruebas genéticas, buscando una mayor realización de pruebas genéticas asociadas al cáncer de mama desde una perspectiva de manejo integral¹.

En Norteamérica, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, ofreciéndoles la posibilidad de tomar medidas preventivas para reducir las neoplasias²⁻⁶; sin embargo, en la práctica médica son más el número de personas portadoras de mutaciones patógenas que permanecen sin detectarse, especialmente, mujeres que expresan mutaciones genéticas de *BRCA1* o *BRCA2*; sin descartar la existencia de otros genes con gran probabilidad de penetrancia y que pasan desapercibidos como son *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*, genes que de seguro originarán cáncer de mama y/u otros⁷⁻¹⁰.

Estados Unidos, durante el año 2018, registró más de 266 000 nuevos casos de cáncer de mama diagnosticados¹¹, de los cuales, alrededor del 10% se asocian con variantes patógenas de la línea germinal en varios genes¹², siendo el 50% mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*¹³⁻¹⁶. En los pacientes portadores de *BRCA1*, su riesgo oscila entre el 45% y el 65% y para *BRCA2* entre el 45% y el 85%¹⁷.

Como se conoce, el cáncer depende de varios factores para su desarrollo, siendo el hereditario el más representativo entre el 10% y 30% de casos. En la actualidad, el asesoramiento oncogenético permite identificar si existe alguna variación genética que aumenta la probabilidad de padecer este tipo de neoplasias. La decisión de ofrecer una prueba requiere tres etapas: 1) el asesoramiento antes de la prueba; 2) la consideración sobre cuál es la prueba más apropiada, y 3) el asesoramiento post-prueba^{18,19}.

Con el desarrollo del conocimiento oncogenómico se ha descubierto que las personas que tengan un gen familiar alterado y heredado, tiene un riesgo

extremadamente mayor de padecer cáncer y ese riesgo depende de su penetrancia, en el caso del cáncer de mama los principales son: *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni), *PTEN* (síndrome de Cowden), *STK11* (síndrome de Peutz-Jegher), *NF1* (Síndrome de Neurofibromatosis), *CDH1* (síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario) *MLH1*, *MSH6* (síndrome de LYNCH), *CHECK2*, entre otros^{10,12,20}.

El uso de los paneles multigénicos para detección de cáncer ha aumentado y su uso ha demostrado un mejor costo-beneficio, lo que ha traído frecuentes cambios en las recomendaciones tanto para el manejo del riesgo, el tratamiento, la prevención como en la vigilancia de nuevos tumores. Los resultados de estos exámenes ayudan a definir una línea de tratamiento para pacientes con mutaciones, mejorando la sobrevida a nivel global²⁰.

Se puede usar medicamentos para reducir el riesgo, incluidos los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (tamoxifeno y raloxifeno) o los inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol y exemestano), para tratar a mujeres posmenopáusicas o mayores de 35 años con mayor riesgo de cáncer de mama. En mujeres premenopáusicas, solo se debe utilizar tamoxifeno para la prevención del tipo primario^{10,11,21}.

Identificar que un paciente con cáncer de mama tiene una variante patogénica *BRCA1* permite saber que tiene un riesgo probable y elevado de cáncer de mama contralateral, como también de desarrollar otros tipos de cáncer en ovarios, páncreas o melanoma. Otro dato importante es que la radiación está relativamente contraindicada para pacientes portadoras de variantes patogénicas en *TP53* por su mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas secundarias^{20,22}.

El hecho de identificar una mutación patogénica hereditaria que predispone al cáncer de mama no significa necesariamente que la mastectomía sea el procedimiento adecuado para reducir el riesgo. La mastectomía reductora de riesgo se puede considerar en casos de mutaciones en *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN* y *TP53*. Además, en presencia de mutación *BRCA1* o *BRCA2*, se debe considerar la salpingooforectomía bilateral para reducir el riesgo de cáncer de ovario y de trompas de Falopio después de tener hijos o entre las edades de 35 a 40 años. Adicionalmente, se debe tener en cuenta

que la terapia de reposición hormonal para el control de los síntomas de la menopausia en mujeres sin historial de cáncer debe ser de corta duración e incluir únicamente estrógenos^{20,22}.

Los factores de riesgo asociados al cáncer de mama son: edad avanzada, sexo femenino, menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, falta de lactancia materna, antecedentes familiares, tejido mamario denso, terapia hormonal y antecedentes de radioterapia. Se debe sospechar de un síndrome hereditario cuando hay un aumento en la incidencia o historia familiar de cáncer de mama en mujeres más jóvenes, cáncer de ovario, cáncer de páncreas o cáncer de próstata agresivo²³.

Existen varias herramientas de evaluación de riesgos validadas: antecedentes familiares de Ontario, Tyrer - Cuzick, calculadora de probabilidad de un individuo de ser portador de una mutación *BRCA1* y *BRCA2* (*BRCAPRO*), o la evaluación de antecedentes familiares de siete preguntas, que pueden ayudar a identificar mujeres con riesgo de mutaciones y guiar la detección y el asesoramiento genético^{7,24}.

Una vez identificados los pacientes con mutaciones genéticas para cáncer de mama es indispensable el manejo por un equipo multidisciplinario, debido a que las cirugías reductoras de riesgo generan un impacto en los pacientes en el ámbito físico, psicológico y sexual. La guía de la NCCN recomienda en los siguientes casos: 1) Pacientes con una variante genética patogénica o probablemente patogénica de alta penetrancia (*BRCA1*, *BRCA2*, Síndrome de Li Fraumeni, *PTEN*); 2) En individuos con genes de susceptibilidad al cáncer de mama; 3) En personas con antecedentes familiares convincentes y 4) En pacientes que recibieron radiación en la pared torácica antes de los 30 años^{10,21,25}.

Posterior a la realización de la mastectomía reductora de riesgo, se puede realizar una reconstrucción mamaria inmediata o diferida. Entre las opciones se pueden indicar: 1) los expansores mamarios; 2) los implantes mamarios; 3) TRAM: *transverse rectus abdominis musculocutaneous*; 4) DIEP: *deep inferior epigastric perforator artery* y/o DEEP: *inferior epigastric perforator*; 5) SGAP: *superior gluteal artery perforator*; y 6) ALT: *anterolateral thigh perforator*²⁶⁻²⁸.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 24 años, originaria de Loja y residente en Cuenca, soltera, de condiciones socioeconómicas y culturales medias, sin antecedentes personales o quirúrgicos de importancia; psicóloga clínica de profesión. Como antecedentes relevantes: menarquia a los once años y es nulípara. Presenta una línea familiar significativa de cáncer de mama: bisabuela materna (45 años), abuela materna (43 años), tía abuela materna (55 años), tía materna (44 años), madre (46 años). Además, su padre falleció por cáncer de recto a los 46 años. La paciente no presenta sintomatología; sin embargo, por sus antecedentes, se realiza a la edad de 24 años un análisis genético de 84 genes, el que mostró mutaciones en genes *BRCA1* Y *BRCA2*.

En la exploración física, la paciente muestra un biotipo: mesomorfo, sus mamas son pequeñas con externalización de complejos areola-pezones y mínimo tejido glandular en la región paraesternal. No se palparon lesiones.

Los estudios de valoración, incluyendo ecografía y resonancia magnética nuclear, evidenciaron la presencia de una lesión nodular regular de 9 x 5 x 7 mm, a dos centímetros del complejo areola-pezones (CAP) hacia interlinea de superiores de esa mama, lo que resultaba sugestivo de fibroadenoma Bi RADS 3.

Tabla 1. Análisis genético

Nombre del paciente:	XXXX	Tipo de muestra:	Saliva	Fecha del informe:	12/sep./2022
BOD:	06/sep./1988	Fecha de recogida de la muestra:	25/ago./2022	invita #:	RQ4005478
Sexo asignado al nacer:	Femenino	Muestra de fecha de adhesión:	01/sep./2022	Equipo clínico:	XXXX
Género:	Mujer				
Identificación del paciente:	XXXX				
Motivo de la prueba	Prueba realizada				
Historia familiar	Análisis de secuencia y pruebas de eliminación/duplicación de los 84 genes enumerados en la sección Genes analizados. <i>Invitae Multi</i> – Panel sobre el cáncer				

Resultado: positivo

Una variante patogénica identificada en *BRCA1*. *BRCA1* está asociado con el síndrome de cáncer de mama y de ovario hereditario autosómico dominante.

Una variante patogénica identificada en *BRCA2*. *BRCA2* se asocia con el síndrome de cáncer de mama y de ovario hereditario autosómico dominante y con la anemia de Fanconi autosómica recesiva.

Additional Variant(s) of Uncertain Significance identified.

Gen	Variante	Cigosidad	Clasificación de variantes
BRCA1	c.2901_2902dup (p.Pro986Leufs*33)	Heterocigoto	Patogeno
BRCA2	c.1310_1313del (p.Lys437Ilefs*22)	Heterocigoto	Patogeno
AIP	c.70GC (p.Glu24Gln)	Heterocigoto	Significado incierto
POLE	c.1974GT (p.Lys658Asn)	Heterocigoto	Significado incierto

Otros genes estudiados

<i>ALK</i>	<i>DIS3L2</i>	<i>NBN</i>	<i>SDHA*</i>
<i>APC*</i>	<i>EGFR</i>	<i>NF1*</i>	<i>SDHAF2</i>
<i>ATM*</i>	<i>EPCAM*</i>	<i>NF2</i>	<i>SDHB</i>
<i>AXIN2</i>	<i>FH*</i>	<i>NTHL1</i>	<i>SDHC*</i>
<i>BAP1</i>	<i>FLCN</i>	<i>PALB2</i>	<i>SDHD</i>
<i>BARD1</i>	<i>GATA2</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>SMAD4</i>
<i>BLM</i>	<i>GPC3*</i>	<i>PHOX2B*</i>	<i>SMARCA4</i>
<i>BMPR1A</i>	<i>GREM1*</i>	<i>PMS2*</i>	<i>SMARCB1</i>
<i>BRIP1</i>	<i>HOXB13</i>	<i>POLD1*</i>	<i>SMARCE1</i>
<i>CASR</i>	<i>HRAS</i>	<i>POT1</i>	<i>STK11</i>
<i>CDC73</i>	<i>KIT</i>	<i>PRKAR1A</i>	<i>SUFU</i>
<i>CDH1</i>	<i>MAX*</i>	<i>PTCH1</i>	<i>TERC</i>
<i>CDK4</i>	<i>MEN1*</i>	<i>PTEN*</i>	<i>TERT</i>
<i>CDKN1B</i>	<i>MET*</i>	<i>RAD50</i>	<i>TMEM127</i>
<i>CDKN1C</i>	<i>MITF*</i>	<i>RAD51C</i>	<i>TP53</i>
<i>CDKN2A</i>	<i>MLH1*</i>	<i>RAD51D</i>	<i>TSC1*</i>
<i>CEBPA</i>	<i>MSH2*</i>	<i>RB1*</i>	<i>TSC2</i>
<i>CHEK2</i>	<i>MSH3*</i>	<i>RECQL4*</i>	<i>VHL</i>
<i>CTNNA1</i>	<i>MSH6*</i>	<i>RET</i>	<i>WRN*</i>
<i>DICER1*</i>	<i>MUTYH</i>	<i>RUNX*1</i>	<i>WT1</i>

Tras la discusión de su caso en la clínica de mama con la presencia de equipo multidisciplinario, oncólogos médicos, cirujanos oncólogos, radio-oncólogos, cirujanos plásticos y oncogenetista, se determinó que la mejor opción sería una mastectomía bilateral preservadora de piel y pezón, con reconstrucción inmediata mediante colocación de prótesis. La paciente aceptó el procedimiento, que se efectuó sin complicaciones y los resultados médicos, patológicos y estéticos fueron favorables.

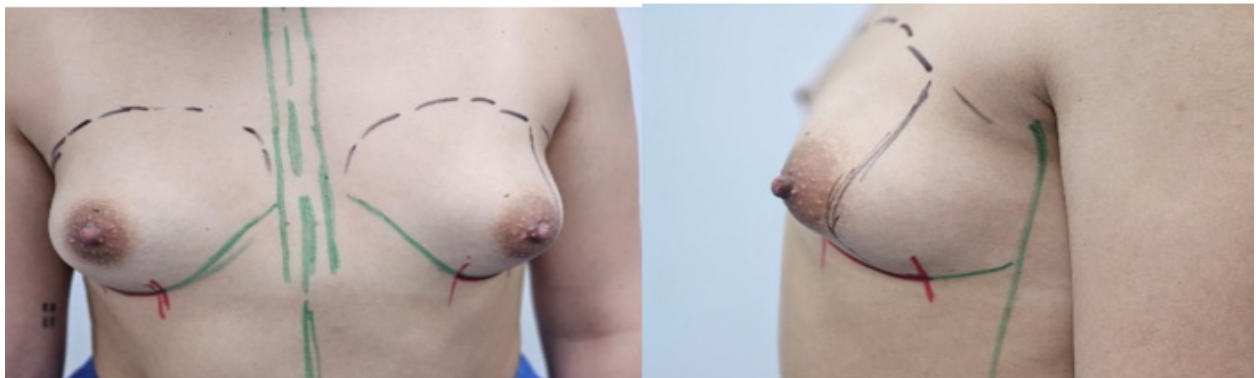


Imagen 1. Valoración prequirúrgica. Marcaje submamario a 6 cm.



Imagen 2. Técnica quirúrgica. Piezas anatómicas correspondientes a mama derecha e izquierda y colocación de implantes en el bolsillo.

Anatomía patológica confirmó la presencia de tejido retroareolar y tejido glandular mamario bilateral sin evidencia de enfermedad. No se encontró el fibroadenoma descrito en la ecografía y resonancia magnética previa.



Imagen 3. Comparación pre y postoperatoria. Simetría y forma conservadas, con mejoramiento del escote, brindando un aspecto natural a la reconstrucción.

Evolución, luego de diez meses de la intervención la paciente se encuentra disfrutando plenamente de sus actividades bio-psico-sociales; permanecerá en controles periódicos con ecografías transvaginal y CA 125 para evaluar el estado de los ovarios. Cuando ya tenga una paridad satisfecha o llegue a la edad entre los 35 – 40 años se pondrá la ooforectomía.

DISCUSIÓN

Como indica Plichta¹ en su estudio *Germline Genetic Testing: What the Breast Surgeon Needs to Know*, cualquier médico que trate el cáncer de mama, ya sea obstetra, cirujano mastólogo, cirujano oncólogo, oncólogo médico o genetista, está capacitado para evaluar a los pacientes con riesgo genético y proporcionar el asesoramiento adecuado, o derivarlos a un genetista que pueda encargarse de su caso antes, durante o después de la

prueba, así como durante el tratamiento y el seguimiento posterior. Los procesos de valoración de pacientes pueden contar con avales de diversas entidades internacionales como la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO), la Asociación Médica Estadounidense (AMA) y el Programa Nacional de Acreditación de Centros de Mama (NAPBC), además de la Sociedad Estadounidense de Cirujanos de Mama (ASBrS)^{1,18}.

El presente caso fue discutido con varios especialistas afines a esta rama médica, lo que permitió brindar a la paciente un asesoramiento adecuado, y así planificar de manera óptima su tratamiento y su seguimiento posterior²⁴. Un punto importante en la realización de estudios genéticos es la calidad con la que estos se realizan e informan. A nivel internacional, se reporta una sensibilidad cercana al 100%, con solo un 1.8% de falsos positivos, mediante el uso de métodos como la secuenciación de nueva generación (SNG), que permite realizar aproximadamente mil exámenes anuales de *BRCA1*, *BRCA2* y otros 20 genes adicionales^{9,10,14,21}.

Estos estudios son especialmente útiles para pacientes con un amplio historial familiar de cáncer, como es el caso de la paciente en cuestión, cuya familia presenta antecedentes significativos de cáncer de mama como su bisabuela, abuela, tía abuela, tía y madre, además de cáncer de recto en su padre.

Los pacientes con cáncer de mama hereditario presentan principalmente mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, los cuales se encuentran alterados en un 46 a 87% de los casos¹⁷. Este porcentaje representa el 5% de todos los cánceres de mama. Además, otros factores, como la edad en la que se presenta la enfermedad, el número de familiares afectados y los órganos involucrados (mama y/u ovario)^{15,29}, obliga a investigar exhaustivamente los antecedentes de cáncer hereditario en las familias para realizar un estudio genético que permita prevenir esta patología³.

Como lo indican investigaciones realizadas en Ecuador^{29,30} las cirugías reductoras en pacientes con riesgo de cáncer, como la mastectomía y la salpingooforectomía, disminuyen el riesgo de desarrollar esta enfermedad en un 90 a 100% y 80 a 90% respectivamente, generando un beneficio de supervivencia mayor a 25 años tanto en portadores

de *BRCA1* como de *BRCA2*², mismas que deben ser realizadas entre los 25 y 45 años, lo que concuerda con el caso de la paciente, a quien se le realizó un tratamiento personalizado que consistió en una mastectomía bilateral preservadora de piel y pezón a la edad de 24 años^{21,29,30}.

Las principales limitaciones para el correcto abordaje y estudio de pacientes con mutaciones genéticas son: en primer lugar, la falta de grupos de trabajo multidisciplinarios que permitan estudiar adecuadamente a pacientes con alto riesgo. En segundo lugar, la dificultad que presenta el acceso a las pruebas necesarias para estos estudios genéticos.

Existen consensos internacionales que indican que los pacientes con una alta probabilidad de enfermedad genética se beneficiarían de la realización de estos estudios, como propone la Sociedad Estadounidense de Cirujanos de Mama (ASBrS)¹. Es indispensable seguir investigando y acumulando casos que presenten estas alteraciones y mutaciones genéticas, con el objetivo de desarrollar una casuística propia a nivel local y nacional.

CONCLUSIONES

En mujeres jóvenes a pesar de resultados negativos para patología mamaria a la exploración física, estudios de imagen: ecografía, mamografía y resonancia magnética nuclear (RMN), se deberían realizar pruebas genéticas cuando existen antecedentes familiares de primer o segundo grado afectados por cáncer desde los 10 años para evaluar su riesgo y planificar intervenciones tempranas.

El manejo óptimo requiere un equipo multidisciplinario compuesto por genetistas, oncólogos, cirujanos especializados y otros expertos que puedan tomar decisiones personalizadas para proteger la vida del paciente y mejorar su pronóstico.

En casos de alto riesgo genético, se recomienda considerar mastectomías bilaterales preservadoras, combinadas con técnicas de reconstrucción adecuadas y seguimiento del estado ovárico.

ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente trabajo se realizó con la autorización de la paciente y la firma del respectivo consentimiento informado; sus datos personales se guardaron con

extrema confidencialidad.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Corral Domínguez Patricio Edmundo. Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Cirugía Oncológica. CIPAM Centro Oncológico. Cirugía. Cirugía Oncológica. Cuenca-Azuay-Ecuador. e-mail: patriciocorral@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1656-2609>

Pazmiño Palacios Juan Bernardo. Médico. Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica. CIPAM Centro Oncológico. Cirugía. Cirugía Oncológica. Cuenca-Azuay-Ecuador. e-mail: juanecopaz@gmail.com ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4743-7627>

Zapata Ávila Juan Pablo. Médico. Médico Especialista en Oncología Clínica. CIPAM Centro Oncológico. Clínica. Oncología Clínica. Cuenca-Azuay-Ecuador. e-mail: jpzapata@uazuay.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8822-00328>

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

PCD, JPP: concepción y diseño del trabajo. Todos los autores: redacción, revisión crítica y aprobación del documento final.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Estudio realizado con fondos propios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Plichta J, Sebastian M, Smith L, Menendez C, Johnson A, Bays S, et al. Germline Genetic Testing: What the Breast Surgeon Needs to Know. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(7):2184-2190. doi: 10.1245/s10434-019-07341-8
2. Domchek S, Friebel T, Singer C, Evans G, Lynch H, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-75. doi: 10.1001/jama.2010.1237
3. Hartmann L, Sellers T, Schaid D, Frank T, Soderberg C, Sitta D, et al. Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(21):1633-7. doi: 10.1093/jnci/93.21.1633
4. Chavarria G, Blanco E, Garita Y. Cáncer de mama asociado a mutación en genes BRCA-1 y BRCA-2. *Rev.méd.sinerg*. 2021;6(3):e650. doi:10.31434/rms.v6i3.650
5. Santana E, Colombié J, Pérez Y, Peña A, Serrano A. Agregación familiar para el cáncer de mama en pacientes de la provincia de Holguín. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 2024;40:e2977 Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v40/1561-3038-mgi-40-e2977.pdf>
6. Narod S, Brunet J, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen S, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet*. 2000;356(9245):1876-81. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03258-x
7. Beitsch P, Whitworth P, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, et al. Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *J Clin Oncol*. 2019;37(6):453-460. doi: 10.1200/JCO.18.01631
8. Yang S, Axilbund J, O'Leary E, Michalski S, Evans R, Lincoln S, et al. Underdiagnosis of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Medicare Patients: Genetic Testing Criteria Miss the Mark. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(10):2925-2931. doi: 10.1245/s10434-018-6621-4
9. Metcalfe K, Eisen A, Senter L, Armel S, Bordeleau L, Meschino W, et al. International trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer*. 2019;121(1):15-21. doi: 10.1038/s41416-019-0446-1
10. Daly M, Pilarski R, Yurgelum M, Perry M, Buys S, Dickson P, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-

- Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(4):380-391. doi: 10.6004/jccn.2020.0017.
11. NIH. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER. 2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
 12. Vázquez D, Serrano J, Noguez A, Regalado G, Lázaro J, Olivares G, et al. Prevalencia de mutación germinal de BRCA en mujeres jóvenes con cáncer de mama: experiencia de un Centro Privado de Tercer Nivel. An Med ABC. 2021; 66 (4): 249-257. doi: 10.35366/102924
 13. Corrales S, Solórzano S. La importancia del consejo genético en el cáncer de mama. Medicina Legal de Costa Rica 2020;37(1):93–100. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v37n1/2215-5287-mlcr-37-01-93.pdf>
 14. Ulloa-Miranda M, Sánchez-Forgach E, Sánchez-Aguirre F, Hernández-Valencia M, Hernández-Hernández D, Rosas-Luna M, et al. Incidencia de mutaciones genéticas en pacientes con cáncer de mama y ovario con patrón de origen hereditario. Ginecol Obstet Mex. 2020;88(2):92-97. doi: 10.24245/gom.v88i2.3427
 15. Navarro J, Holub P, Prychodzko C, Barba M, Hernández M, Naso B, et al. Cáncer de Mama en Paciente Joven. Un Caso Clínico de Manejo Multidisciplinario. Revista Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. 2024;31(1):24–8. Disponible en: <https://www.revistasaeagre.com.ar/index.php/revista/article/view/25>
 16. NIH. Learning about the BRCAX study. Disponible en: <http://www.genome.gov/10000532>
 17. Achig K, Cabrera M, Acosta M, Guerrero F. Cáncer de mama hereditario relacionado a mutaciones en BRCA1/BRCA2: Una revisión sistemática. RECIAMUC. 2023;7(1):942-961. doi:10.26820/reciamuc/7.
 18. Neves N, Boaventura C, Costa M, Bitencourt A. Implicaciones éticas de las pruebas genéticas de susceptibilidad al cáncer de mama. Rev. Bioét. 2022;30(3):636-43. doi: 10.1590/1983-80422022303557ES
 19. Pierce L, Haffty B. Radiotherapy in the Treatment of Hereditary Breast Cancer. Semin Radiat Oncol. 2011;21(1):43-50. doi: 10.1016/j.semradonc.2010.08.008
 20. Martínez J, Muñoz M, Corriols M, Silva J. Mutaciones genéticas asociadas a cáncer de mama hereditario en mujeres nicaragüenses. Revista Torreón Universitario. 2021;10(29). doi: 10.5377/rtu.v10i29.12735
 21. NCCN. Breast Cancer Risk Reduction. 2024; Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf
 22. Martínez J, Corriols M. Investigación genética del cáncer de mama hereditario en Latinoamérica y el Caribe: una revisión sistemática. Revista Torreón Universitario. 2023;12(35):125–45. doi: 10.5377/rtu.v12i35.17003
 23. Allen C, Roberts M, Guan Y. Exploring Predictors of Genetic Counseling and Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Findings from the 2015 U.S. National Health Interview Survey. J Pers Med. 2019;9(2):26. doi: 10.3390/jpm9020026.
 24. O'Sullivan C, Loprinzi C, Haddad T. Updates in the Evaluation and Management of Breast Cancer. Mayo Clin Proc. 2018;93(6):794-807. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.03.025
 25. Arrangoiz R. Indications for Risk Reducing Mastectomy (RRM). 2024. Disponible en: <https://arrangoizmd.com/2024/08/16/indications-for-risk-reducing-mastectomy-rrm/>
 26. Albornoz C, Sepúlveda S, Benítez S, Erazo C, Domínguez C. Alternativas de reconstrucción mamaria inmediata. Rev Cir. 2023;75(5):414-422. doi:10.35687/s2452-454920230051889
 27. Capitán del Río I, Rodríguez M, Cámara J, Sánchez B. Reconstrucción mamaria en el cáncer de mama: actualización. Cir Andal. 2021;32(2):160-67. doi: 10.37351/2021322.10
 28. Villegas M, Londoño C. Satisfacción con la imagen corporal y calidad de vida en mujeres con reconstrucción mamaria por cáncer: una

revisión sistemática. *Psicología y Salud*.
2019;29(2):259-268. doi: 10.25009/pys.
v29i2.2592

29. Paz-y-Miño C. Progresos genéticos y genómicos en el cáncer de mama. *Metro Ciencia*. 2022;30(1)8-13: doi: 10.47464/MetroCiencia/vol30/1/2022/8-13
30. Salazar F, Barreno-Sánchez M, Bustillos A, Hernandez E, Suero L. Avances en la investigación genética del cáncer de mama: Mini Revisión. *Investigación & Desarrollo*. 2023;18(1):1-14. doi: 10.31243/id.v18.2023.2064