



SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA  
DIVISIÓN DE PLANIFICACIÓN SANITARIA  
DEPARTAMENTO EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y SALUD BASADA EN EVIDENCIA

## RECOMENDACIÓN DE PRONÓSTICO

### INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

#### Guía de Práctica Clínica de Cáncer de mama - 2019

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas que han presentado cáncer de mama definido como hereditario ¿Se debe “realizar estudio de mutaciones (BRCA1 y BRCA2) en comparación a “no realizar”?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas que han presentado cáncer de mama definido como hereditario.

**Intervención:** Realizar estudio de mutaciones (BRCA1 Y BRCA2).

**Comparación:** No realizar.

**Desenlaces (outcomes):** Mortalidad, recaída, desarrollo de otros cánceres, desarrollo de cáncer en hijos, calidad de vida.

#### B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre cáncer de mama (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

## C. RESULTADOS

### Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en personas con cáncer de mama, en los cuales a un grupo se le realice un estudio para identificar genes BRCA1 y BRCA2 y a otro grupo no se le realice, en el que se hubiesen medido desenlaces clínicos en los pacientes y/o cambios en la toma de decisiones terapéuticas (impacto diagnóstico; evidencia directa). Se identificaron 4 revisiones sistemáticas evaluando el impacto diagnóstico del estudio de mutaciones BRCA [1-4], pero éstas no identificaron estudios primarios que aborden la pregunta de interés. Adicionalmente, se identificaron revisiones sistemáticas evaluando el pronóstico asociado a los genes BRCA1 y BRCA2 [5-84]. Debido a la alta heterogeneidad entre las poblaciones, intervenciones, comparaciones y desenlaces, no se pudo construir una matriz de evidencia.

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

|                         |                                      |
|-------------------------|--------------------------------------|
| Revisiones sistemáticas | 84 [1-84]                            |
| Estudios primarios      | Más de 50 estudios observacionales** |

\*\* No fue posible estimar el total de estudios relevantes dentro de la matriz de evidencia, ya que no fue posible construirla.

### Selección de la evidencia

Dado que no se identificaron estudios primarios sobre impacto clínico, se extendió la búsqueda a través de síntesis amplias (concepto que incluye guías clínicas, revisiones panorámicas, entre otras), evaluando los siguientes:

- US Preventive Services Task Force (USPSTF) [85].
- European Society for Medical Oncology (ESMO) [86].
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [87].

Sin embargo, tampoco se identificó evidencia en las síntesis amplias sobre el impacto clínico de realizar BRCA.

Además, se analizaron 9 artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [15,44,45,88-93]. Sin embargo, ninguno de ellos permitió estimar el impacto del estudio de mutaciones en los genes BRCA1 y/o BRCA2, ya que todos los artículos evaluaban exclusivamente su valor pronóstico.

Finalmente, de acuerdo a los estándares metodológicos actuales para la evaluación de preguntas sobre el valor de un marcador pronóstico, en ausencia de estudios que evalúen el impacto clínico de medirlo, se procedió a construir un marco analítico que permita informar indirectamente la decisión. Un marco analítico (analytical framework) es una forma de inferir las consecuencias hipotéticas que podría tener un marcador pronóstico sobre los desenlaces clínicos. Para ello, se utilizaron 13 revisiones sistemáticas [103-115] para estimar los efectos de mastectomía profiláctica en mujeres con test de BRCA positivo y 9 revisiones sistemáticas [94-102] para estimar los efectos de mastectomía profiláctica contralateral en mujeres con cáncer con BRCA positivo.

### Estimador del efecto

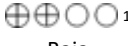
No aplica.

Metanálisis

No aplica.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

| REALIZAR ESTUDIO DE MUTACIONES BRCA1 Y BRCA2 PARA PERSONAS QUE HAN PRESENTADO CÁNCER DE MAMA DEFINIDO COMO HEREDITARIO |   |  |   |
|--|---|--|---|
| Pacientes  | Personas que han presentado cáncer de mama definido como hereditario.   |  |   |
| Intervención   | Realizar estudio de mutaciones (BRCA1 y BRCA2).   |  |   |
| Comparación  | No realizar.  |  |   |
| Desenlaces*  | Efectos   | Certeza de la evidencia (GRADE)*       | Mensajes clave en términos sencillos  |
| Beneficios clínicos en las pacientes   | <p>No se encontraron estudios que evalúen los beneficios clínicos de realizar estudio de mutaciones (BRCA1 y BRCA2). Sin embargo, se identificó evidencia que puede informar la decisión de manera indirecta:</p> <p>[94-102], De cada 1000 casos de mujeres que se realizan el estudio de mutaciones, 250 resultarán positivos y por lo tanto podrían someterse a mastectomía profiláctica contralateral presentando los siguientes efectos: 43 muertes menos (24 a 54 menos); 45 desarrollo de cáncer de mama menos (33 a 49 menos).****</p> <p>Además, entre 192 y 240 mujeres no se arrepienten de su decisión y lo recomendarían a otras mujeres [94-102].****</p>   | <p>⊕○○○<sup>1,2</sup><br/>Muy baja</p> | <p>No es posible establecer con claridad si realizar estudio de mutaciones (BRCA1 y BRCA2) tiene beneficios clínicos, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.</p>               |
| Efectos adversos en el paciente  | <p>No se encontraron estudios que evalúen los efectos adversos en la paciente de realizar estudio de mutaciones (BRCA1 y BRCA2). Sin embargo, se identificó evidencia que puede informar la decisión de manera indirecta:</p> <p>Una revisión sistemática [1] reportó aumento de ansiedad y depresión posterior al test (no se reportan datos cuantitativos por los estudios).</p> <p>Basado en los resultados de 9 revisiones sistemáticas [94-102], considerando que cada 1000 mujeres que se realizan el estudio de mutaciones, en 250 resultará positivo y por lo tanto podrían someterse a mastectomía profiláctica contralateral presentando las siguientes complicaciones: 104 mujeres operadas presentarían complicaciones tales como pérdida del implante, seroma, infecciones, necrosis y retraso en la cicatrización de heridas. Incluso, entre 28 y 38 mujeres tuvieron que ir nuevamente a cirugía. ****</p> | <p>⊕⊕○○<sup>1</sup><br/>Baja</p>       | <p>Realizar estudio de mutaciones (BRCA1 y BRCA2) podría aumentar los efectos adversos, pero la certeza de la evidencia es baja.</p>  |
| Beneficios clínicos en familiares***   | <p>No se encontraron estudios que evalúen los beneficios clínicos de realizar estudio de mutaciones (BRCA1 y BRCA2) en familiares. Sin embargo, se identificó evidencia que puede informar la decisión de manera indirecta:</p> <p>Basado en los resultados de 13 revisiones sistemáticas [103-115] considerando que cada 1000 mujeres que realizan el test, 35 familiares resultaron positivas y por lo tanto podrían someterse a mastectomía profiláctica presentando los siguientes beneficios: 3 muertes menos (2 a 3 muertes menos) y 8 desarrollo de cáncer menos (7 a 8 menos).****</p>  | <p>⊕○○○<sup>1,2</sup><br/>Muy baja</p> | <p>No es posible establecer con claridad si realizar estudio de mutaciones (BRCA1 y BRCA2) tiene beneficios clínicos en familiares, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.</p> |

|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| Efectos adversos* en familiares***  | <p>Una revisión sistemática [1] reportó aumento de ansiedad y depresión posterior al test (no se reportan datos cuantitativos por los estudios).</p> <p>Basado en los resultados de 13 revisiones sistemáticas [103-115] considerando que cada 1000 mujeres que realizan el test, 35 familiares resultaron positivas y por lo tanto podrían someterse a mastectomía profiláctica presentando las siguientes complicaciones: hasta 22 de las 35 mujeres presentan complicaciones tales como menor sensibilidad, dolor, hormigueo, infección, edema, contractura, hematomas, reconstrucciones fallidas, trombosis y embolia pulmonar.****</p> | <br>Baja | Realizar estudio de mutaciones (BRCA1 y BRCA2 podría aumentar los efectos adversos en familiares, pero la certeza de la evidencia es baja. |
| <p>IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.</p> <p>GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.</p> <p>*Beneficio clínico se refiere a cualquier desenlace que tenga impacto directo o indirecto en el manejo de los pacientes (tales como mortalidad, recaída, necesidad de quimioterapia, calidad de vida). A su vez, para efectos adversos se consideró tanto los efectos adversos del test como los efectos adversos de las decisiones que se realizan en consecuencia del resultado.</p> <p>**Prevalencia variada entre un 1% a 40% en las poblaciones estudiadas de acuerdo a los resultados de una revisión sistemática [8], por lo que se utilizó para los cálculos una estimación de un 25% de prevalencia de BRCA en mujeres con cáncer. Sin embargo, no existe representatividad latinoamericana en la revisión, ni se identificó otra fuente sistemática confiable.</p> <p>***El cálculo en familiares se estimó a partir de 1000 mujeres que se realiza el test, 250 resultan positivas para BRCA y por lo tanto sus familiares se realizarán el test. Considerando 2 familiares por mujer, suman 500 mujeres, de las cuales un 7% resultaría positivo de acuerdo a los resultados de una revisión sistemática [8]. Sin embargo, no existe representatividad latinoamericana en la revisión, ni se identificó otra fuente sistemática confiable.</p> <p>****La certeza de evidencia proveniente de las cirugías osciló entre moderada y alta, ya que provienen de estudios observacionales con efecto grande, o incluso en su comparación no hay plausibilidad biológica de efecto.</p> <p><sup>1</sup> Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que las estimaciones provienen de la capacidad predictiva del test y las conductas que pueden seguir al resultado positivo del marcador son variadas y no están claramente establecidas.</p> <p><sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por las limitaciones de la estimación de la prevalencia (diseño de estudio y sin representatividad latinoamericana).</p> <p>Además las estimaciones de efectividad de la cirugía provienen de estudios observacionales con certeza moderada (aumentada por tamaño del efecto).</p> <p><b>Fecha de elaboración de la tabla:</b> Septiembre, 2019.</p> |   |   |  |

## REFERENCIAS

1. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Haney E, Holmes R. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;322(7):666-685
2. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Fu R. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Annals of internal medicine*. 2014;160(4):255-66
3. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL, U.S. Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2005;143(5):362-79
4. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL, Walker M, Bougatsos C. Genetic Risk Assessment and BRCA Mutation Testing for Breast and Ovarian Cancer Susceptibility. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. 2005.
5. Abdulrashid K, AlHussaini N, Ahmed W, Thalib L. Prevalence of BRCA mutations among hereditary breast and/or ovarian cancer patients in Arab countries: systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2019;19(1):256.
6. Akdeniz D, Schmidt MK, Seynaeve CM, McCool D, Giardiello D, van den Broek AJ, Hauptmann M, Steyerberg EW, Hooning MJ. Risk factors for metachronous contralateral breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2019;44:1-14.
7. Antoniou A.C., Pharoah P.D.P., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L., Olsson H., Johannsson O., Borg A., Pasini B., Radice P., Manoukian S., Eccles D.M., Tang N., Olah E., Anton-Culver H., Warner E., Lubinski J., Gronwald J., Gorski B., Tulinius H., Thorlacius S., Eerola H., Nevanlinna H., Syrjakoski K., Kallioniemi O.-P., Thompson D., Evans C., Peto J., Lalloo F., Evans D.G., Easton D.F.. Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: A combined analysis of 22 population based studies. *Journal of Medical Genetics*. 2005;42(7):602-603
8. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clinical epidemiology*. 2019;11:543-561
9. Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, Mourits MJ, de Hullu JA, Kets CM. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: A systematic review. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;61:137-45.
10. Baretta Z., Mocellin S., Goldin E., Olopade O.I., Huo D.. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2016;95(40):e4975
11. Bermejo Perez MJ, Marquez Calderon S. Preventive mastectomy and oophorectomy in women who carry mutations in BRCA genes: A systematic review of the literature. *Nature*. 1995;378:789-792
12. Bianco A, Quaresima B, Pileggi C, Faniello MC, De Lorenzo C, Costanzo F, Pavia M. Polymorphic repeat length in the AIB1 gene and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis of observational studies. *PloS one*. 2013;8(3):e57781
13. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast cancer research and treatment*. 2010;119(1):13-24

14. Chen H, Wu J, Zhang Z, Tang Y, Li X, Liu S, Cao S, Li X. Association Between BRCA Status and Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:909
15. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(11):1329-33
16. Cherbal F, Bakour R, Adane S, Boualga K. BRCA1 and BRCA2 germline mutation spectrum in hereditary breast/ovarian cancer families from Maghreb countries. *Breast disease*. 2012;34(1):1-8.
17. Corso G, Feroce I, Intra M, Toesca A, Magnoni F, Sargenti M, Naninato P, Caldarella P, Pagani G, Vento A, Veronesi P, Bonanni B, Galimberti V. BRCA1/2 germline missense mutations: a systematic review. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2018;27(3):279-286
18. Cui M, Gao XS, Gu X, Guo W, Li X, Ma M, Qin S, Qi X, Xie M, Peng C, Bai Y. BRCA2 mutations should be screened early and routinely as markers of poor prognosis: evidence from 8,988 patients with prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(25):40222-40232.
19. Elit L. Familial ovarian cancer. *Canadian family physician Médecin de famille canadien*. 2001;47:778-84.
20. Faramarzi S., Dianatpour A., Ghafouri-Fard S. Association of BRCA2 variants with breast cancer risk: A meta-analysis. *Meta Gene*. 2018;17:9-16.
21. Forat-Yazdi M, Neamatzadeh H, Sheikha MH, Zare-Shehneh M, Fattahi M. BRCA1 and BRCA2 common mutations in Iranian breast cancer patients: a meta analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015;16(3):1219-24.
22. Forbes C, Fayter D, de Kock S, Quek RG. A systematic review of international guidelines and recommendations for the genetic screening, diagnosis, genetic counseling, and treatment of BRCA-mutated breast cancer. *Cancer management and research*. 2019;11:2321-2337'
23. Fournier DM, Bazzell AF, Dains JE. Comparing Outcomes of Genetic Counseling Options in Breast and Ovarian Cancer: An Integrative Review *Oncology nursing forum*. 2018;45(1):96-105
24. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(6):dju091.
25. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed : Medscape general medicine*. 2005;7(2):60
26. Gaudet MM, Kuchenbaecker KB, Vijai J, Klein RJ, Kirchoff T, McGuffog L, Barrowdale D, Dunning AM, Lee A, Dennis J, Healey S, Dicks E, Soucy P, Sinilnikova OM, Pankratz VS, Wang X, Eldridge RC, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Hogervorst FB, Peock S, Stoppa-Lyonnet D, KConFab Investigators, Peterlongo P, Schmutzler RK, Nathanson KL, Piedmonte M, Singer CF, Thomassen M, Ontario Cancer Genetics Network, Hansen Tv, Neuhausen SL, Blanco I, Greene MH, Garber J, Weitzel JN, Andrulis IL, Goldgar DE, D'Andrea E, Caldes T, Nevanlinna H, Osorio A, van Rensburg EJ, Arason A, Rennert G, van den Ouweland AM, van der Hout AH, Kets CM, Aalfs CM, Wijnen JT, Ausems MG, HEBON, EMBRACE, Frost D, Ellis S, Fineberg E, Platte R, Evans DG, Jacobs C, Adlard J, Tischkowitz M, Porteous ME, Damiola F, GEMO Study Collaborators, Golmard L, Barjhoux L, Longy M, Belotti M, Ferrer SF, Mazoyer S, Spurdle AB, Manoukian S, Barile M, Genuardi M, Arnold N, Meindl A, Sutter C, Wappenschmidt B, Domchek SM, Pfeiler G, Friedman E, Jensen UB, Robson M, Shah S, Lazaro C, Mai PL, Benitez J, Southey MC, Schmidt MK, Fasching PA, Peto J, Humphreys MK, Wang Q, Michailidou K, Sawyer EJ, Burwinkel B, Guénel P, Bojesen SE, Milne RL, Brenner H, Lochmann M, GENICA Network, Aittomäki K, Dörk

- T, Margolin S, Mannermaa A, Lambrechts D, Chang-Claude J, Radice P, Giles GG, Haiman CA, Winqvist R, Devillee P, García-Closas M, Schoof N, Hooning MJ, Cox A, Pharoah PD, Jakubowska A, Orr N, González-Neira A, Pita G, Alonso MR, Hall P, Couch FJ, Simard J, Altshuler D, Easton DF, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Offit K. Identification of a BRCA2-specific modifier locus at 6p24 related to breast cancer risk. *PLoS genetics*. 2013;9(3):e1003173
27. Grimmett C, Pickett K, Shepherd J, Welch K, Recio-Saucedo A, Streit E, Seers H, Armstrong A, Cutress RI, Evans DG, Copson E, Meiser B, Eccles D, Foster C. Systematic review of the empirical investigation of resources to support decision-making regarding BRCA1 and BRCA2 genetic testing in women with breast cancer. *Patient education and counseling*. 2018;101(5):779-788.
  28. Gui Y., Xu S., Yang X., Gu L., Zhang Z., Luo X., Chen L. A meta-analysis of biomarkers for the prognosis of triple-negative breast cancer patients. *Biomarkers in Medicine*. 2016;10(7):771-790.
  29. Guo T., Ren Y., Wang B., Huang Y., Jia S., Tang W., Luo Y.. Promoter methylation of BRCA1 is associated with estrogen, progesterone and human epidermal growth factor receptor-negative tumors and the prognosis of breast cancer: A meta-analysis. *Molecular and Clinical Oncology*. 2015;3(6):1353-1360
  30. Halbert CH, Kessler LJ, Mitchell E. Genetic testing for inherited breast cancer risk in African Americans. *Cancer investigation*. 2005;23(4):285-95
  31. Hallam S, Govindarajulu S, Hockett B, Bahl A. BRCA1/2 Mutation-associated Breast Cancer, Wide Local Excision and Radiotherapy or Unilateral Mastectomy: A Systematic Review. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2015;27(9):527-35
  32. He Q, Zhang M, Zhang J, Zhong S, Liu Y, Shen J, He J, Jiang L, Yang C, Zeng Y, Guo M, Chen X, He J, Liang W. Predictive value of BRCA1 expression on the efficacy of chemotherapy based on anti-microtubule agents: a pooled analysis across different malignancies and agents. *Annals of translational medicine*. 2016;4(6):110.
  33. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Ausems MG, Collée JM, van Doorn HC, Gomez Garcia EB, Kets CM, van Leeuwen FE, Meijers-Heijboer HE, Mourits MJ, van Os TA, Vasen HF, Verhoef S, Rookus MA, Hooning MJ, Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(5).
  34. Jara, Lilian, Morales, Sebastian, Mayo, Tomas de, Gonzalez-Hormazabal, Patricio, Carrasco, Valentina, Godoy, Raul. Mutations in BRCA1, BRCA2 and other breast and ovarian cancer susceptibility genes in Central and South American populations. *Biol. Res*. 2017;50:35-35
  35. Jégu M, Some Der A, Morcel K, Abadie C, Fritel X, Levêque J. [Breast and ovarian cancer due to BRCA1&2 hereditary cancer predisposition syndrome and reproduction: literature review]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2015;44(1):10-7
  36. Kooshyar M.M., Nasiri M.R., Nasiri K. Role of BRCA1 and BRCA2 genes in risk of breast cancer. *Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2016;19(19):25-38
  37. Kwong A, Chen JW, Shin VY. A new paradigm of genetic testing for hereditary breast/ovarian cancers. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine*. 2016;22(2):171-7.
  38. Leblond D, Brédart A, Dolbeault S, De Pauw A, Stoppa Lyonnet D, Flahault C, Sultan S. [Cognitive, emotional and behavioral impact of an uncertain outcome after study of BRCA1/2: review of the literature]. *Bulletin du cancer*. 2011;98(2):184-98.

39. Lee EH, Park SK, Park B, Kim SW, Lee MH, Ahn SH, Son BH, Yoo KY, Kang D, KOHBRA Research Group, Korean Breast Cancer Society. Effect of BRCA1/2 mutation on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2010;122(1):11-25
40. Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2007;43(2):238-57
41. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, Sassu C, Di Donato V, Perniola G, Palaia I, Monti M, Muzii L, Tombolini V, Benedetti Panici P. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2018;132:111-115
42. Mehta A, Vasudevan S, Sharma SK, Kumar D, Panigrahi M, Suryavanshi M, Gupta G. Germline BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations and variants of unknown clinical significance associated with breast/ovarian cancer: a report from North India. *Cancer management and research*. 2018;10:6505-6516
43. Miao L., Yu Y., Ji Y., Zhang B., Yuan Z., Du Y., Zhu L., Wang R., Chen N., Yuan H.. Association between BRCA1 P871L polymorphism and cancer risk: Evidence from a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(18):30587-30594.
44. Milne R.L., Osorio A., Cajal T.R.Y., Vega A., Llorc G., De La Hoya M., Diez O., Carmen Alonso M., Lazaro C., Blanco I., Sanchez-de-Abajo A., Caldes T., Blanco A., Grana B., Duran M., Velasco E., Chirivella I., Cardenosa E.E., Tejada M.-I., Berrisain E., Miramar M.-D., Calvo M.-T., Martinez E., Guillen C., Salazar R., Roman C.S., Antoniou A.C., Urioste M., Benitez J.. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(9):2861-2869.
45. Molina-Montes E, Pérez-Nevot B, Pollán M, Sánchez-Cantalejo E, Espín J, Sánchez M. Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers with a first breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2014;23(6):721-742.
46. Myers ER, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Sanders GD, Cline KE, Gray RN, Berchuck A, McCrory DC. Genomic tests for ovarian cancer detection and management. *Evidence report/technology assessment*. 2006;(145):1-100
47. Narod, Steven A, Rodríguez, Adriana A. Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Publica Mex*. 2011;53(5):420-429.
48. Neamatzadeh H, Shiryazdi SM, Kalantar SM. BRCA1 and BRCA2 mutations in Iranian breast cancer patients: A systematic review. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2015;20(3):284-93
49. Nindrea RD, Harahap WA, Aryandono T, Lazuardi L. Association of BRCA1 Promoter Methylation with Breast Cancer in Asia: A Meta- Analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2018;19(4):885-889
50. Oluwagbemiga LA, Oluwole A, Kayode AA. Seventeen years after BRCA1: what is the BRCA mutation status of the breast cancer patients in Africa? - a systematic review. *SpringerPlus*. 2012;1(1):83
51. Ossa CA, Torres D. Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries: State of the Art and Literature Review. *The oncologist*. 2016;21(7):832-9



52. Pan H, He Z, Ling L, Ding Q, Chen L, Zha X, Zhou W, Liu X, Wang S. Reproductive factors and breast cancer risk among BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: results from ten studies. *Cancer epidemiology*. 2014;38(1):1-8
53. Pena, Sérgio D. J. Clinical guide for the identification and counseling of carries of mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Rev. bras. mastologia*. 2006;16(1):38-43.
54. Peng L., Xu T., Long T., Zuo H.. Association between BRCA status and P53 status in breast cancer: A meta-analysis. *Medical Science Monitor*. 2016;22:1939-1945
55. Petelin L, Trainer AH, Mitchell G, Liew D, James PA. Cost-effectiveness and comparative effectiveness of cancer risk management strategies in BRCA1/2 mutation carriers: a systematic review. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2018;20(10):1145-1156
56. Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ. Breast carcinomas arising in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2: are they prognostically different?. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(11):3653-63
57. Qin TT, Chen T, Zhang Q, Du HN, Shu YQ, Luo K, Zhu LJ. Association between BRCA1 rs799917 polymorphism and breast cancer risk: A meta-analysis of 19,878 subjects. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomédecine & pharmacothérapie*. 2014;68(7):905-10
58. Qiu LX, Yao L, Xue K, Zhang J, Mao C, Chen B, Zhan P, Yuan H, Hu XC. BRCA2 N372H polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis involving 44,903 subjects. *Breast cancer research and treatment*. 2010;123(2):487-90.
59. Sattaratnamai A., Eslick G.D.. The brcacancer gene as a useful predictor for double primary breast and ovarian cancer: A meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2014;;i6.
60. Shao J, Yang J, Wang JN, Qiao L, Fan W, Gao QL, Feng YJ. Effect of BRCA2 mutation on familial breast cancer survival: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban*. 2015;35(5):629-34.
61. Sharma B, Preet Kaur R, Raut S, Munshi A. BRCA1 mutation spectrum, functions, and therapeutic strategies: The story so far. *Current problems in cancer*. 2018;42(2):189-207.
62. Sherman KA, Miller SM, Shaw LK, Cavanagh K, Sheinfeld Gorin S. Psychosocial approaches to participation in BRCA1/2 genetic risk assessment among African American women: a systematic review. *Journal of community genetics*. 2014;5(2):89-98.
63. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2008;107(3):309-30.
64. Soudeh GF, Ali D, Sepideh F. Meta-Analysis of BRCA1 Polymorphisms and Breast Cancer Susceptibility. *Klinicka onkologie : casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolecnosti*. 2018;31(5):330-338
65. Stordal B, Davey R. A systematic review of genes involved in the inverse resistance relationship between cisplatin and paclitaxel chemotherapy: role of BRCA1. *Current cancer drug targets*. 2009;9(3):354-65
66. Tang Q., Cheng J., Cao X., Surowy H., Burwinkel B.. Blood-based DNA methylation as biomarker for breast cancer: a systematic review. *Clinical Epigenetics*. 2016;8(1):115.
67. Templeton AJ, Gonzalez LD, Vera-Badillo FE, Tibau A, Goldstein R, Šeruga B, Srikanthan A, Pandiella A, Amir E, Ocana A. Interaction between Hormonal Receptor Status, Age and Survival

- in Patients with BRCA1/2 Germline Mutations: A Systematic Review and Meta-Regression. *PloS one*. 2016;11(5):e0154789.
68. Tun N.M., Villani G.M., Ong K.. Prevalence of BRCA1 mutations in women with triple-negative breast cancer: A systematic review. *Journal of Clinical Oncology*. 2011
  69. Tun N.M., Villani G.M., Ong K.. Risk of having BRCA mutations in women with triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;
  70. Tun NM, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo ZM. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clinical genetics*. 2014;85(1):43-8
  71. U.S. Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2005;143(5):355-61.
  72. Valachis A., Nearchou A.D.. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: A clinical approach based on a systematic review. *Cancer Research*. 2013;
  73. van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, Tollenaar RA, van Leeuwen FE. Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: what's the evidence? A systematic review with meta-analysis. *PloS one*. 2015;10(3):e0120189
  74. Vos S, van Diest PJ, Moelans CB. A systematic review on the frequency of BRCA promoter methylation in breast and ovarian carcinomas of BRCA germline mutation carriers: Mutually exclusive, or not?. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2018;127:29-41
  75. Wang ET, Pisarska MD, Bresee C, Chen YD, Lester J, Afshar Y, Alexander C, Karlan BY. BRCA1 germline mutations may be associated with reduced ovarian reserve. *Fertility and sterility*. 2014;102(6):1723-8.
  76. Wang F, Fang Q, Ge Z, Yu N, Xu S, Fan X. Common BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families: a meta-analysis from systematic review. *Molecular biology reports*. 2012;39(3):2109-18
  77. Wu L, Wang F, Xu R, Zhang S, Peng X, Feng Y, Wang J, Lu C. Promoter methylation of BRCA1 in the prognosis of breast cancer: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2013;142(3):619-27
  78. Xie Y., Gou Q., Wang Q., Zhong X., Zheng H.. The role of BRCA status on prognosis in patients with triplenegative breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(50):87151-87162
  79. Xu GP, Zhao Q, Wang D, Xie WY, Zhang LJ, Zhou H, Chen SZ, Wu LF. The association between BRCA1 gene polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(9):8681-8694.
  80. Yang M, Du X, Zhang F, Yuan S. Association between BRCA1 polymorphisms rs799917 and rs1799966 and breast cancer risk: a meta-analysis. *The Journal of international medical research*. 2019;47(4):300060519826819.
  81. Zhang L, Fang C, Xu X, Li A, Cai Q, Long X. Androgen receptor, EGFR, and BRCA1 as biomarkers in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *BioMed research international*. 2015;2015(no pagination):357485.
  82. Zhang Y, Huang M, Zhu Z. AIB1 polymorphisms with breast cancer susceptibility: a pooled analysis of variation in BRCA1/2 mutation carriers and non-carriers. *Molecular biology reports*. 2012;39(6):6881-6
  83. Zhong Q., Peng H.-L., Zhao X., Zhang L., Hwang W.-T.. Effects of BRCA1- And BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: A meta-analysis. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(1):211-220

84. Zhu Y, Wu J, Zhang C, Sun S, Zhang J, Liu W, Huang J, Zhang Z. BRCA mutations and survival in breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(43):70113-70127
85. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151:716-726.
86. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, & Senkus E. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology*. 2016; 27(suppl\_5), v103-v110.
87. NCCN National Comprehensive Cancer Network, American Cancer Society. Breast Cancer: treatment guidelines for patients. 2006: 1-82
88. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Arun BK. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 10;26(26):4282-8.
89. Balmaña J, Díez O, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol*. 2009 May;20 Suppl 4:19-20
90. Bougie O, Weberpals JL. Clinical Considerations of BRCA1- and BRCA2-Mutation Carriers: A Review. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:374012.
91. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Eeles R, Pichert G, Van t'veer L, Tung N, Weitzel JN, Couch FJ, Rubinstein WS, Ganz PA, Daly MB, Olopade OI, Tomlinson G, Schildkraut J, Blum JL, Rebbeck TR. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 1;304(9):967-75.
92. Grann VR, Patel PR, Jacobson JS, Warner E, Heitjan DF, Ashby-Thompson M, Hershman DL, Neugut AI. Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among BRCA1/2-affected mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Feb;125(3):837-47.
93. Green RF, Ari M, Kolor K, Dotson WD, Bowen S, Habarta N, Rodriguez JL, Richardson LC, Khoury MJ. Evaluating the role of public health in implementation of genomics-related recommendations: a case study of hereditary cancers using the CDC Science Impact Framework. *Genet Med*. 2019 Jan;21(1):28-37.
94. Fayanju O, Stoll C, Fowler S, Colditz G, Margenthaler J. Contralateral Prophylactic Mastectomy After Unilateral Breast Cancer. *Annals of Surgery*. 2014;260(6):1000-1010.
95. Ager B, Butow P, Jansen J, Phillips K, Porter D. Contralateral prophylactic mastectomy (CPM): A systematic review of patient reported factors and psychological predictors influencing choice and satisfaction. *The Breast*. 2016;28:107-120.
96. Aygin D, Cengiz H. Life quality of patients who underwent breast reconstruction after prophylactic mastectomy: systematic review. *Breast Cancer*. 2018;25(5):497-505.
97. Bermejo-Pérez M, Márquez-Calderón S, Llanos-Méndez A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: A systematic review. *International Journal of Cancer*. 2007;121(2):225-231.
98. Carbine N, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (Online). 2018; 4: CD002748
99. Hallam S, Govindarajulu S, Hockett B, Bahl A. BRCA1/2 Mutation-associated Breast Cancer, Wide Local Excision and Radiotherapy or Unilateral Mastectomy: A Systematic Review. *Clinical Oncology*. 2015;27(9):527-535.

100. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(15):3971-3981.
101. Liebens F, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: A systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *European Journal of Cancer*. 2007;43(2):238-257.
102. Valachis A, Nearchou A, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014;144(3):443-455.
103. De Felice F, Marchetti C, Musella A, Palaia I, Perniola G, Musio D, Muzii L, Tombolini V, Benedetti Panici P. Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis. *Annals of surgical oncology*. 2015;22((de Felice F.; Musio D.; Tombolini V.) Department of Radiotherapy, Policlinico Umberto, University of Rome, Rome, Italy):2876-80.
104. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL, Walker M, Bougatsos C. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL, Walker M, Bougatsos C. Genetic Risk Assessment and BRCA Mutation Testing for Breast and Ovarian Cancer Susceptibility [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005. Sep. | [Link](#) |
105. Bermejo-Pérez MJ, Márquez-Calderón S, Llanos-Méndez A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: a systematic review. *International journal of cancer*. 2007;121(2):225-31.
106. Bermejo Perez MJ, Marquez Calderon S. Preventive mastectomy and oophorectomy in women who carry mutations in BRCA genes: A systematic review of the literature. *Nature*. 1995;378:789-792.
107. Calderon-Margalit R, Paltiel O. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. 2004;112(3):357-64.
108. Wainberg S, Husted J. Utilization of screening and preventive surgery among unaffected carriers of a BRCA1 or BRCA2 gene mutation. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2004;13(12):1989-95.
109. Razdan SN, Patel V, Jewell S, McCarthy CM. Quality of life among patients after bilateral prophylactic mastectomy: a systematic review of patient-reported outcomes. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2015;25(6):1409-21.
110. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Fu R. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Annals of internal medicine*. 2013;160(4):255-66.
111. McGaughey A. Body image after bilateral prophylactic mastectomy: an integrative literature review. *Journal of midwifery & women's health*. 2006;51(6):e45-9.
112. Rowland E, Metcalfe A. A systematic review of men's experiences of their partner's mastectomy: coping with altered bodies. *Psycho-oncology*. 2014;23(9):963-74.

113. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. American journal of surgery. 2016;212(4):660-669.
114. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2010;11(11):CD002748.
115. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, Yu B, Xu T, Cai H, Zou Q. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2016;22(15):3971-81.

#### **ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

- #1 breast\*
- #2 mammary\*
- #3 mammography
- #4 mastectomy
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 cancer\*
- #7 neoplas\*
- #8 tumor\*
- #9 tumour\*
- #10 carcinoma\*
- #11 maligna\*
- #12 adenocar\*
- #13 metasta\*
- #14 mass
- #15 masses
- #16 nodul\*
- #17 oncolog\*
- #18 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
- #19 (BRCA\* OR brovca1 OR brcc1)
- #20 #5 AND #18 AND #19