





## Artículo Original

# Mutaciones genéticas en pacientes con cáncer de mama en Paraguay

## Genetic Mutations in Patients with Breast Cancer in Paraguay

 Sanabria Zuzulich, Valeria<sup>1</sup>;  Martínez, Patricia<sup>1</sup>;  López Fernández, Roberto<sup>1</sup>;  
 Collante, Analía<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Unidad de Enfermedades Mamarias. San Lorenzo | Paraguay.

### Como referenciar éste artículo | How to reference this article:

Sanabria Zuzulich V, Martínez P, López Fernández R, Collante A. Mutaciones genéticas en pacientes con cáncer de mama en Paraguay. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)*, Diciembre - 2025; 58(3): 17-25.

## RESUMEN

**Introducción:** La identificación de mutaciones genéticas germinales en pacientes con cáncer de mama (BRCA1/2, PAB2, TP53, entre otros) es fundamental para comprender la etiología del cáncer de mama, especialmente en poblaciones con predisposición familiar y es crucial para la evaluación y el manejo del riesgo en pacientes con cáncer de mama. La prevalencia de estas mutaciones puede variar ampliamente entre diferentes poblaciones. En Paraguay aún no se conoce esa prevalencia, debido a la falta de una base de datos de mutaciones genéticas germinales halladas en la población y la falta de publicaciones al respecto. **Objetivo:** Describir las mutaciones germinales halladas en estudio genético de mujeres con cáncer de mama en Paraguay, vistas en consulta de asesoramiento genético de 3 centros hospitalarios. **Material y Métodos:** Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, multicéntrico, de hallazgos de mutaciones germinales en pacientes con cáncer de mama desde diciembre 2020 hasta diciembre 2024. **Resultados:** 69 pacientes con cáncer de mama fueron testeadas. Mutaciones en los genes BRCA2 (12,5 %) y PALB2 (9,4 %) fueron más frecuentes. La mayoría de las mutaciones fueron VUS (31,9 %), seguidas de hallazgos patogénicos (14,5 %). Los genes de alto riesgo mostraron una relación significativa con los hallazgos patogénicos. **Conclusión:** La frecuencia de mutaciones en PALB2 fue significativa y similar a la de BRCA2, sobre todo, en pacientes menores de 45 años con tumores Luminales y antecedentes familiares de cáncer. Si bien la mayoría de los hallazgos fueron VUS, los genes de alto riesgo mostraron una relación significativa con los hallazgos patogénicos.

**Palabras Clave:** cáncer, mama, variantes, patogénicas, germinal.

**Autor correspondiente:** Prof. Dra. Valeria Sanabria Zuzulich. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Unidad de Enfermedades Mamarias. Asunción, Paraguay. Email: [dravsanabria@gmail.com](mailto:dravsanabria@gmail.com).

**Editor responsable:**  Prof. Dr. Hassel Jimmy Jiménez\*,  Dra. Lourdes Talavera\*.

\*Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo, Paraguay.

Fecha de recepción el 27 de setiembre del 2025; aceptado el 9 de diciembre del 2025.

## ABSTRACT

**Introduction:** Testing for germline genetic mutations in patients with breast cancer (BRCA1/2, PALB2, TP 53, and others) is important to understanding the etiology of breast cancer, especially in populations with family predisposition and is particularly important for the evaluation and risk management in patients with breast cancer. The prevalence of these genetic mutations can vary widely between different populations. In Paraguay, this prevalence is not yet known, due to the lack of a database of germline genetic mutations found in the population and the lack of publications on this topic. **Objective:** to describe the germline mutations found in genetic testing in women with breast cancer in Paraguay, seen in the genetic counseling consultation of 3 hospitals. **Material and Methods:** This is a descriptive, retrospective, multicenter observational study of germline mutations found in patients with breast cancer from December 2020 to December 2024. **Results:** 69 patients with breast cancer were tested. Mutations in BRCA2 (12.5%) and PALB2 (9.4%) genes were most frequent. Most of the mutations found were VUS (31.9%), followed by pathogenic findings (14.5 %). High-risk genes showed a significant relationship with pathogenic findings. **Conclusion:** The frequency of PALB2 mutations was significant, and similar to that of BRCA2 mutations, especially in patients under 45 years of age with luminal cancers and a family history of cancer. The finding of PALB2 mutations was significant and similar in frequency to the finding of mutation in the BRCA 2 gene, especially in patients under 45 years of age with Luminal cancer and a family history not only of breast cancer but other cancers. While most of these findings found were VUS, high-risk genes showed a significant relationship with pathogenic findings.

**Keywords:** cancer, breast, variants, pathogenic, germline.

## Introducción

La identificación de mutaciones genéticas germinales en pacientes con cáncer de mama ha sido fundamental para comprender la etiología del cáncer de mama, especialmente en poblaciones con predisposición familiar. La prevalencia y el impacto de estas mutaciones pueden variar significativamente entre diferentes grupos étnicos y regiones geográficas, influenciados tanto por factores genéticos como ambientales.

Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son las más estudiadas. Se sabe que estas mutaciones confieren un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama y de ovario, y los estudios indican que aproximadamente el 15-20 % de los casos de cáncer de mama se atribuyen a estas alteraciones genéticas <sup>(1-3)</sup>. La penetrancia de estas mutaciones puede verse influenciada por varios factores, incluidos los antecedentes

familiares y la presencia de otras mutaciones genéticas. Por ejemplo, las investigaciones han demostrado que las familias con múltiples casos de cáncer de mama y de ovario presentan una mayor prevalencia de mutaciones BRCA, en particular en familias en las que el cáncer de mama se diagnosticó antes de los 60 años <sup>(4)</sup>.

Otros genes como PALB2, CHEK2 y TP53 también se han visto implicados en síndromes hereditarios de cáncer de mama. Las mutaciones PALB2, por ejemplo, se han asociado con un riesgo moderado a alto de cáncer de mama, y algunos estudios sugieren que pueden conferir un riesgo comparable al de las mutaciones BRCA2 <sup>(5,6)</sup>. Las mutaciones CHEK2, aunque menos comunes, se han identificado en varias poblaciones y se asocian con un aumento modesto del riesgo de cáncer de mama <sup>(7)</sup>. Además, se ha

demostrado que las mutaciones de TP53, que están vinculadas al síndrome de Li-Fraumeni, aumentan significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de mama, particularmente en mujeres más jóvenes <sup>(8,9)</sup>.

Las pruebas genéticas se han convertido en una parte integral de la práctica clínica, lo que permite la identificación de personas sanas pero con alto riesgo de cáncer de mama y facilita estrategias de intervención temprana <sup>(10)</sup>. Por ejemplo, las mujeres con mutaciones BRCA1/2 identificadas pueden optar por una mastectomía profiláctica o una ooforectomía para reducir significativamente su riesgo de cáncer <sup>(11)</sup>.

La prevalencia de estas mutaciones puede variar ampliamente entre diferentes poblaciones. Varios estudios han informado que la frecuencia de las mutaciones de BRCA es notablemente mayor en ciertos grupos étnicos, como los judíos asquenazíes, donde la tasa de portadores puede ser de hasta 1 de cada 40 individuos <sup>(3)</sup>. Por el contrario, la investigación en poblaciones asiáticas ha revelado diferentes espectros y frecuencias de mutación, lo que destaca la importancia de los estudios específicos de la población para comprender el panorama genético del cáncer de mama <sup>(12-15)</sup>.

La identificación de estas mutaciones en pacientes con cáncer de mama puede influir en las decisiones de tratamiento, en particular con la llegada de terapias dirigidas como los inhibidores de PARP, que han demostrado eficacia en pacientes con tumores deficientes en BRCA1/2 <sup>(16,17)</sup>.

Las implicancias clínicas de identificar mutaciones de la línea germinal se extienden más allá de la evaluación de riesgos y las decisiones de tratamiento. También abarcan las dimensiones psicológicas y sociales de vivir con un riesgo hereditario de cáncer. Los pacientes a menudo enfrentan decisiones complejas con respecto a la vigilancia, las medidas preventivas y la planificación familiar, que pueden verse agravadas por la carga

emocional de conocer su predisposición genética). El asesoramiento genético desempeña un papel vital para ayudar a los pacientes a afrontar estos desafíos, proporcionándoles la información y el apoyo necesarios para tomar decisiones informadas sobre su salud <sup>(18,21)</sup>.

## OBJETIVOS:

- Describir los resultados de los estudios genéticos realizados en los pacientes con cáncer de mama mediante la identificación del panel genético realizado, cantidad de genes estudiados, genes detectados y tipo de mutaciones detectadas según su clasificación clínica (Variant of Uncertain Significance o patogénicas).
- Determinar las características de cada mutación encontrada en relación a la edad, antecedentes familiares de cáncer y subtipo biológico del cáncer.

## Materiales y Métodos

Fue un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, multicéntrico. Se incluyó a los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que asistieron a la consulta de asesoramiento genético con los resultados de un estudio genético germinal desde diciembre de 2020 a diciembre 2024.

Estos pacientes eran del Hospital de Clínicas, del Hospital Nacional de Itaugua y de un consultorio privado.

Las variables obtenidas para el estudio fueron: edad (en años cumplidos), sexo (hombre, mujer), antecedentes familiares de cáncer de mama (sí, no), antecedentes familiares de otros tipos de cáncer (sí, no), tipo de cáncer (biología molecular Luminal A y B, Her2 y Triple Negativo).

En cuanto a los datos del estudio genético, se consideraron: la metodología empleada para el estudio genético, tipo de muestra estudiada, panel genético realizado (panel específico o

amplio), genes con varian-tes detectadas (lista de genes), tipo de variantes detectadas según la significancia clínica (VUS, patogénica).

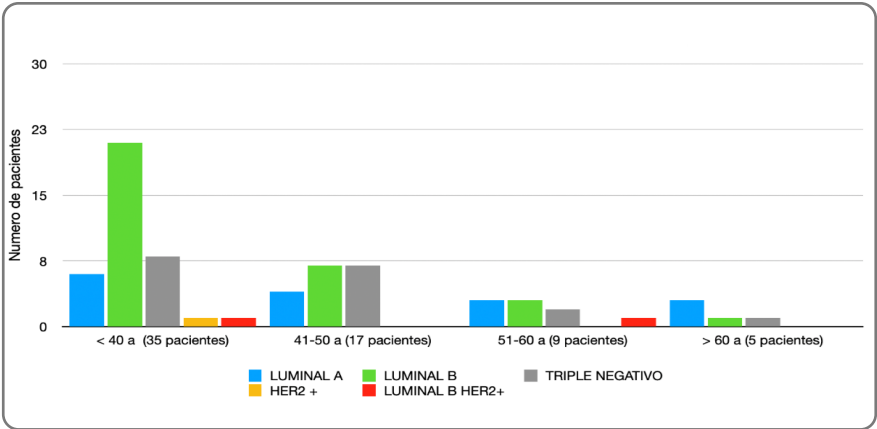
Los datos fueron cargados en una planilla de cálculo para luego ser procesados con el paquete estadístico SPSS versión 29. Las variables cualitativas se resumen con tablas y gráficos, mientras que las cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión, utilizando frecuencias absolutas y relativas con análisis descriptivo mediante este software.

Todos los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento para la utilización de los datos al asistir al consultorio de Asesoramiento Genético. Se respetó el principio de confidencialidad al no revelar los nombres de los pacientes, se utilizaron números de cedula de identidad o registro con el que estén registrados en electrónicamente en el hospital.

## Resultados

Se incluyó a 69 pacientes con edades comprendidas entre los 26 y 69 años con media de  $41,7 \pm 10,2$  años. El 97,1 % fueron mujeres (n=67) y el 2,9 % fueron varones (n=2). Sobre antecedentes familiares de cáncer de mama el 58 % tuvo antecedentes mientras que el 42 % ninguno. El 72,5 % tiene antecedentes familiares de algún otro tipo de cáncer. **(Figura 1).**

El sub tipo molecular más frecuente fue el Luminal B en 32 pacientes (46,4%), 18 pacientes con Triple Negativo, 16 pacientes con el sub tipo Luminal A, 2 pacientes con sub tipo Luminal B Her2+ y solo una paciente con Her2+. Con respecto a la distribución de sub tipos moleculares por franja etaria, se nota una predominancia del Luminal B en las pacientes menores de 50 años. **(Tabla 1).**



**Figura 1.** Relación entre Sub tipo Molecular y Franja Etaria.

**Tabla 1.** Relación entre Sub tipo Molecular y Franja Etaria.

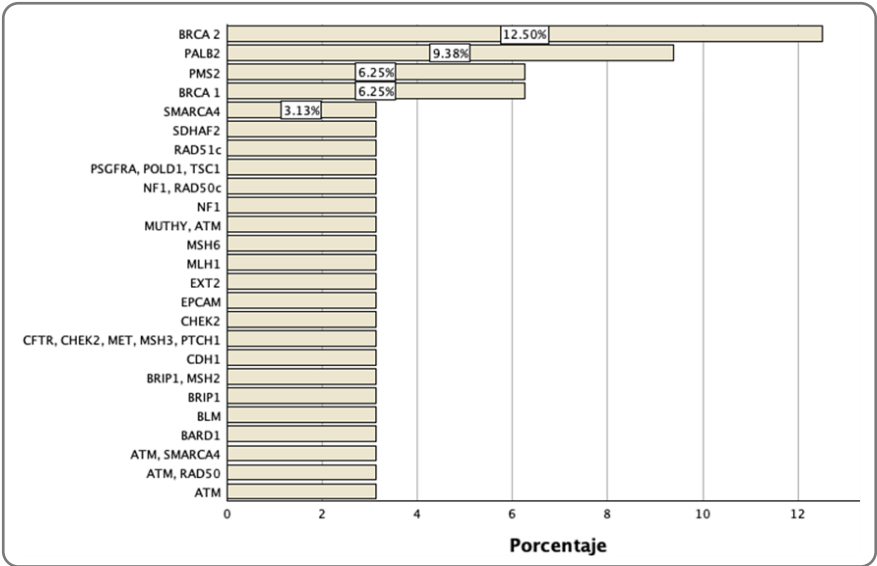
	LUMINAL A	LUMINAL B	TRIPLE NEGATIVO	HERB2 +	LUMINAL B HERB2 +
< 40 a (35 pacientes)	6	21	8	1	1
41-50 a (17 pacientes)	4	7	7	0	0
51-60 a (9 pacientes)	3	3	2	0	1
> 60 a (5 pacientes)	3	1	1	0	0
TOTAL	16	32	18	1	2

En cuanto a la metodología empleada todos los estudios fueron realizados por secuenciación NGS, el tipo de material obtenido para el estudio en el 51% (35 pacientes) fue saliva y en 49 % (34 pacientes) fue sangre.

En cuanto a los paneles genéticos realizados, todos fueron paneles multigénicos entre 21 y 147 genes, en su mayoría paneles específicos (entre 23 y 26 genes) orientados a síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario. (Ver **Tabla 2**).

**Tabla 2.** Panel Genético realizado en los pacientes con Cáncer de Mama (n=69).

Característica	Frecuencia	Porcentaje
Panel multigénico 26 genes	32	46.4
Panel multigénico 23 genes	19	27.5
Panel multigénico 21 genes	7	10.1
Panel multigénico	4	5.8
Panel multigénico 47 genes	2	2.9
Panel multigénico 85 genes	1	1.4
Panel multigénico 25 genes	1	1.4
Panel multigénico 147 genes	1	1.4
Panel multigénico 60 genes	1	1.4
Panel multigénico 74 genes	1	1.4



**Figura 2.** Mutaciones Genéticas en los pacientes con Cáncer de Mama (n=42 cantidad de genes descritos).

De los 69 pacientes estudiados, 32 pacientes presentaban alguna mutación genética entre VUS o patogénica. En las demás pacientes el resultado se consideró sin hallazgos.

Diferentes genes fueron descritos en esos resultados (Ver **Figura 2**): los hallazgos más frecuentes fueron en BRCA 2 (4 pacientes)

PALB2 (3 pacientes), BRCA 1 y PMS2.

La mayoría de los hallazgos fueron VUS (22 pacientes, 31,9 %) (Variant of Uncertain Significance) y el 14,5 % fue un hallazgo probablemente patogénico o patogénico. (Ver **Tabla 3**).

Tabla 3. Mutaciones según significado (n=69).

Mutaciones según significado clínico	N: 69 - pacientes (%)
Sin hallazgos	37 (53,6%)
VUS	22 (31,9%)
Probablemente Patogénico	2 (2,9%)
Patogénico	8 (11,6%)

En 10 pacientes (14,5% de 69 pacientes) se encontraron mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas: 3 pacientes con mutaciones patogénicas en PALB2, 3 pacientes con mutaciones patogénicas en BRCA 2 y mutaciones patogénicas en BRCA1, ATM, BRIP1 y MUTHY en las demás pacientes.

En cuanto a las características de las pacientes en relación al hallazgo genético, se

observó que las pacientes que presentaron una mutación patogénica de alto riesgo (10 pacientes) en relación a cáncer de mama heredo-familiar, la mayoría eran menores de 50 años (promedio de edad 46,5 años) y presentaban antecedentes familiares de cáncer. Las pacientes con variantes patogénicas en genes como el PALB2 y BRCA 2 presentaron mayor asociación con los carcinomas luminales. (Ver Tabla 4)

Tabla 4. Características de las pacientes con hallazgos de Mutaciones Patogénicas o Probablemente Patogénicas.

Edad (años)	GEN descrito	Tipo de Mutación	Tipo de Cáncer	Antecedentes Familiares Ca. Mama	Antecedentes Familiares otros Ca.
43	PALB2	Patogénica	Triple Negativo	Si	Si
29	PALB2	Patogénica	Luminal B	No	Si
46	PALB2	Patogénica	Luminal B	Si	Si
41	BRCA 1	Patogénica	Triple Negativo	Si	Si
39	BRCA 2	Patogénica	Luminal B	Si	Si
39	BRCA 2	Patogénica	Luminal B	Si	Si
51	BRCA 2	Patogénica	Luminal B	Si	Si
56	ATM	Patogénica	Luminal B	Si	Si
52	BRIP1	Probablemente patogénica	Triple Negativo	No	Si
69	MUTYH	Probablemente patogénica	Luminal B	No	Si

## Discusión

La edad media de los pacientes fue de 41,7 años, con predominio de mujeres (97,1%). Este hallazgo coincide con la literatura existente que destaca la mayor incidencia de cáncer de mama entre las mujeres, en particular en los grupos de edad más jóvenes. Los estudios han demostrado que la mayoría de los casos de cáncer de mama se dan en mujeres de 40 años o más, con un aumento

notable de la incidencia a medida que avanza la edad.

Los antecedentes familiares de cáncer de mama son otro aspecto crítico de los hallazgos, ya que el 58% de los participantes informaron tener dichos antecedentes. Esta estadística es consistente con investigaciones anteriores que enfatizan el papel de la

predisposición genética en el desarrollo del cáncer de mama, particularmente en familias con antecedentes de la enfermedad. El alto porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de otros cánceres (72,5%) sugiere una susceptibilidad genética más amplia, lo que se corrobora con estudios que indican que los síndromes de cáncer familiar a menudo abarcan múltiples tipos de cáncer <sup>(21)</sup>.

El análisis del panel genético reveló una variedad diversa de mutaciones genéticas, siendo las mutaciones BRCA2 y PALB2 las más frecuentes. La frecuencia de mutaciones patogénicas en BRCA 2 fue del 4,3 % (3/69) Este hallazgo es coherente con la literatura que identifica al BRCA2 como un factor de riesgo significativo para el cáncer de mama, particularmente en mujeres más jóvenes <sup>(22)</sup>

Pero en cuanto al hallazgo de mutaciones en PALB2 en un 4,3% (3/69), en igual porcentaje que las mutaciones BRCA 2, resulta interesante. Series reportadas en Finlandia y otros estudios francocanadienses, australiano y afroamericano también lo han reportado. Un estudio argentino publicado en 2019 encontró una frecuencia relativamente alta de mutaciones en PALB2, 3,6% (en 4 pacientes de 112 estudiados) <sup>(23,24)</sup>

Se ha informado que los portadores de la mutación PALB2 tienen un riesgo de cáncer de mama de por vida de entre el 33 y el 58 % <sup>(24-28)</sup>

En cuanto a las mutaciones en BRCA1, ATM, BRIP1 y MUTYH no fueron frecuentes en esta serie. Las mutaciones del BRCA 1 son frecuentes en el resto del mundo, en diferentes poblaciones. Esto podría señalar una diferencia en la población paraguaya, pero esto deberá ser corroborado por series más grandes.

La clasificación de las mutaciones genéticas en categorías de riesgo alto, riesgo moderado y riesgo incierto proporciona una comprensión del panorama genético en esta cohorte. Según esta agrupación el 14,5 % tiene alto riesgo y el 31,9 % son de riesgo incierto o con

información limitada.

Los hallazgos genéticos, en particular el alto porcentaje de mutaciones de significado incierto (31,9 %), resaltan los desafíos actuales en el asesoramiento genético y la necesidad de más investigaciones para aclarar las implicaciones de estas mutaciones <sup>(23)</sup>.

En cuanto a las características de las pacientes en relación al hallazgo genético, se observó que las pacientes que presentaron una mutación patogénica de alto riesgo (10 pacientes) en relación a cáncer de mama heredo-familiar, la mayoría eran menores de 50 años (promedio de edad 46,5 años) y presentaban antecedentes familiares de cáncer. Las pacientes con mutaciones patogénicas en genes como el PALB2 y BRCA2 presentaron mayor asociación con los Carcinomas Luminales, aunque esta serie es pequeña y no puede representar suficientemente a la población paraguaya.

Al comparar estos resultados con estudios similares, resulta evidente que los perfiles demográficos y genéticos de las pacientes con cáncer de mama pueden variar significativamente entre poblaciones. Por ejemplo, estudios realizados en diferentes regiones geográficas han informado de incidencias variables de subtipos específicos y mutaciones genéticas, que pueden estar influidas por factores ambientales, de estilo de vida y genéticos <sup>(22)</sup>. Los hallazgos de esta cohorte contribuyen al creciente conjunto de pruebas que demuestran la complejidad del cáncer de mama como una enfermedad multifactorial, que requiere enfoques personalizados para el tratamiento y la prevención <sup>(18)</sup>.

Finalmente, como limitaciones de la investigación se tiene que, por el muestreo utilizado, los resultados no pueden extrapolarse a la población enfocada, sin embargo, la consistencia de los resultados con la literatura asegura la validez tanto interna como externa.



## Conclusión

En este estudio se encontró un porcentaje importante de mutaciones patogénicas en pacientes con cáncer de mama en Paraguay (14,5%). El hallazgo de mutación en el gen PALB2 fue significativa y comparativamente igual en frecuencia que el hallazgo de mutación en el gen BRCA 2, por lo que sería importante incluirlo en el panel genético a solicitar.

Si bien la mayoría de los hallazgos fueron VUS (31,9 %) los genes de alto riesgo mostraron una relación significativa con los hallazgos patogénicos.

Esta serie, muestra que las mutaciones en BRCA 2 y PALB2 son las más frecuentes, pero, es una serie pequeña que no puede considerarse representativa de toda la población paraguaya y son necesarios más estudios y datos para determinar la frecuencia de mutaciones patogénicas en nuestra población.

**Contribución de los autores:** Todos los autores participaron en la redacción de este manuscrito y dieron su aprobación para su publicación.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Fuente de Financiación:** Ninguna.

## Referencias Bibliográficas

1. Li YT, Duo N, Yang L, Zhao Q, Ou JH. The Prevalence of BRCA1/2 Mutations of Triple-Negative Breast Cancer Patients in Xinjiang Multiple Ethnic Region of China. *Eur J Med Res.* 2014;19(1):35. doi: 10.1186/2047-783X-19-35.
2. Dong Z, Dong H, Li J, Peng Z, Deng L, Zhu X, et al. Prevalence and Prognostic Role of BRCA1/2 Variants in Unselected Chinese Breast Cancer Patients. *Plos One.* 2016;11(6):e0156789. doi: 10.1371/journal.pone.0156789.
3. Hur JY, Kim J, Ahn JS, Im Y, Lee J, Kwon M, et al. Clinical Characteristics of Korean Breast Cancer Patients Who Carry Pathogenic Germline Mutations in Both BRCA1 and BRCA2: A Single-Center Experience. *Cancers.* 2020;12(5):1306. doi: 10.3390/cancers12051306.
4. Singer CF, Tan YY, Muhr D, Rappaport C, Gschwantler Kaulich D, Grimm C, et al. Association Between Family History, Mutation Locations, and Prevalence of BRCA1 or 2 Mutations in Ovarian Cancer Patients. *Cancer Med.* 2019;8(4):1875-81. doi: 10.1002/cam4.2000.
5. Hu Z, Liu L, Xie N, Lü J, Liu Z, Tang Y, et al. Germline PALB2 Mutations in Cancers and Its Distinction From Somatic PALB2 Mutations in Breast Cancers. *Front Genet.* 2020;11:829. doi: 10.3389/fgene.2020.00829.
6. Kluska A, Balabas A, Piątkowska M, Czarny K, Paczkowska K, Nowakowska D, et al. PALB2 Mutations in BRCA1/2-mutation Negative Breast and Ovarian Cancer Patients From Poland. *BMC Med Genomics.* 2017;10(1):14.
7. Knappskog S, Leirvaag B, Gansmo LB, Romundstad PR, Hveem K, Vatten LJ, et al. Prevalence of the CHEK2 R95\* Germline Mutation. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016;14(1):19. doi: 10.1186/s13053-016-0059-0.
8. Rath M, Masciari S, Gelman R, Miron A, Miron P, Foley KM, et al. Prevalence of Germline TP53 Mutations in HER2+ Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(1):193-8. doi: 10.1007/s10549-012-2375-z.
9. Schon K, Tischkowitz M. Clinical Implications of Germline Mutations in Breast Cancer: TP53. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(2):417-23. doi: 10.1007/s10549-017-4531-y.
10. Lux MP, Fasching PA. Breast Cancer and Genetic BRCA1/2 Testing in Routine Clinical Practice: Why, When and for Whom?. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2023;83(03):310-20. doi: 10.1055/a-1929-2629.
11. Inagaki-Kawata Y, Yoshida K, Kawaguchi-Sakita N, Kawashima M, Nishimura T, Senda N, et al. Genetic and Clinical Landscape of Breast Cancers With Germline BRCA1/2 Variants. *Commun Biol.* 2020;3(1):578. doi: 10.1038/s42003-020-01301-9.
12. Enyedi MZ, Jaksa G, Pintér L, Sükösd F, Gyuris Z, Hajdu A, et al. Simultaneous Detection of BRCA Mutations and Large Genomic Rearrangements in Germline DNA and FFPE Tumor Samples. *Oncotarget.* 2016;7(38):61845-59. doi: 10.18632/oncotarget.11259.
13. Fujisawa F, Tamaki Y, Inoue T, Nakayama T, Yagi T, Kittaka N, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Japanese Patients With Triple negative Breast Cancer: A Single Institute Retrospective Study. *Mol Clin Oncol.* 2021;14(5):96. doi: 10.3892/mco.2021.2258.
14. Zhang J, Pei R, Pang Z, Ouyang T, Li J, Wang T, et al. Prevalence and Characterization of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations in Chinese Women With Familial Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;132(2):421-8. doi: 10.1007/s10549-011-1596-x.
15. Wu J, Mamidi TKK, Zhang L, Hicks C. Delineation of the Germline and Somatic Mutation Interaction Landscape in Triple-Negative and Non-Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Genomics.* 2020; 2641370:1-16. doi:



- 10.1155/2020/2641370.
16. Urbina-Jara LK, Rojas-Martinez A, Martinez-Ledesma E, Aguilar D, Villarreal-Garza C, Ortiz-Lopez R. Landscape of Germline Mutations in DNA Repair Genes for Breast Cancer in Latin America: Opportunities for PARP-Like Inhibitors and Immunotherapy. *Genes*. 2019;10(10):786. doi: 10.3390/genes10100786.
17. Dubsky P, Jackisch C, Im SA, Hunt KK, Li CF, Unger S, et al. Pruebas genéticas BRCA y asesoramiento en cáncer de mama: ¿cómo satisfacemos las necesidades de nuestras pacientes? *npj Breast Cancer*. 2024; 10(1): 77 doi.org/10.1038/s41523-024-00686-8
18. Britt K, Cuzick J, Phillips K. Key Steps for Effective Breast Cancer Prevention. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(8):417-36. doi: 10.1038/s41568-020-0266-x.
19. Metcalfe K, Narod SA, Eisen A, Poll A, Zamani N, McCready DR, et al. Genetic Testing Women With Newly Diagnosed Breast Cancer: What Criteria Are the Most Predictive of a Positive Test? *Cancer Med*. 2023;12(6):7580-7. doi: 10.1002/cam4.5515.
20. Goindani, P., Rehman, A., Siddiqi, A., Rani, B., Devi, S., & Ramchand, A. The Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Breast Cancer Patients. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2023; 17(05), 677-677.
21. Ayme A, Viassolo V, Rapiti E, Fioretta G, Schubert H, Bouchardy C, et al. Determinants of Genetic Counseling Uptake and Its Impact on Breast Cancer Outcome: A Population-Based Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(2):379-89. doi: 10.1007/s10549-014-2864-3.
22. Zhang S, Zhu W, Chen B, Tang T, Tao Z, Li X, et al. Relationship Between Demographic Factors, Health Education, Breast Cancer-related Knowledge, Attitudes, and Breast Self-examination Behavior Among Chinese Female College Student: A Structural Equation Analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(12):4440-9. doi: 10.1111/jog.15064.
23. Turnbull C, Achatz MI, Balmaña J, Castro E, Curigliano G, Cybulski C, et al. Breast cancer germline multi-gene panel testing in mainstream oncology based on clinical-public health utility: ESMO Precision Oncology Working Group recommendations. *Ann Oncol*. 2025 ;36(8):853-865. doi: 10.1016/j.annonc.2025.04.012.
24. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pykäs K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014; 371(6):497-506 . doi: 10.1056/NEJMoa1400382.
25. Cerretini R, Mercado G, Morganstein J, Schiaffi J, Reynoso M, Montoya D, et al. Germline pathogenic variants in BRCA1, BRCA2, PALB2 and RAD51C in breast cancer women from Argentina. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178(3):629-636. doi: 10.1007/s10549-019-05411-9.
26. Foulkes WD, Ghadirian P, Akbari MR, Hamel N, Giroux S et al. Identification of a novel truncating PALB2 mutation and analysis of its contribution to early-onset breast cancer in French-Canadian women. *Breast Cancer Res*. 2007;9(6):R83. doi: 10.1186/bcr1828.
27. Vagen A, Papamentzelopoulou M, Kalfakakou D, Kollia P, Papadimitriou C, Psyrris A, et al. PALB2 c.2257C>T truncating variant is a Greek founder and is associated with high breast cancer risk. *J Hum Genet*. 2019;64(8):767-773. doi: 10.1038/s10038-019-0612-6.
28. Wojcik P, Jasiowka M, Strycharz E, Szwiec M, Górski B, Kluska A, et al. Recurrent mutations of BRCA1, BRCA2 and PALB2 in the population of breast and ovarian cancer patients in Southern Poland. *Hered Cancer Clin Pract*. 2016;14:5. doi: 10.1186/s13053-016-0046-5.