

Actualización de la guía suiza para el asesoramiento y las pruebas de predisposición al cáncer de mama, ovario, páncreas y próstata

DOI: <https://doi.org/10.4414/smw.2021.w30038>

Publication Date: 13.09.2021

Swiss Med Wkly. 2021;151:w30038

Susanna Stoll^a, Sheila Unger^b, Silvia Azzarello-Burri^{c*}, Pierre Chappuis^{d*}, Rossella Graffeo^{e*}, Gabriella Pichert^{f*}, Benno Röthlisberger^{g*}, Francois Taban^{h*}, Salome Rinikerⁱ, on behalf of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Network for Cancer Predisposition Testing and Counselling (CPTC)

Resumen

Este artículo presenta la guía suiza para el asesoramiento y las pruebas genéticas de personas con una mayor probabilidad de portar mutaciones en genes de predisposición al cáncer de alto riesgo, en particular BRCA1 y BRCA2. Su objetivo es ayudar a los proveedores de asesoramiento genético a identificar candidatos valiosos para las pruebas y sirve como base para las reclamaciones de reembolso a las compañías de seguros suizas.

Introducción

Desde la última publicación de las "Pautas suizas para el asesoramiento y las pruebas de predisposición genética al cáncer de mama y de ovario" en 2017, se ha avanzado mucho en el campo de la oncogenética, que evoluciona rápidamente. Esto nos llevó a publicar una actualización de la guía. Los criterios de prueba ahora tendrán en cuenta el espectro ampliado de cánceres relacionados con las mutaciones BRCA1 y BRCA2. Cuando los efectos nocivos de las variantes de la secuencia patógena de estos genes se descubrieron por primera vez hace 25 años, estaban claramente relacionados con el cáncer hereditario de mama y ovario (HBOC). Sin embargo, con el conocimiento adquirido durante las últimas tres décadas, ahora se reconoce internacionalmente que no solo otros genes causan una predisposición hereditaria al cáncer de mama y de ovario (de ahí la necesidad de paneles multigénicos), sino también que las mutaciones en BRCA1/2 confieren un riesgo elevado de otros cánceres, en particular de próstata y páncreas. La guía actualizada también contiene recomendaciones de pruebas para pacientes con una mutación en un gen de alto riesgo detectado en tejido tumoral (mutación tumoral).

En Suiza, las pruebas de predisposición genética a los síndromes de cáncer hereditario están disponibles en un entorno clínico. La evaluación del riesgo de cáncer y el asesoramiento genético son obligatorios antes y después de las pruebas genéticas (es decir, asesoramiento previo y posterior a la prueba) [1, 2]. El análisis de ADN está cubierto por las compañías de seguros de salud solo después de un asesoramiento genético formal y la obtención de un consentimiento informado de acuerdo con el KVL/OPAS/OPre art.12d, let. F [3].

Las personas con antecedentes personales o familiares que sugieran un síndrome de cáncer hereditario o aquellas que tengan una mutación tumoral patogénica en un gen de predisposición al cáncer de alto riesgo deben ser derivadas para asesoramiento y consideración de pruebas genéticas.

La detección de una variante de línea germinal en un gen de alto riesgo confirma la presencia del síndrome de predisposición hereditaria y es de gran importancia, no solo para el individuo sino también para sus familiares. Las pruebas presintomáticas de familiares sanos les permiten recibir asesoramiento sobre el aumento del riesgo de tumores que se sabe que están asociados con el gen mutado. La intensificación de la detección, las intervenciones quirúrgicas profilácticas o la quimioprevención deben discutirse de acuerdo con la situación de riesgo individual [1, 2, 4–6].

Los pacientes con diagnóstico de cáncer y una alteración en los genes implicados en la reparación del ADN pueden beneficiarse de las terapias dirigidas. Los inhibidores de la poliadenosina difosfato-ribosa polimerasa (PARP) han demostrado ser muy eficaces y bien tolerados en un número creciente de tumores. Actualmente están aprobados en Suiza para pacientes con mutación germinal o tumoral BRCA1/2 y cáncer de ovario o de próstata, o con mutación germinal BRCA1/2 y cáncer de mama o pancreático avanzado [7–12].

Después de identificar una variante de línea germinal, se debe ofrecer la prueba de portador a los familiares cercanos [1, 2].

BRCA1 y BRCA2 son los principales genes implicados en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Las variantes patogénicas en estos genes se heredan con un patrón autosómico dominante [1]. La prevalencia de las variantes de línea germinal BRCA1 y BRCA2 es de aproximadamente 1:400 a 1:800 entre mujeres sanas de la población blanca occidental no judía [13, 14]. Confiere un riesgo acumulado de cáncer de mama del 72% y 69%, respectivamente, y un riesgo acumulado de cáncer de ovario hasta los 80 años del 44% y 17%, respectivamente [15].

Alrededor del 3 al 5 % de todos los casos de cáncer de mama y del 10 al 15 % de los casos de cáncer de ovario invasivo no seleccionado están relacionados con BRCA [1, 4, 16]. Los defectos en otros genes de riesgo alto a moderado pueden estar presentes en pacientes que cumplen los criterios de pruebas clínicas para mutaciones BRCA [1, 17].

La introducción de pruebas multigénicas ha alterado el enfoque clínico de las pruebas de cáncer hereditario de pacientes en riesgo y sus familias. Con base en las tecnologías de secuenciación de próxima generación (NGS), estas pruebas analizan simultáneamente un conjunto de genes que están asociados con un fenotipo de cáncer familiar específico o varios fenotipos. Los antecedentes personales y/o familiares de una persona pueden explicarse por más de un síndrome de cáncer hereditario [1]. Por lo tanto, una prueba de panel de genes múltiples es más eficiente y rentable y aumenta la detección de variantes patogénicas/probablemente patogénicas en genes de alto riesgo sobre el rendimiento previsto de las pruebas de línea germinal dirigidas según las pautas clínicas actuales [1,17-21]. Las pruebas de panel de genes se han convertido en el estándar de atención. Sin embargo, las pruebas de panel de múltiples genes aumentan la probabilidad de encontrar variantes de significado clínico desconocido [1, 18].

Los proveedores de oncología deben comunicar a los pacientes el potencial de información incidental y secundaria de la línea germinal antes de realizar un perfil de mutación somática y deben revisar los posibles beneficios, limitaciones y riesgos antes de realizar la prueba. Deben determinar cuidadosamente las preferencias de los pacientes con respecto a la recepción de información de la línea germinal y permitir que los pacientes la rechacen [18].

La evaluación de riesgos se basa principalmente en antecedentes personales y/o familiares distintivos en uno o ambos lados de la familia [1, 2], como edad temprana de aparición del cáncer, aumento del número de casos de cáncer entre generaciones, cáncer de mama bilateral, aparición de varios tumores típicos en el mismo individuo o en parientes cercanos, origen étnico especial como ascendencia judía Ashkenazi

Métodos

Esta guía se basa en las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) [1] y las pautas del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) [2]. Fue adaptado para servir como documento de referencia nacional para Suiza. Los autores elaboraron un borrador y lo discutieron y revisaron con los miembros de la Red de Pruebas y Asesoramiento de Predisposición al Cáncer (CPTC) del Grupo Suizo para la Investigación Clínica del Cáncer (SAKK) durante una reunión semestral. Las recomendaciones de consenso luego se resumieron y se enviaron a todos los miembros de la Red para su revisión. Los autores utilizaron una revisión sistemática de la literatura y la experiencia clínica. La revisión de la literatura abarcó artículos que aparecieron en PubMed entre 2017 (primera publicación de la directriz suiza) y mayo de 2021. Se seleccionaron ensayos controlados aleatorios de fase II y fase III si informaban indicaciones de prueba y recomendaciones de manejo para portadores con mutaciones de la línea germinal de genes de predisposición en cáncer de alto riesgo..

Tabla 1

I Prueba de portador	Prueba de un individuo de una familia con una variante patógena conocida en BRCA1, BRCA2 o en otro gen que confiere un riesgo alto o moderado de cáncer de mama y/o de ovario	
II Mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama o carcinoma ductal in situ y uno de los siguientes	Edad al diagnóstico ≤ 40 años (cualquier caso) o ≤ 45 años (a criterio del oncogenista)	
	Triple negativo (ER, PR1 y HER2 negativo) BC2 ≤ 60 años	
	BC bilateral o segundo primario separado	si el primer cáncer se diagnosticó ≤ 50 años BC bilateral o segundo primario separado si el primer cáncer se diagnosticó ≤ 50 años
	Edad al diagnóstico ≤ 50 años	con 1 pariente cercano con BC ≤ 50 años antecedentes familiares desconocidos o limitados ⁴
	Diagnosticado a cualquier edad	con ≥ 2 parientes cercanos con CM un pariente varón cercano con BC ≥ 1 pariente cercano con cáncer de ovario o de páncreas o cáncer de próstata metastásico/intraductal/cribriforme a

cualquier edad \geq 1 pariente cercano con cáncer de ovario o de páncreas o cáncer de próstata metastásico/intraductal/cribriforme a cualquier edad

III Mujeres con antecedentes personales de cáncer de ovario

Subtipos epiteliales no mucinosos a cualquier edad 6

IV. Hombres con antecedentes personales de cáncer de mama

V. Herencia judía Ashkenazi

Búsqueda de las 3 variantes patogénicas fundadoras BRCA1 y BRCA27 independientemente de los antecedentes personales o familiares

VI. Solo antecedentes familiares

Pruebas de un individuo no afectado cuando un familiar afectado apropiado no está disponible para la prueba con \geq 1 pariente cercano con cáncer de mama u ovario que cumple con uno de los criterios anteriores (puntos II-IV)

VII. Variante patógena somática

Confirmación de la línea germinal de una variante patógena en un gen que confiere un riesgo alto o moderado de cáncer de mama y/o de ovario detectado mediante perfil tumoral en cualquier tipo de tumor

VIII. Cáncer de páncreas

Cáncer de páncreas exocrino a cualquier edad (primer paso: perfil del tumor)

Individuos no afectados con

cáncer de páncreas familiar (2 familiares de primer grado con cáncer de páncreas)

\geq 3 personas con cáncer de páncreas (del mismo lado de la familia)⁸

IX. Cáncer de próstata

Cáncer de próstata metastásico, intraductal o cribriforme a cualquier edad (primer paso: perfil del tumor)

Cáncer de próstata de alto grado (puntuación de Gleason \geq 7) y

Ascendencia judía asquenazí

1 pariente cercano con cáncer de mama (edad \leq 50 años) o cáncer de ovario o de páncreas o cáncer de próstata metastásico/intraductal/cribriforme

\geq 2 parientes cercanos con cáncer de mama o de próstata a cualquier edad⁸

Directrices suizas para derivación, evaluación de riesgos, asesoramiento genético y pruebas de personas con un síndrome de predisposición al cáncer sugerido.

1 aC: cáncer de mama; RE: receptor de estrógeno; PR: receptor de progesterona

2 Pariente cercano: Pariente de primer o segundo grado del mismo lado de la familia. Familiares de primer grado: Madre/padre, hermana/hermano, hija/hijo. Familiares de segundo grado: Abuelos, tía/tío, sobrina/sobrino, nietos

4 Antecedentes familiares limitados: ≤ 2 parientes cercanas mujeres que hayan vivido más de 45 años en cualquier linaje

5 El cáncer de ovario también incluye el cáncer peritoneal primario y el cáncer de las trompas de Falopio

6 Todos los cánceres de ovario epiteliales califican para la prueba, pero la histología serosa de alto grado es particularmente sospechosa

7 BRCA1: c.68_69delAG, c.5266dupC; BRCA2: c.5946delT

8 En familias con solo cáncer de páncreas o solo cáncer de próstata, las pruebas deben incluir otros genes asociados con el riesgo hereditario de estos tumores

Comentarios

- El cumplimiento de uno o más de estos criterios justifica una evaluación del riesgo genético y un asesoramiento genético más personalizados. Los siguientes temas deben ser objeto de discusión: explicación del patrón de herencia, opciones de prueba disponibles, hallazgos potenciales (variantes patogénicas/probablemente patogénicas, variantes de significado desconocido), manejo de la enfermedad, tratamiento dirigido, vigilancia y opciones de prevención.
- Considerar la derivación de casos con antecedentes familiares limitados o poco informativos o en el caso de adopción. Una historia familiar limitada significa: ≤ 2 parientes cercanas mujeres que hayan vivido más de 45 años en cualquier linaje [22].
- El tumor de ovario borderline no se considera parte del espectro del síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario.
- Entre la población judía Ashkenazi, dos variantes patogénicas fundadoras de BRCA1 y una de BRCA2 (BRCA1: c.68_69delAG, c.5266dupC; BRCA2: c.5946delT) representan el 98–99 % de todas las mutaciones identificadas y son portadas por alrededor del 2,6 %. (1/40) de esta población [23, 24]. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas principalmente para estas tres variantes fundadoras. Si no se puede identificar ninguna variante patogénica, se debe completar un análisis completo del gen BRCA1 y BRCA2, así como la prueba de otros genes dependiendo de los antecedentes familiares [1].
- Cuando no se disponga de un familiar afectado apropiado, se debe considerar la realización de pruebas a un pariente cercano sin diagnóstico de cáncer [1].
- No se recomiendan pruebas genéticas para enfermedades de aparición en adultos, como los trastornos relacionados con BRCA1 y BRCA2, en niños <18 años [1].
- Las pruebas genéticas en tejido tumoral fijado en formalina e incluido en parafina se utilizan ampliamente e influyen en el tratamiento. Actualmente, este enfoque molecular no reemplaza

la búsqueda de variantes patogénicas de línea germinal basadas en un análisis de muestras de sangre si se sugiere un síndrome de predisposición hereditario al cáncer.

Panorama

Esta guía se actualiza anualmente y está disponible en el sitio web de SAKK. La composición de los paneles multigénicos recomendados para el cáncer de mama y/o de ovario también está disponible en el sitio web y los del cáncer de páncreas y de próstata están en desarrollo (<https://www.sakk.ch/en/patients/genetic-counseling>) .

Conclusiones

El asesoramiento y las pruebas de las personas con una predisposición hereditaria al cáncer es un tema clínico y psicosocial complejo que requiere un estrecho intercambio y colaboración interdisciplinarios. El uso de NGS en pruebas de panel de línea germinal multigénica enfrenta a los asesores genéticos y a las personas en riesgo con desafíos adicionales [18].

Se debe considerar la realización de pruebas en individuos apropiados donde es probable que afecte el riesgo.

Manejo y/o tratamiento de la persona testada y/o sus familiares cercanos [1]

Los profesionales de la salud deben conocer los patrones de antecedentes personales y/o familiares que apuntan a un mayor riesgo de variantes patogénicas de línea germinal para permitir a las familias afectadas el manejo más efectivo y la utilización más eficiente de los recursos de atención médica.

Esta guía no pretende sustituir el juicio profesional independiente del médico tratante.

Esta guía representa la versión actualizada de la guía publicada anteriormente en Schweizerische Aerztezeitung (SAEZ) en 2017 y ha sido aprobada por el Grupo Suizo para la Investigación Clínica del Cáncer (SAKK) Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling. El documento refleja los avances clínicos y científicos a la fecha de publicación, está sujeto a cambios y se actualizará continuamente.

En el sitio web de SAKK se encuentra disponible una lista de los miembros de la Red de Pruebas y Asesoramiento de Predisposición al Cáncer del Grupo Suizo para la Investigación Clínica del Cáncer (SAKK) y los centros en toda Suiza que asesoran a personas con riesgo de síndrome de cáncer hereditario.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Agradecimientos

Agradecemos a los miembros de la Red de la Sección SAKK para pruebas de predisposición al cáncer y asesoramiento por su contribución.

Declaracion de conflicto de interés

Benno Röthlisberger es empleado de Genetica AG, Zürich, una institución que ofrece asesoramiento genético y pruebas de predisposición al cáncer de mama. Los demás autores no declaran ningún conflicto de interés.

Fuente: <https://smw.ch/article/doi/SMW.2021.w30038>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34519462/>

Referencias

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 2.2021. Available from: <https://www.nccn.org>
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical guideline (CG164), last update 20 November 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk>
3. Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung. Available from: https://fedlex.data.admin.ch/filestore/fedlex.data.admin.ch/eli/cc/1995/4964_4964_4964/20210101/de/pdf-a/fedlex-data-admin-ch-eli-cc-1995-4964_4964_4964-20210101-de-pdf-a.pdf Ordonnance du DFI sur les prestations dans l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie. Available from: https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/4964_4964_4964/fr Ordinanza del DFI sulle prestazioni dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie. Available from: https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/4964_4964_4964/it
4. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2020 Jun;38(18):2080–106. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.200299> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3315277755/) 1527-7755
5. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, US Preventive Services Task Force. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2019 Aug;322(7):652–65. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.10987> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35383598/) 1538-3598
6. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA.* 2000 Feb;283(5):617–24. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.5.617> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/100987484/) 0098-7484
7. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec;379(26):2495–505. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1810858> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/315334406/) 1533-4406
8. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1274–84. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30469-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2) [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2914745488/) 1474-5488
9. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017 Aug;377(6):523–33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1706450> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2915334406/) 1533-4406
10. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018 Aug;379(8):753–63. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1802905> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/315334406/) 1533-4406
11. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul;381(4):317–27. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1903387> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/315334406/) 1533-4406
12. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, PROfound Trial Investigators. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec;383(24):2345–57. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022485> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/315334406/) 1533-4406
13. Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer.* 2000 Nov;83(10):1301–8. <http://dx.doi.org/10.1054/bjoc.2000.1407> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/100070920/) 0007-0920
14. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol.* 2019 Jul;11:543–61. <http://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S206949> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/311791349/) 1179-1349
15. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017 Jun;317(23):2402–16. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.7112> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2915383598/) 1538-3598
16. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016 Apr;2(4):482–90. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5495> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23742445/) 2374-2445
17. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, Kingham KE, McPherson L, Whittemore AS Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol.* 2014 Jul;32(19):2001–9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6607> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/251277755/) 1527-7755
18. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, Domchek SM, Ford JM, Hampel HL American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol.* 2015 Nov;33(31):3660–7. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0996> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/251277755/) 1527-7755
19. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer.* 2017 May;123(10):1721–30. <http://dx.doi.org/10.1002/encr.30498> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2910970142/) 1097-0142
20. Mandelker D, Zhang L, Kemel Y, Stadler ZK, Joseph V, Zehir A Mutation Detection in Patients With Advanced Cancer by Universal Sequencing of Cancer-Related Genes in Tumor and Normal DNA vs Guideline-Based Germline Testing. *JAMA.* 2017 Sep;318(9):825–35. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.11137> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2915383598/) 1538-3598
21. Sun L, Brentnall A, Patel S, Buist DS, Bowles EJ, Evans DG A Cost-effectiveness Analysis of Multigene Testing for All Patients With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2019 Oct;5(12):1718–30. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3323> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/323742445/) 2374-2445
22. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, Gambol PJ, Culver JO, Blazer KR Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. *JAMA.* 2007 Jun;297(23):2587–95. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.297.23.2587> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15383598/) 1538-3598
23. Hartege P, Struewing JP, Wacholder S, Brody LC, Tucker MA. The prevalence of common BRCA1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet.* 1999 Apr;64(4):963–70. <http://dx.doi.org/10.1086/302320> [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/100029297/) 0002-9297

24. Bahar AY. The frequency of founder mutations in the BRCA1, BRCA2 and APC genes in Australian Ashkenazi Jews: implications for Ashkenazi Jews: implications for the generality of U.S. population data. *Cancer*. 2001;92:440–5. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(20010715\)92:2<440::AID-CNCR1340>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(20010715)92:2<440::AID-CNCR1340>3.0.CO;2-O) PubMed 0008-543X