



**Universidad**  
Zaragoza

## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

# **IMPACTO DEL ESTUDIO GENÉTICO DE BRCA 1 Y BRCA 2 EN LA DECISIÓN TERAPÉUTICA EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE**

Autora:

**MAITANE OCÁRIZ DÍEZ**

Directora:

**RAQUEL ANDRÉS CONEJERO**

Máster Iniciación a la Investigación en Medicina

Facultad de Medicina de Zaragoza

Curso 2016-2017



## **ABREVIATURAS**

<b>CM</b>	Cáncer de mama
<b>CO</b>	Cáncer de ovario
<b>CMTN</b>	Cáncer de mama triple negativo
<b>TNBC</b>	<i>Triple negative breast cancer</i>
<b>SCMOH</b>	Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario
<b>MBRR</b>	Mastectomía bilateral reductora de riesgo
<b>SOB</b>	Salpingooforectomía bilateral
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>SEOM</b>	Sociedad Española de Oncología Médica
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>BOE</b>	Boletín Oficial del Estado
<b>PARP</b>	Poli (ADP-ribosa) polimerasa
<b>VUS</b>	<i>Variant of Uncertain (or Unknown) Significance</i>
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>SLE</b>	Supervivencia libre de enfermedad
<b>RCp</b>	Respuesta patológica completa
<b>pCR</b>	<i>Pathologic complete response</i>

# **ÍNDICE**

<b>1. RESUMEN</b>	<b>6</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>8</b>
2.1. EPIDEMIOLOGÍA	8
2.2. CÁNCER DE MAMA	11
2.3. SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO	15
2.4. BRCA 1 Y BRCA2	19
2.4.1. BRCA 1	20
2.4.2. BRCA 2	20
2.4.3. IDENTIFICACIÓN VARIANTES PATOGÉNICAS	21
2.5. ESTUDIO GENÉTICO	24
2.6. OPCIONES TERAPÉUTICAS	26
2.6.1. VIGILANCIA Y DETECCIÓN PRECOZ	26
2.6.2. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE	28
2.6.3. CIRUGÍA REDUCTORA DE RIESGO	29
2.6.3.1. MASTECTOMÍA BILATERAL REDUCTORA DE RIESGO	29
2.6.3.2. SALPINGOFORECTOMÍA BILATERAL	30
2.6.4. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE	31
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>32</b>
3.1. HIPÓTESIS	32
3.2. OBJETIVOS	32
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>34</b>
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	34
4.2. ENTORNO	35

<b>4.3. PACIENTES</b>	<b>36</b>
<b>4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN /EXCLUSIÓN</b>	<b>36</b>
<b>4.4. METODOLOGÍA</b>	<b>36</b>
<b>4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>39</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>41</b>
<b>5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO</b>	<b>41</b>
<b>5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL</b>	<b>52</b>
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>54</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>58</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>59</b>

## 1. RESUMEN

**Introducción:** El SCMOH incrementa el riesgo de cáncer de mama y/u ovario de forma autosómica dominante. El 20-30% de los CM son triple negativos, el 15-20% de los cuales asocian mutación BRCA 1/2 en línea germinal, presentando mayor sensibilidad a la inhibición de PARP, cisplatino y gemcitabina. El CMTN es criterio independiente en algunas guías clínicas para la realización de estudio genético BRCA. La detección de pacientes BRCA mutado es importante por las implicaciones preventivas, pronósticas y terapéuticas disponibles.

**Material y métodos:** Se analizó una cohorte de 21 pacientes diagnosticadas de CMTN que han iniciado tratamiento quimioterápico neoadyuvante y son derivadas a la consulta de Asesoramiento Genético del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. El criterio de selección utilizado para realizar estudio genético de BRCA 1 y 2 es el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo. En la consulta de Asesoramiento Genético se obtiene el consentimiento informado previo y se elabora el árbol genealógico de la familia recogiendo los antecedentes oncológicos.

**Resultados:** 4 (19%) de los 21 pacientes presentan variante patogénica en BRCA, 50% BRCA 1+ y 50% BRCA 2+. La edad media de diagnóstico fue de 35 años en BRCA 1+ y 53 en BRCA 2+. El 50% de las pacientes BRCA+ presentaban antecedentes familiares de cáncer mama y/u ovario. El 100% de las pacientes BRCA+ se realizaron MBRR, 50% sin asociar SOB. El 50% de las pacientes BRCA+ presentó RCp.

**Conclusiones:** La MBRR reduce un 90-95% la probabilidad de cáncer de mama en pacientes BRCA+, sin embargo no demuestra un aumento de la supervivencia. La reducción de riesgo de cáncer de mama y ovario con la realización de la SOB reductora de riesgo ha demostrado mejoras en las cifras de supervivencia.

## **ABSTRACT**

**TITLE:** Impact of the genetic study of BRCA 1 and BRCA 2 in the therapeutic decision in triple negative diagnosed breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy.

**Abstract:** The hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome due to mutations in BRCA1/2 genes results in an elevated risk for developing both breast and ovarian cancer over the lifetime of affected carriers. The 20-30% of breast cancers are triple negative, up to 15-20% of them due to BRCA mutations, exhibiting increased sensitivity to inhibition of PARP, cisplatin and gemcitabine. The TNBC is an independent criterion in some clinical guidelines for BRCA genetic study. The detection of BRCA mutated patients has preventive, prognostic and therapeutic important implications.

**Methods:** We will analyze a cohort of 21 patients diagnosed with triple negative breast cancer who have started a neoadjuvant chemotherapy treatment and are referred to the Genetic Counselor at University Hospital Lozano Blesa in Zaragoza. The used selection criterion to perform genetic study of BRCA 1 and BRCA 2 was the diagnosis of triple negative breast cancer. In the Genetic Counseling consultation they signed an informed consent and the oncological antecedents were obtained.

**Results:** 4 (19%) of the 21 patients present BRCA mutation, 50% BRCA 1+ and 50% BRCA 2+. The mean age of diagnosis was 35 years in BRCA 1+ and 53 in BRCA 2+. Fifty percent of BRCA+ patients had a family history of breast and / or ovary cancer. 100% of the BRCA+ patients were performed MBRR, 50% without associated SOB. Fifty percent of BRCA+ patients presented pCR.

**Conclusions:** Bilateral risk-reducing mastectomy provides a 90-95% risk reduction in BRCA mutation carriers, although the data does not demonstrate improved mortality. The reduction in ovarian and breast cancer risks with the use of risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy has translated to improvement in survival.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. EPIDEMIOLOGÍA

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) publica de forma anual un informe que recoge los datos de incidencia, mortalidad, supervivencia y prevalencia de cáncer en España.

Según este informe, se observa un aumento en la incidencia de cáncer en ambos sexos (Tabla 1). Se calcula que en 2020 se diagnosticarán 246.713 casos nuevos de cáncer en España, 97.715 en mujeres y 148.998 en varones (1).

**Tabla 1. Estimación de la incidencia de cáncer (excluyendo tumores cutáneos no melanoma) en España 2012 y predicción para 2020, distribución por grupos de edad y sexo.**

Año	Número estimado de nuevos casos	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012	Todas las edades	128.550	86.984	215.534
	< 65 años	46.202	39.225	85.427
	> = 65 años	82.348	47.759	130.107
2020	Todas las edades	148.998	97.715	246.713
	< 65 años	54.031	43.251	97.282
	> = 65 años	94.967	54.464	149.431

GLOBOCAN 2012 (IARC) - 14.1.2016

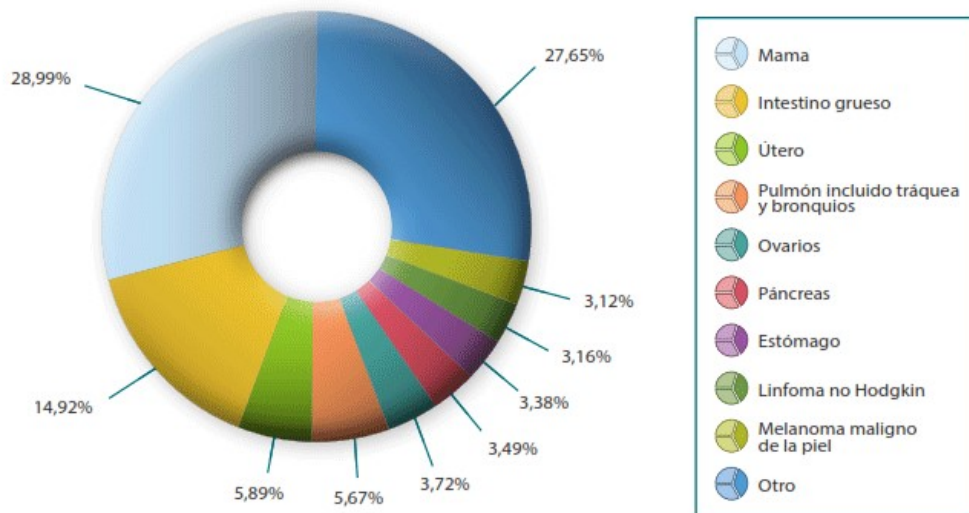
Las predicciones poblacionales fueron realizadas por el proyecto GLOBOCAN a partir de la revisión 2012, perspectivas población mundial, Naciones Unidas.

Los tumores más frecuentemente diagnosticados para la **población general** en España en el año 2012 fueron el cáncer de colon (32.240 casos nuevos), seguido del cáncer de próstata (27.853 casos nuevos), pulmón (26.715 casos nuevos), mama (25.215 casos nuevos) y vejiga (13.789 casos nuevos).

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en **mujeres** en España en 2012 fueron, por este orden, el cáncer de mama (25.215 casos nuevos), colon (12.979 casos nuevos), útero (5.121 casos nuevos), pulmón (4.935 casos nuevos) y ovario (3.236 casos nuevos) (Figura 1).



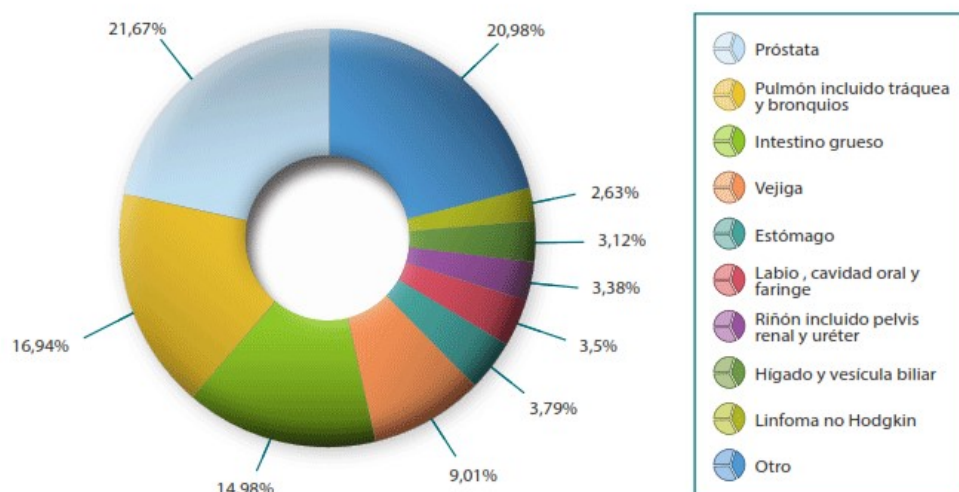
**Figura 1. Incidencia de tumores en mujeres en España en el año 2012 (1)**



Los datos de incidencia fueron proporcionados por IARC a través del proyecto EUCAN.

Sin embargo, los casos que más frecuentemente se diagnosticaron en **varones** en España en 2012 fueron el cáncer de próstata (27.853 casos nuevos), el cáncer de pulmón (21.780 casos nuevos), el cáncer de colon (19.261 casos nuevos), el cáncer de vejiga (11.584 casos nuevos) y el cáncer gástrico (4.866 casos nuevos)(Figura 2) (1).

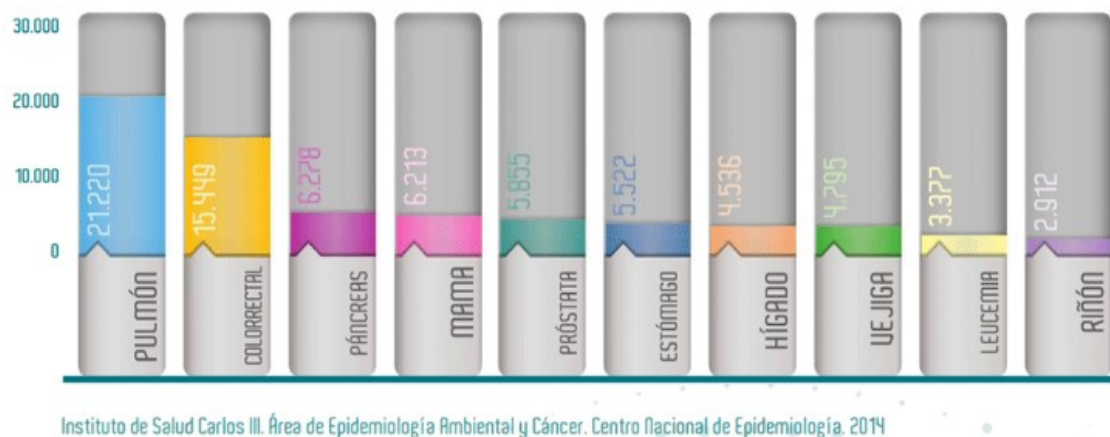
**Figura 2. Incidencia de tumores en varones en España en el año 2012 (Porcentajes)(1)**



Según la última información proporcionada por el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, los tumores son la causa más frecuente de muerte entre los varones en España (responsables de 65.014 fallecimientos), por delante de las enfermedades cardiovasculares (52.907 fallecimientos) y las enfermedades respiratorias (24.798 fallecimientos) en 2014. Los tumores suponen sin embargo la segunda causa de muerte en mujeres en España (41.020 fallecimientos), por detrás de las enfermedades cardiovasculares responsables de 63.546 muertes. La tercera causa de muerte en mujeres en España son las enfermedades respiratorias (18.881 fallecimientos).

Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos en 2014 en España en la población general fueron el cáncer de pulmón (21.220 muertes) y el cáncer colorrectal (15.449 muertes), seguidos del cáncer de páncreas (6.278 casos), cáncer de mama (6.213 muertes) y de próstata (5.855 muertes)(2).

**Figura 3. Mortalidad estimada por tipo de tumor (10 tumores más frecuentes) en España para año 2014 (2)**



Por tanto, a nivel global el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo, con aproximadamente 8,2 millones de muertes relacionadas con tumores en el año 2012 de acuerdo con los datos proporcionados por la OMS (2).

## 2.2. CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer española, suponiendo el 29% de todos los cánceres. En España en 2015 se diagnosticaron 27.747 cánceres de mama. Se calcula que 1 de cada 8 mujeres españolas tendrá un cáncer de mama en algún momento de su vida.

Los programas de detección precoz de cáncer de mama están ampliamente extendidos, por lo que la mortalidad por cáncer de mama ha descendido en los últimos años. Sin embargo, la incidencia está en aumento, siendo el cáncer de mama la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas (3). En 2014, se produjeron 6213 muertes por cáncer de mama (2).

La supervivencia media del cáncer de mama tras cinco años es del 89.2% de forma global. El estadio en el que se ha diagnosticado el cáncer influye en la supervivencia, siendo mayor la supervivencia en estadios más precoces (supervivencia en el estadio I mayor del 98%) y menor en estadios más avanzados (del 24% en estadios III).

Los principales **factores de riesgo** asociados al cáncer de mama son la edad (el riesgo aumenta de forma progresiva con la edad), factores reproductivos que aumentan la exposición a estrógenos (menarquía precoz, menopausia tardía, terapia hormonal sustitutiva post-menopausia, edad tardía primer embarazo, nuliparidad...), antecedentes familiares de cáncer de mama (mayor riesgo si primer grado (padres, hermanos, hijos), exposición a radiaciones ionizantes (más en la pubertad), alto nivel socioeconómico, dieta rica en grasas, el consumo de alcohol, obesidad (por el aumento de andrógenos) o antecedentes personales de otros cánceres o cánceres englobados en síndromes hereditarios (p.e. Síndrome de Lynch), entre otros (3).

## Clasificación molecular

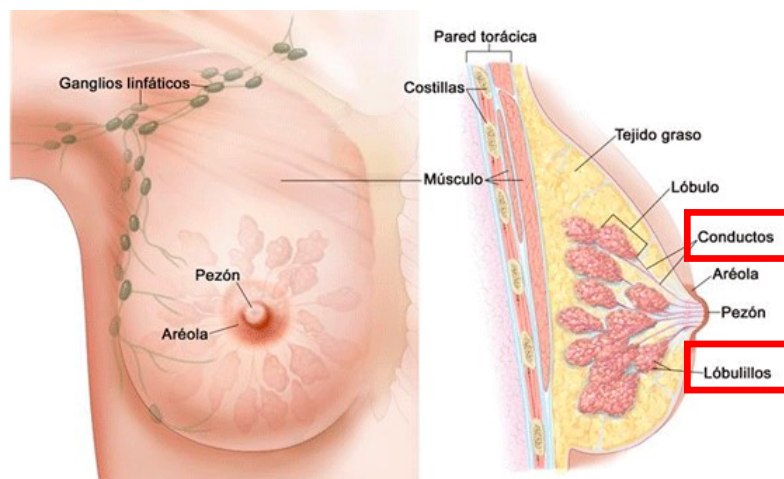
La clasificación molecular establece cuatro tipos de cáncer de mama: (4, 6)

- **Luminal A y luminal B:** receptores hormonales positivos (RE +/- RP), diferenciándose según el índice de proliferación Ki67:  $\leq 14\%$  luminal A y  $>14\%$  luminal B. Luminal A es el de mejor pronóstico.
- **HER 2:** sobreexpresa el gen Her 2 neu que codifica para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Presentan tratamientos específicos anti-HER 2 (Trastuzumab).
- **Basal:** habitualmente corresponde a un inmunofenotipo **triple negativo** (ausencia de expresión de receptores hormonales y HER2). Es el subtipo de peor pronóstico. Corresponden aproximadamente al 20-30% del total de los cánceres de mama.

## Clasificación anatomopatológica

La mama está constituida por múltiples **lóbulos** y **lobulillos**, encargados de la producción de la leche, unidos entre sí por **ductos** o **conductos galactóforos** que conducen la leche hacia el pezón (Figura 4).

**Figura 4. Anatomía de la mama.**



Según dónde se produzca el proceso de malignización, se clasifican en (5):

- **Tumores no invasivos o *in situ*:** la proliferación de células malignas no infiltra la membrana basal.
  - Carcinoma intraductal *in situ*
  - Carcinoma lobulillar *in situ*
  
- **Tumores invasivos o infiltrante:** infiltración de la membrana basal, pudiendo infiltrar tejidos adyacentes y extensión a distancia por infiltración de conductos linfáticos y/o sanguíneos.
  - Ductal infiltrante o canalicular invasor: es el más frecuente (70-80%).
  - Lobulillar (10%): invasión lineal del estroma (“fila india”).
  - Enfermedad de Paget: afectación de la piel del pezón y/o de la areola, asociado o no a un carcinoma subyacente. Incidencia baja, menos del 1% de los cánceres de mama se manifiestan de esta forma. Las células superficiales del pezón y/o la areola se transforman dentro de la epidermis, dando una apariencia de de eccema con descamación, eritema y, a veces, exudación. Con el tiempo asocia prurito, hipersensibilidad y dolor. El pronóstico y el tratamiento de la enfermedad dependen del tipo de tumor subyacente.
  - Carcinoma inflamatorio: infiltración de los vasos linfáticos y la piel por células malignas, quedando los vasos linfáticos de la piel bloqueados, por lo que la mama se presenta enrojecida y caliente. La incidencia es baja, del 1 al 3% de todos los cánceres de mama.

## Clasificación TNM

Se clasifican según la clasificación TNM del sistema de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) atendiendo al tamaño del tumor primario (T), afectación de ganglios locorregionales (N) y afectación de ganglios a distancia (M) (Tablas 2 y 3).

**Tabla 2. Clasificación TNM cáncer de mama.**

<b>TUMOR PRIMARIO (T)</b>			
<b>Tx</b>	Tumor primario no determinado		
<b>T0</b>	No se evidencia tumor primario		
<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i> y enfermedad de Paget sin tumor palpable		
<b>T1mi</b>	Tumor ≤ 1mm		
<b>T1</b>	Tumor ≤ 2 cm	<b>T1A</b>	>1mm pero ≤ 5mm
		<b>T1B</b>	>5mm pero ≤ 10mm
		<b>T1C</b>	>10mm pero ≤ 20mm
<b>T2</b>	Tumor de > 2 cm pero ≤ 5 cm		
<b>T3</b>	Tumor > 5 cm		
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño, con extensión a pared torácica y/o piel. Excepto músculo pectoral	<b>T4A</b>	Extensión a pared costal
		<b>T4B</b>	Edema o ulceración de la piel/"piel de naranja" o nódulos satélite ipsilateral en la mama
		<b>T4C</b>	T4A + T4B
		<b>T4D</b>	Carcinoma inflamatorio
<b>NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)</b>			
<b>Nx</b>	Nódulos linfáticos regionales no es posible identificación (p.e. extirpación)		
<b>N0</b>	No infiltración de nódulos regionales		
<b>N1</b>	Adenopatías metastásicas <b>móviles</b> nivel I/II homolateral, axilares.		
<b>N2</b>	Adenopatías ipsilaterales <b>fijas</b> en axila o en evidencia clínica de nódulos en cadena mamaria interna en ausencia de los primeros	<b>N2A</b>	Metástasis duras y fijas en nódulos linfáticos axilares
		<b>N2B</b>	Evidencia clínica de nódulos en cadena mamaria interna en ausencia de los primeros

<b>N3</b>		<b>N3A</b>	Metástasis nódulos infra-claviculares ipsilaterales
		<b>N3B</b>	Metástasis cadena mamaria interna ipsilateral + nódulos axilares
		<b>N3C</b>	Metástasis nódulos supra-claviculares ipsilaterales
<b>METÁSTASIS A DISTANCIA (M)</b>			
<b>Mx</b>	No se han practicado estudios para determinación a distancia		
<b>M0</b>	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis		
<b>M1</b>	Evidencia clínica y/o radiológica de metástasis		

**Tabla 3. Estadificación cáncer de mama.**

	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>
<b>N0</b>	<b>I</b>	<b>IIA</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIB</b>
<b>N1</b>	<b>IIA</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>
<b>N2</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>
<b>N3</b>	<b>IIIB</b>	<b>IIIB</b>	<b>IIIB</b>	<b>IIIB</b>
<b>M1</b>	<b>IV</b>			

### **2.3. SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO**

Aproximadamente el 7% de todos los cánceres de mama (CM) y el 11-15 % de los cánceres de ovario (CO) están asociados a una predisposición hereditaria, con mención especial a las mutaciones germinales en genes de alta penetrancia como son BRCA 1 y BRCA 2.

La frecuencia poblacional estimada de la mutación en los genes BRCA 1 y BRCA 2 es de 1/800- 1/1000 por gen. La prevalencia de las mutaciones varía considerablemente entre grupos étnicos y áreas geográficas (7).

Los avances en las tecnologías de secuenciación hacen que la secuenciación paralela masiva sea más factible y permitan el análisis de otros genes de transmisión hereditaria que predisponen a alto riesgo de CM (*TP53*, *PALB2*, *PTEN*), riesgo moderado de CM (*CHEK2*, *ATM*, *NF1*, *NBN*), riesgo elevado pero impreciso de CM (*CDH1*, *STK11*) y riesgo de CO (*genes MMR*, *RAD51D*, *BRIP1*), como queda reflejado en la tabla 4.

A parte de BRCA 1 y BRCA 2, los genes más conocidos que se asocian a cáncer de mama son: p53 (síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (síndrome de Cowden) y STK1 (síndrome de Peutz-Jeghers) o PALB2 (Tabla 4)(8).

**Tabla 4. Genes y loci de susceptibilidad al cáncer de mama (9).**

Gen	Locus	Variante	Frecuencia	Riesgo
<i>BRCA1</i>	17q21	múltiples	+	>10
<i>BRCA2</i>	13q12	múltiples	+	>10
<i>TP53</i>	17p13.1	múltiples	+	>10
<i>PTEN</i>	10q23.3	múltiples	+	2-10
<i>LKB1/STK11</i>	19p13.3	múltiples	+	2-10
<i>CDH1</i>	16q22.1	múltiples	+	2-10
<i>RAD51C</i>	17q22-q23	múltiples	+	
<i>ATM</i>	11q22-23	múltiples	++	2,4
<i>CHEK2</i>	22q12.1	1100delC	++	2,0
<i>BRIP1</i>	17q22.2	múltiples	+	2,0
<i>PALB2</i>	16p12.1	múltiples	+	2,3
<i>MRE11</i>	11q21	R305W	+	
<i>NBS1</i>	8q21	657del5	+	
<i>RAD50</i>	5q23q31	687delT	+	
<i>CASP8</i>	2q33-q34	D302H	+++	0,83
<i>CASP10</i>	2q33-q34	V410I	+++	0,62
<i>TGFB1</i>	19q13.1	C509T	+++	1,25
		L10P	+++	1,21
<i>FGFR2</i>	10q25.3-q26	rs2981582	+++	1,2
		rs1219648	+++	1,32
<i>TOX3</i>	16q12.1	rs3803662	+++	1,3
<i>MAP3K1</i>	5q11.2	rs889312	+++	1,1
<i>C-MYC</i>	8q24	rs13281615	+++	1,1
		rs1562430	+++	1,17
<i>LSP1</i>	11p15.5	rs3817198	+++	1,1
		rs909116	+++	1,17
	2q35	rs13387042	+++	1,1
	5p12	rs10941679	+++	1,19
	3p24	rs4973768	+++	1,11
	17q22	rs6504950	+++	0,95
	6q25	rs2046210	+++	1,29
		rs3757318	+++	1,3
<i>NOTCH2</i>	1p11.2	rs11249433	+++	1,16
<i>RAD51L1</i>	14q24.1	rs999737	+++	0,94



Las familias con Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (SCMOH) asociado a mutación germinal en BRCA 1 y BRCA 2 heredan de forma autosómica dominante un aumento del riesgo de aparición de cáncer de mama y/u ovario en edades más tempranas de la vida, tendencia a la bilateralidad, cáncer de mama en varones y, en menor medida, aumento de riesgo a padecer otros tumores como cáncer próstata, pancreático o melanoma. Las estimaciones de riesgo varían dependiendo del gen afectado (Tabla 5) (10).

Según la literatura, el riesgo acumulativo de padecer cáncer de mama hasta los 70 años en portadores BRCA 1+ oscila entre el 46-87% y entre el 38-84% en portadores BRCA 2+. El riesgo correspondiente de cáncer de ovario varía entre el 39-63% en BRCA 1+ y entre el 16,5-27% en portadores de variante patogénica en BRCA 2 (10,11).

**Tabla 5. Riesgo de malignización en individuos con variante patogénica en línea germinal BRCA 1 o BRCA 2 (10).**

Tipo de cáncer	Riesgo población general	Riesgo malignidad	
		BRCA1	BRCA2
<b>Mama</b>	12%	46-87%	38-84%
<b>Segundo tumor 1º de mama</b>	2% en 5 años	21,1% en 10 años 83% a los 70 años	10,8% en 10 años 62% a los 70 años
<b>Ovario</b>	1-2%	39-63%	16,5-27%
<b>Cáncer de mama en varón</b>	0,1%	1,2%	Hasta el 8,9%
<b>Próstata</b>	6% a los 69años	8,6% a los 65 años	15% a los 65 años 20% a lo largo de la vida
<b>Páncreas</b>	0,50%	1-3%	2-7%
<b>Melanoma (cutáneo/ocular)</b>	1,6%		Riesgo elevado

El fenotipo del cáncer de mama asociado a **BRCA 1** presenta con más frecuencia las siguientes características (12,13):

- Grados histológicos **más agresivos** que los BRCA2 y esporádicos (grado III; 75%).
- Morfológicamente relacionado con cáncer ductal de tipo no específico (75%) y medular atípico (10%).
- Generalmente de alto grado histológico.
- Receptores de estrógenos negativos (75%) y expresión del Her2/Neu negativa (95%) → fenotipo **triple negativo**.
- Expresión del p53 positiva en 50%.
- Expresión de la ciclina D1 negativa (90%).
- Expresan con mayor frecuencia marcadores basales o mioepiteliales (citoqueratinas 5, 6, 14 y 17, EGFR, P-caderina, HIF1a y caveolina 1).
- La presencia de carcinoma *in situ* es rara.

Por otra parte, el fenotipo de los cánceres de mama asociados a mutaciones del **BRCA 2** se caracteriza por (12,13):

- Morfológicamente asociado con el cáncer ductal de tipo no específico (75%), medular atípico (<5%), lobular o ductal con características de lobular más prevalente que en las mujeres con mutaciones BRCA1 (~10%).
- Grado histológico intermedio (grado II; 45%) a alto (grado III; 45%).
- Receptor estrogénico positivo (75%).
- Expresión del Her2/Neu negativa (95%).
- Expresión del p53 positiva (40%).
- Expresión de la ciclina D1 positiva (60%).
- La presencia conjunta de carcinoma *in situ* es común.

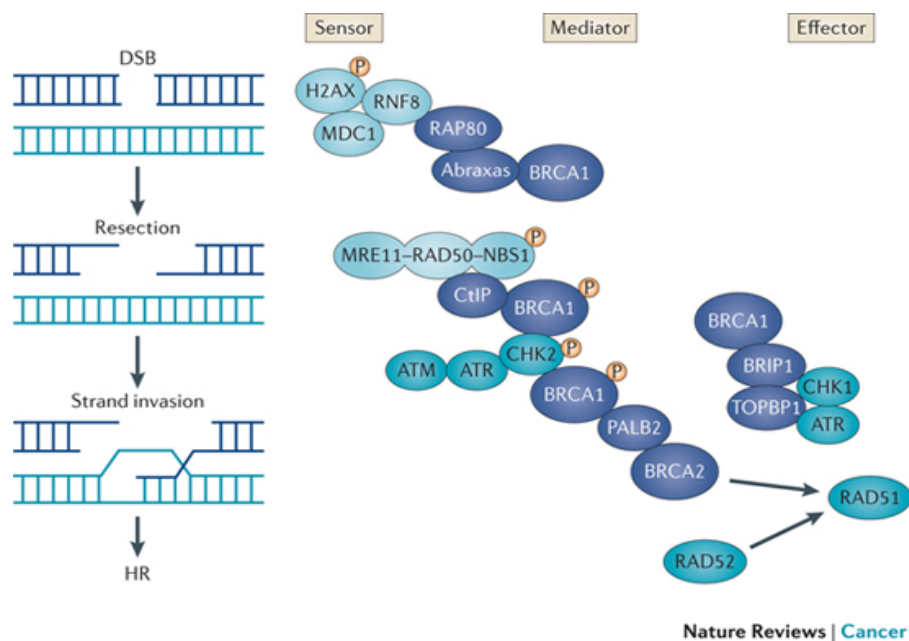
Los cánceres de ovario BRCA 1 y BRCA 2 tienen mayor predisposición a adenocarcinomas de ovario serosos de alto grado con infiltrados intraepiteliales, mayor atípica linfocítica y abundante mitosis (7).

## 2.4. BRCA 1 Y BRCA 2

BRCA 1 y BRCA 2 son genes supresores tumorales localizados en los cromosomas 17q21 y 13q12, respectivamente. Las proteínas BRCA funcionales se encargan del mantenimiento de la estabilidad genómica mediante la reparación de la doble hélice de DNA por recombinación homóloga, regulación del crecimiento celular y control de la división celular (14).

Sin embargo, las dos proteínas realizan sus efectos en diferentes puntos de la cadena de reparación del DNA. BRCA1 es una proteína pleiotrópica de la respuesta al daño del DNA que funciona tanto en la activación del punto de control como en la reparación del ADN, mientras que BRCA2 es un mediador del mecanismo central de la recombinación homóloga (Figura 5).

**Figura 5. Mecanismo de acción de BRCA 1 y BRCA 2.**



Las proteínas trabajan de forma conjunta con la finalidad de proteger el genoma de posibles lesiones en la doble cadena de DNA durante el proceso de la replicación de DNA.

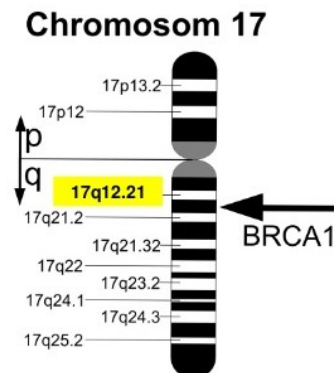
### 2.4.1. BRCA 1

El gen BRCA 1 es un gen supresor tumoral de gran tamaño localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21) (Figura 6). Su secuencia de 5.592 nucleótidos, repartidos en 24 exones (dos de los cuales no se traducen), se extiende a lo largo de 100 kb de DNA genómico. Se transcribe en numerosos tejidos, entre ellos mama y ovario (15,16).

Participa en los procesos de ubiquitinización, control del ciclo celular y reparación del ciclo celular. Forma parte del complejo multiproteico BASC (*BRCA1-Associated Genome Surveillance Complex*) que se encarga de la detección, procesamiento y reparación de roturas del DNA (17).

El riesgo de cáncer de próstata en BRCA 1+ está incrementado, con una edad al diagnóstico similar a la población general. El riesgo de cáncer de mama en varones y de páncreas está aumentado en pacientes con variante patogénica BRCA 1 (18,19).

**Figura 6. Gen BRCA 1.**



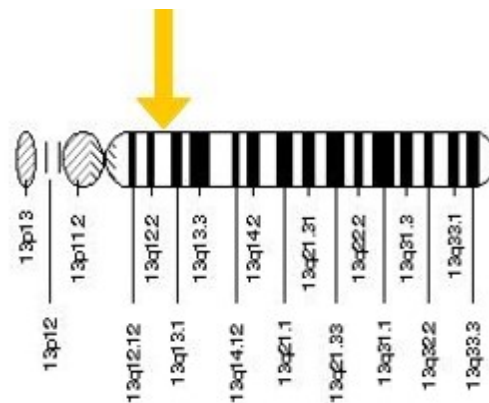
### 2.4.2. BRCA 2

El gen supresor tumoral BRCA2 se localiza en el cromosoma 13 (13q12) y se compone de 11.385 nucleótidos, distribuidos en 27 exones, el primero de los cuales no se traduce, a lo largo de unas 70 kb de DNA genómico. Se transcribe en mama, placenta, testículo, ovario y timo (Figura 7).

Participa en la progresión del ciclo celular (citoquinesis y meiosis) y específicamente en la reparación del DNA mediante recombinación homóloga.

Se ha detectado un riesgo incrementado de carcinoma de trompas de Falopio y de carcinoma papilar seroso en menor frecuencia que en portadoras BRCA 1+ (20). Varones portadores BRCA 2+ tienen un mayor riesgo de cáncer de próstata (RR o riesgo relativo de 4.6), que se puede presentar a edades más jóvenes que en la población general (21). La presencia de cáncer de páncreas en una familia con CM puede ser un factor predictivo de la presencia de variante patogénica en BRCA 2. Se ha observado también un incremento del riesgo relativo de neoplasia de páncreas (RR~ 3.5), vesícula biliar y vías biliares (RR~5.0), gástrico (RR~2.6) y melanoma (RR~2.6) (22).

**Figura 7. Gen BRCA 2.**



### 2.4.3. IDENTIFICACIÓN VARIANTES PATOGENICAS

El estudio de las variantes patogénicas en los genes BRCA 1 y BRCA 2 se efectúa en el ADN extraído de los leucocitos de sangre venosa. Se están utilizando varias técnicas de detección de mutaciones, pero la **secuenciación directa del ADN** es el *gold standard* (23). Para ello, se amplifica el ADN de los genes BRCA 1 y BRCA 2 de las zonas codificantes (exones) y zonas colindantes (intrones) mediante PCR (24).

La identificación de las variantes patogénicas puntuales se realiza bien mediante la secuenciación directa de todos los productos de PCR o efectuando un cribado

previo de mutaciones de estos productos, realizando una secuenciación posterior de los productos de PCR en que se detecte la presencia de mutaciones.

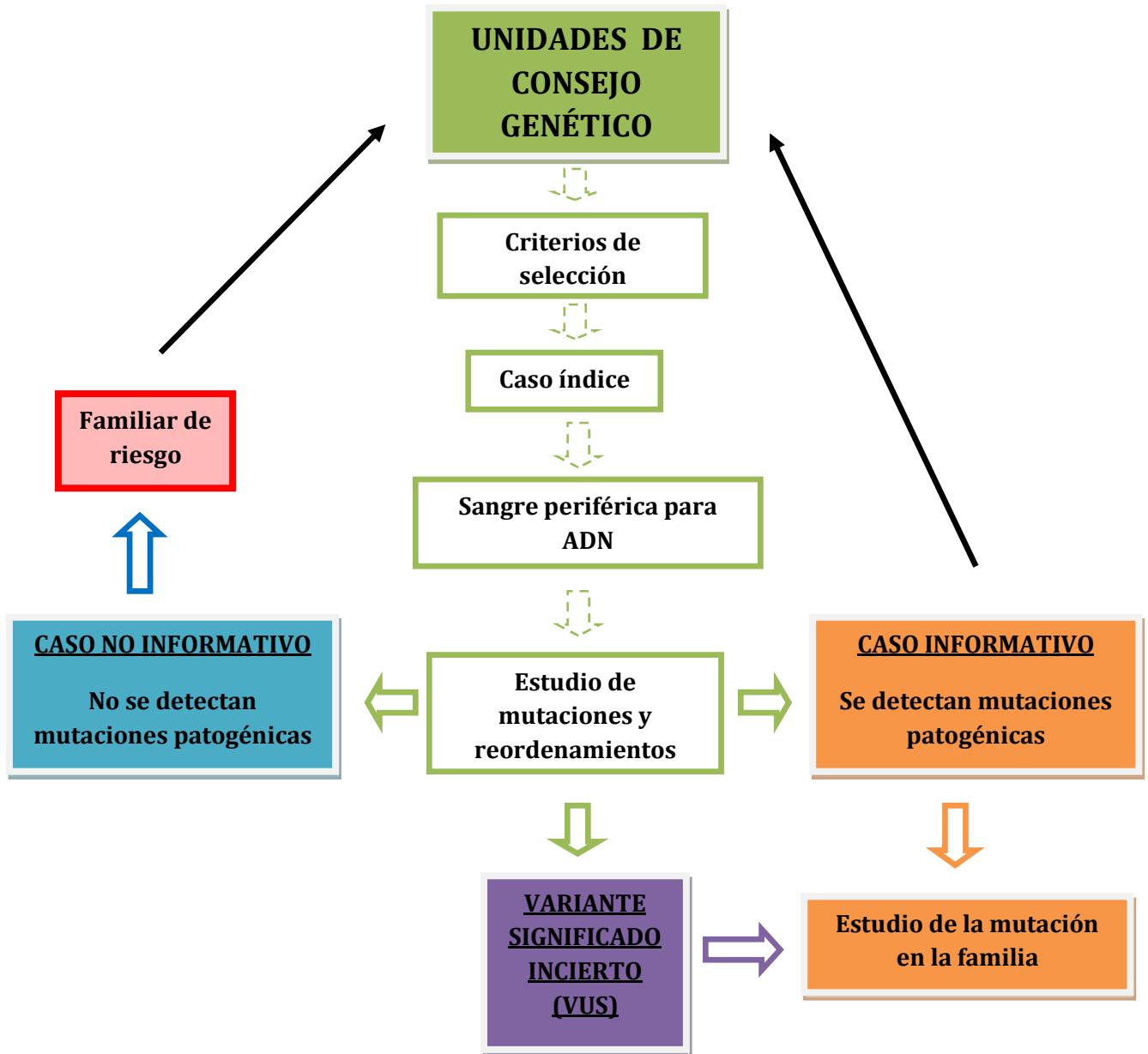
Del 2-12% de las familias de alto riesgo pueden albergar grandes reordenamientos genómicos, lo que precisa de técnicas específicas para detectar duplicaciones o deleciones de uno o más exones como la amplificación de la sonda dependiente de la ligadura múltiple (MLPA) seguido del análisis posterior de fragmentos mediante electroforesis capilar.

En más del 70% de los casos índice no se encuentran variantes patogénicas, lo que se denomina como casos no informativos (25).

Existen 4 posibles resultados del test genético (Figura 8):

1. Verdadero positivo: confirma la presencia de síndrome de cáncer hereditario. Tiene alto riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer.
2. Verdadero negativo: ocurrir solo si la mutación genética ha sido determinada en un familiar afectado y esta mutación conocida no se identifica en nuestro paciente. Su riesgo de cáncer es similar al de la población general.
3. Resultado no informativo: no se identifican variantes patogénicas en el estudio genético o el estado de la mutación en miembros afectados de la familia es desconocido (no hay familiares afectados para realizar el test). En este caso podría haber variantes patogénicas en otros genes o incluso en el mismo gen pero la técnica no ha sido capaz de detectarlas.
4. Resultado de Variante de significado incierto (VUS por sus siglas en inglés: *variant of uncertain significance*): cuando el test identifica mutaciones de las que no se conoce ni el riesgo ni su significado clínico. Cuando esto ocurre el manejo clínico debe basarse en la historia familiar y no en la presencia o ausencia del VUS.

Figura 8. Esquema de la conducta llevada a cabo en las unidades de consejo genético.



## 2.5. ESTUDIO GENÉTICO

El asesoramiento genético es un proceso que garantiza una discusión sobre los beneficios y limitaciones de las pruebas genéticas, proporciona estimaciones de riesgo de desarrollar cáncer, recomendaciones para la detección temprana y medidas preventivas, información sobre opciones reproductivas y apoyo para el bienestar psicológico (7).

La realización del estudio genético está regulado legamente en el Boletín Oficial del Estado (BOE), en la ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Según el artículo 4, los pacientes o sus representantes legales autorizados, deben firmar de forma libre y voluntaria el consentimiento tras haber sido correctamente informados del procedimiento a llevar a cabo por el profesional que realice o coordine el consejo genético (artículo 55, ley 11/2007, de 3 de julio)(26).

La selección de los candidatos para el estudio genético se basa en características personales y clínicas, permitiendo así la identificación de pacientes que se benefician del asesoramiento genético.

Los criterios clínicos empleados hoy en día para seleccionar a los candidatos a realización de estudio genético fueron publicados por la SEOM en 2011 (Tabla 6) (27,28).

Los criterios publicados por la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) presentan una serie de diferencias con respecto a los de la SEOM. La última versión publicada por parte de la NCCN, versión 2.2017 (29), comparte criterios de selección con los publicados por la SEOM, como por ejemplo, a los pacientes con antecedentes personales de cáncer de ovario, independientemente de la historia familiar; pacientes con antecedentes de cáncer de mama en varones o pacientes con antecedentes familiares de variante patogénica BRCA 1/2 conocida, entre otros.

Sin embargo, entre las diferencias a destacar se encuentra el hecho de que recomiendan la realización de estudio genético en pacientes con cáncer de mama triple negativo  $\leq 60$  años, mientras que la SEOM limita la realización del estudio a pacientes con CMTN  $\leq 50$  años de edad (Figura 9).



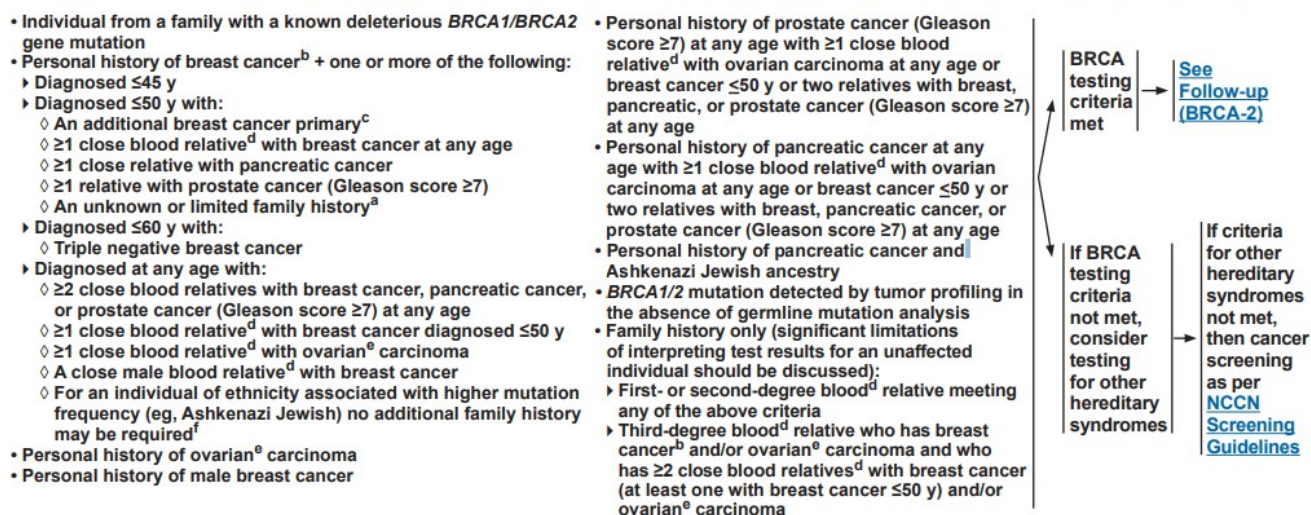
Tabla 6. Criterios selección para la realización de estudio según la SEOM (28).

n	Características Clínico-Patológicas
1 caso de cáncer en la familia	Cáncer de mama y Cáncer de ovario sincrónico o metacrónico en la misma persona Cáncer de mama diagnosticado antes de los 35 años Cáncer de mama bilateral, cuando el 1º fue diagnosticado antes de los 40 años Cáncer de mama triple negativo diagnosticado antes de los 50 años Carcinoma de ovario seroso-papilar de alto grado
2 casos de cáncer en la familia	Cáncer de mama bilateral + Cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años 1 cáncer de mama en el varón Cáncer de mama + Cáncer de ovario 2 Cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años
≥3 casos de cáncer en la familia	≥3 casos de cáncer de mama y/o cáncer de ovario (independientemente de la edad)

Figura 9. Criterios selección para estudio genético BRCA 1/2 según la NCCN versión 2.2017 (29).

**BRCA1/2 TESTING CRITERIA<sup>a,b</sup>**

Meeting one or more of these criteria warrants further personalized risk assessment, genetic counseling, and often genetic testing and management. Testing of an individual without a cancer diagnosis should only be considered when an appropriate affected family member is unavailable for testing.



## 2.6. OPCIONES TERAPÉUTICAS

### 2.6.1. VIGILANCIA Y DETECCIÓN PRECOZ

La detección precoz del cáncer de mama tiene como objetivo reducir la morbilidad y mortalidad. La Sociedad Española de Oncología Médica publicó en 2015 unas recomendaciones sobre las pruebas y técnicas a llevar a cabo dentro del programa de detección precoz de cáncer de mama en pacientes con variante patogénica de BRCA en línea germinal (Tablas 7 y 8).

#### Tabla 7. Estrategias reductoras de riesgo y terapéuticas en portadores de la variante patogénica en BRCA (7).

---

Adjuvant tamoxifen reduces the risk of contralateral breast cancer (IIA)
Benefit of tamoxifen for primary prevention is not demonstrated in BRCA mutation carriers (IA)
Oral contraceptives protect against ovarian cancer (IIB), but caution should be used when considering use of oral contraceptives in mutation carriers because the conflicting results on their effect on breast cancer risk
Bilateral Salpingo-oophorectomy should be recommended between 35 and 40 years and upon completion of child bearing (IA)
Bilateral prophylactic mastectomy reduces the risk of breast cancer by at least 90 % (IIB), and is an option for healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, as well as contralateral mastectomy for young patients with a prior breast cancer diagnosis (IIB)
Platinum salts might be considered in neoadjuvant setting (IC) and in the metastatic setting (IA)
PARPi are recommended as maintenance therapy in patients with relapsed platinum-sensitive high-grade serous ovarian cancer (IA)

---

La **autoexploración mamaria** no se ha demostrado eficaz para disminuir la mortalidad por la enfermedad.

El cáncer de mama inducido por radiación es una potencial preocupación a tener en cuenta en pacientes menores de 30 años, las cuales también presentan un tejido mamario más denso que dificulta su correcta visualización mediante mamografía. Es por ello, por lo que se recomienda, entre otros, la realización de resonancia magnética (RM) mamaria anual a partir de los 25 años, con una **mamografía** anual sincrónica añadida después de los 30 años hasta los 70 años (7).

La **RM mamaria** ha emergido en el diagnóstico mamario, como una prueba con teóricas ventajas sobre la mamografía: no presenta riesgo de irradiación, válida en mamas densas y, aunque más inespecífica, su sensibilidad es superior a la de la mamografía en mamas de mujeres más jóvenes (25).

Hay datos limitados para apoyar la imagen mamaria en hombres, pero se recomienda considerar la realización de mamografía a los 40 años de edad, especialmente si existe ginecomastia o en portadores BRCA2 (IIIC).

Se recomienda la seriación del marcador tumoral **Ca 125** y la realización de **ecografía transvaginal** desde los 35 años (IIC), en aquellas mujeres con mutación BRCA 1 o BRCA 2 que no han optado por la salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo. Sin embargo, deben ser informados de que la detección temprana del cáncer de ovario no está garantizada (7).

La detección de cáncer de próstata a los 40 años se recomienda para los varones con una mutación BRCA2, debido al mayor riesgo y los resultados de supervivencia pobres, y debe ser individualizado para BRCA1 portadores de mutación masculina IIB) (30).

Debe promoverse la detección de cáncer colorrectal, especialmente en portadores de la variante patogénica en BRCA 1, con **Sangre Oculta en Heces** (SOH) anual o **colonoscopia** cada 5 años a partir de los 40 años, especialmente en BRCA 1+ (IIIC) (7).

Respecto a la detección precoz de cáncer de páncreas y melanoma, hay que individualizar cada caso incidiendo sobre la base de la historia familiar.

**Tabla 8. Recomendaciones de prevención en portadores BRCA+ (7).**

	Age	Evidence and recommendation
<b>Women</b>		
Breast self awareness	Starting at age 18 years	<b>IIA</b>
Clinical breast exam every 6–12 months	Starting at age 25 years	<b>IIA</b>
Annual breast MRI	25–70 years	<b>IIA</b>
Annual mammogram	30–35 to 75 years	<b>IIA</b>
Transvaginal ultrasound and Ca 12.5 every 6–12 months	30 years	<b>IIC</b>
<b>Men</b>		
Breast self awareness	Starting at age 35 years	<b>IIIC</b>
Annual clinical breast exam	Starting at age 35 years	<b>IIIC</b>
Basal mammogram	40 years (individualised)	<b>IIIC</b>
Annual Prostate Cancer screening	Starting at age 40 years	<b>IIIB</b>
<b>Men and women</b>		
Pancreatic and melanoma	Consider individualised screening based on cancers in the family	<b>IIIC</b>
Colorectal cancer screening, especially in BRCA1	Starting at 40 years or younger if family history	<b>IIIB</b>

### **2.6.2. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE**

La quimioterapia neoadyuvante tiene como finalidad convertir tumores inicialmente inoperables en operables según la respuesta del tumor primario y afectación axilar a la QT, permitir cirugías más conservadoras con tasas de supervivencia similares en pacientes seleccionados, erradicar metástasis a distancia ocultas para mejorar la supervivencia libre de enfermedad (SLE), identificar marcadores predictivos de respuesta, aportar información pronóstica en función de la enfermedad residual tras el tratamiento y evaluar la sensibilidad del tumor al tratamiento, entre otros. (31)

Las sales de platino han demostrado una alta respuesta patológica como tratamiento neoadyuvante en pacientes portadoras de la mutación germinal en BRCA 1 o 2. Es por ello, por lo que podrían considerarse en neoadyuvancia en estos pacientes y en pacientes metastásicas con CM y variante patogénica BRCA (32).

El cáncer de mama triple negativo esporádico (CMTN) comparte características patológicas y moleculares con los cánceres de mama causados por variaciones patogénicas germinales hereditarias en BRCA 1(33). Teniendo esto en cuenta, surgió la hipótesis de que el CMTN esporádico puede poseer defectos similares en la reparación del ADN y perfiles de quimiosensibilidad similares a los cánceres de mama con variante patogénica BRCA 1. Preclínicamente, tanto las líneas celulares de cáncer de mama de tipo basal como las líneas celulares de cáncer deficientes en BRCA 1, presentan una mayor sensibilidad a la inhibición de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), cisplatino y gemcitabina y son deficientes en la reparación de la escisión base, lo que conduce a una mayor sensibilidad a los daños oxidativos del ADN (34,35).

### **2.6.3. CIRUGÍA REDUCTORA DE RIESGO**

#### **2.6.3.1. MASTECTOMÍA BILATERAL REDUCTORA DE RIESGO**

Los pacientes portadores de la variante patogénica en BRCA 1 y/o BRCA 2 tienen un mayor riesgo de cáncer de mama contralateral y/o bilateral o sincrónicos que los pacientes con CM esporádico, por lo que la mastectomía reductora de riesgo puede ser una opción (7).

Existen diferentes técnicas quirúrgicas, las cuales presentar peor eficacia reductora de riesgo a mejor resultado estético.

- **Mastectomía subcutánea:** elimina todo el tejido mamario excepto complejo areola-pezón (CAP). Una vez realizada se puede introducir una prótesis.
- **Mastectomía ahorradora de piel o “*skin-sparing mastectomy*”:** elimina todo el tejido mamario incluyendo CAP pero conserva piel. Contraindicada en carcinomas inflamatorios y/o con afectación cutánea. (Figura 9)
- **Mastectomía total:** elimina todo el tejido mamario, CAP y piel de la mama.

La mastectomía bilateral reductora de riesgo (MBRR) reduce el riesgo de cáncer de mama en portadoras de variante patogénica en BRCA 1/2 en más de un 90% (nivel de evidencia II-2), dependiendo de la técnica quirúrgica empleada.

Hay que tener en cuenta el importante impacto psicológico que dichas cirugías pueden tener en las pacientes; sin embargo, no se recomienda la realización de mastectomía subcutánea como reductora de riesgo puesto que no elimina suficiente tejido mamario (nivel de evidencia III).

La “*skin-sparing mastectomy*” consigue un buen resultado estético y el grado de profilaxis es similar a la mastectomía total, siendo la técnica más desarrollada en la actualidad.

En mujeres portadoras previamente diagnosticadas de cáncer de mama y sometidas a cirugía conservadora la realización de mastectomía bilateral reductora de riesgo es una opción a considerar con la finalidad de reducir el riesgo de cáncer de mama contralateral (nivel de evidencia III).

Cuanto más joven es la mujer en el momento del diagnóstico del cáncer de mama, más alto es el riesgo de desarrollar en un futuro un cáncer contralateral (36). Por ello, cuando se detecta cáncer de mama en una paciente BRCA 1+ o BRCA 2+, debe valorarse la mastectomía reductora de riesgo de la mama contralateral ya que el riesgo de cáncer de mama es de un 30% a los 10 años del diagnóstico del 1º tumor (37).

La mastectomía bilateral reductora de riesgo (MBRR) es una opción para portadoras sanas de la mutación germinal en BRCA 1 o BRCA 2 (7).

### **2.6.3.2. SALPINGOFORECTOMÍA BILATERAL**

La salpingooforectomía bilateral (SOB) se basa en la extirpación de tejido ovárico y trompas de Falopio. Una correcta técnica quirúrgica incluye la extirpación de todo el tejido ovárico y de trompas de Falopio, visualización de la superficie peritoneal y lavado de la cavidad peritoneal. La SOB está recomendada en paciente premenopáusicas, mayores de 35 años y/o tras haber cumplido deseos genésicos (23).

Se ha asociado con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de cáncer de mama en portadoras BRCA 1+ (reducción del 37%) y mayor en BRCA 2+ (reducción del 67%) (27,38).

Los potenciales beneficios se observan si la paciente es premenopáusica en el momento de realizarse la cirugía. Otras consideraciones a tener en cuenta son, entre otros, el riesgo de osteoporosis, la menopausia precoz (menopausia quirúrgica), infertilidad y aumento de riesgo cardiovascular secundario a la bajada de estrógenos causada por la cirugía.

La SOB reductora de riesgo es el método más eficaz para reducir el riesgo de cáncer de ovario, cáncer de trompas de Falopio, cáncer peritoneal primario y lo hace en un 85-90% en portadoras BRCA 1+ y BRCA 2+, así como la mortalidad global (39).

## 2.7. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Existen escasos datos sobre el uso de **Tamoxifeno** como prevención primaria de cáncer de mama en portadoras de variante patogénica en BRCA1/2, aunque su uso de forma adyuvante se ha asociado a una disminución del riesgo de cáncer contralateral, tanto en pacientes con expresión de receptores hormonales como en pacientes triple negativo (40).

A esta cohorte de pacientes estudiada en este estudio, una vez recibido el tratamiento neoadyuvante y haber sido intervenidas, se les ofreció inclusión en ensayo clínico Olympia (ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de **Olaparib**, un inhibidor PARP, frente a placebo como tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 negativo de alto riesgo y mutaciones germinales de BRCA1/2, que han finalizado el tratamiento local y la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante).

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

#### 3.1. HIPÓTESIS

- **Justificación:** Aproximadamente el 7% de todos los cánceres de mama y el 11-15 % de los cánceres de ovario se asocian a mutaciones germinales en los genes BRCA 1 y BRCA 2, responsables del Síndrome del Cáncer de Mama y Ovario Hereditario. La detección de variantes patogénicas en BRCA 1 y BRCA2 en familias con criterios clínicos indicativos de cáncer de mama y ovario ha permitido identificar a individuos con un riesgo elevado significativamente superior a la población general, de presentar cáncer de mama y/u ovario. El manejo de estas pacientes debe ser individualizado y realizarse en un contexto multidisciplinario.
  
- La **hipótesis** que se plantea trata de valorar si las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que cumplen criterios clínicos para la realización de estudio genético de BRCA 1 y BRCA 2 podrían beneficiarse de la identificación de variantes patogénicas en estos genes previo a la planificación del tratamiento quirúrgico. Del mismo modo, se analizarán los diferentes aspectos en cuanto al diagnóstico, evolución, tratamiento, etc... entre portadoras y no portadoras de la variante patogénica en BRCA 1 y BRCA 2 en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama triple negativo.

#### 3.2. OBJETIVOS

- **Objetivo primario:** Valorar el impacto del estudio genético de BRCA 1 y BRCA 2 en la decisión terapéutica en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama triple negativo que reciben quimioterapia neoadyuvante.
  
- **Objetivos secundarios:**
  1. Estudiar la edad y estadio al diagnóstico en pacientes portadoras y no portadoras.
  2. Estudiar la historia familiar oncológica en pacientes portadoras y no portadoras.



3. Estudiar el tipo de cirugía mamaria e intervenciones reductoras de riesgo realizadas en pacientes portadoras y no portadoras.
4. Valorar la respuesta patológica completa en pacientes portadoras y no portadoras.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se seleccionaron las pacientes en seguimiento en las consultas externas de Oncología Médica de Asesoramiento Genético diagnosticadas de cáncer de mama con fenotipo inmunohistoquímico triple negativo que habían recibido tratamiento neoadyuvante y a las cuales se les realizó el estudio genético para determinar mutación en línea germinal de BRCA 1/2 , entre marzo 2015 y marzo 2017. Dichas pacientes cumplen criterios (SEOM, CTO 2015 y NCCN v2.2017) para la realización del estudio genético de BRCA 1/2.

El criterio de selección utilizado para realizar estudio genético de BRCA 1/2 es el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo. En la consulta de Asesoramiento Genético se obtiene un consentimiento informado previo a la realización del estudio y se elabora el árbol genealógico de la familia recogiendo los antecedentes oncológicos.

Los datos se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas de los pacientes solicitadas al servicio de Archivos, informes de las consultas de seguimiento de Oncología Médica y Asesoramiento Genético del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y datos obtenidos de la historia clínica electrónica a través de la red informática de Intranet.

El estudio genético de la mutación germinal BRCA 1 y BRCA 2 ha sido llevado a cabo por parte del servicio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Para ello se realizó una amplificación de sondas dependiente de la ligadura múltiple (MLPA) o NGS (*Next generation sequencing*) mediante el kit MAQ-S para localizar las posibles variaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2. Los datos obtenidos han sido procesados mediante el software "MAQ-S".

## 4.2. ENTORNO

Las pacientes proceden del Área III del mapa sanitario de Aragón, el cual recoge el del Sector Sanitario Zaragoza III y el Sector Calatayud.

El Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa se trata de un centro de Atención Especializada y centro de referencia del Sector Sanitario Zaragoza III. Este centro recibe población urbana de Zaragoza ciudad y ciertos barrios (Delicias Norte, Delicias Sur, Bombarda, Miralbueno, Oliver, Univérsitas y Valdefierro) , y población rural de Alagón, Borja, Cariñena, Ejea de los Caballeros, Épila, Gallur, Herrera de los Navarros, La Almunia de Doña Godina, María de Huerva, Sádaba, Sos del Rey Católico, Tarazona, Tauste y Utebo (Figura 10).

**Figura 10. Mapa sanitario de Aragón y Sector Sanitario Zaragoza III.**



### 4.3. PACIENTES

#### 4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

Se consideraron candidatos a estudio todos aquellos pacientes incluidos en la base de datos de la consulta de Asesoramiento Genético del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes  $\geq$  18 años.
- Fenotipo inmunohistoquímico triple negativo (RE -, RP - y Her2 -).
- Haber recibido tratamiento quimioterápico neoadyuvante.
- Estadio I a III.
- Firma del consentimiento informado de inclusión en estudio.

### 4.4. METODOLOGÍA

Los datos que se recogieron en tablas de Microsoft Office Excel versión 97-2003 y posteriormente introducidos y analizados por el programa de análisis estadístico IBM SPSS Statistics versión 22.0, fueron los siguientes:

#### 4.4.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

- **Sexo:** femenino o masculino (variable cualitativa dicotómica)
- **Edad:** en el momento del diagnóstico del cáncer de mama. (variable cuantitativa discreta)

#### 4.4.2. DATOS CLÍNICOS

- **Estudio genético:**
  - **Presencia/ ausencia de variante patogénica** en línea germinal en los genes supresores tumorales BRCA 1 y/o BRCA 2.
    - Sí
    - No
    - No conocido

- **Gen BRCA mutado:** se determina qué gen supresor tumoral presenta la variante patogénica.
    - BRCA 1
    - BRCA 2
  
- **Antecedentes personales de otros tumores:** Sí/No (variable cualitativa dicotómica)
  
- **Antecedentes familiares de cáncer de mama:**
  - Familiares de 1º grado: Sí/No (variable cualitativa dicotómica)
  - Familiares de 2º grado: Sí/No (variable cualitativa dicotómica)
  
- **Antecedentes familiares de cáncer de ovario:**
  - Familiares de 1º grado: Sí/No (variable cualitativa dicotómica)
  - Familiares de 2º grado: Sí/No (variable cualitativa dicotómica)
  
- **Antecedentes familiares de otros tipos de tumores:** Sí/No
  - Cáncer de mama en el varón
  - Cáncer de páncreas
  - Cáncer de pulmón
  - Cáncer de próstata
  - Melanoma
  - Cáncer de cérvix
  - Cáncer de origen digestivo
    - Carcinoma colorrectal
    - Vías biliares
    - Gástrico
  - Otros tumores distintos a los previos

- **Estadio TNM al diagnóstico:** se ha empleado la clasificación TNM versión 2002 de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC).

El sistema de clasificación TNM se basa en:

- T → tamaño tumoral y la invasión local en superficie o profundidad y en relación con las estructuras adyacentes afectadas.
- N → extensión a los ganglios linfáticos regionales
- M → presencia de metástasis a distancia, afectación ganglionar a distancia.

Teniendo en cuenta el tamaño tumoral y la afectación de ganglios locorregionales y/o a distancia en el momento del diagnóstico, se clasifican en distintos estadios:

- Estadio I
- Estadio II
- Estadio III
- Estadio IV

#### 4.4.3. DATOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

- **Tipo de cirugía realizada:**
  - Conservadora
  - Mastectomía unilateral
  - Mastectomía bilateral reductora de riesgo
- **Realización de linfadenectomía axilar:** Sí/No (variable cualitativa dicotómica)
- **Realización de salpingooforectomía bilateral (SOB):** Sí/No (variable cualitativa dicotómica)

#### 4.4.4. DATOS RELACIONADOS CON EL SEGUIMIENTO CLÍNICO

- **Respuesta patológica:** análisis anatomopatológico en la pieza quirúrgica al finalizar el tratamiento quimioterápico neoadyuvante. Se valora el tamaño tumoral, la presencia de carcinoma *in situ*, la cantidad de celularidad residual, la apariencia histológica y el grado y la respuesta ganglionar, con el efecto de la quimioterapia.
  - Completa (ausencia de carcinoma infiltrante en mama y axila): RCp.
  - No completa
- **Exitus:** fallecimiento del paciente en el momento de la recogida de datos: Sí/No

#### 4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se recogieron los datos en tablas realizadas con el programa de Microsoft Office Excel versión 97-2003 y posteriormente los datos fueron introducidos en el programa de análisis estadístico IBM SPSS Statistics versión 22.0 Chicago IL. para la realización del análisis estadístico.

Una vez introducidos los datos en el programa, se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas tanto epidemiológicas (edad, sexo), clínicas (tipo de cáncer, estadio del mismo, antecedentes personales y/o familiares de cáncer), relacionadas con el tratamiento (técnica quirúrgica, tratamiento neoadyuvante) y con el seguimiento clínico de la enfermedad (respuesta al tratamiento, exitus).

Las variables cualitativas nominales se expresaron mediante frecuencias y valores absolutos con gráficos y tablas explicativas. Las variables cualitativas ordinales, por su parte, se representaron en tablas y gráficos con porcentajes de los valores absolutos.

Las tablas y gráficos fueron realizadas con el programa de Microsoft Office Excel versión 97-2003 y Microsoft Power Point versión 97-2003.

Para analizar la relación entre las variables a estudio, se realizó un análisis bivariante. Se aplicó el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre variables cualitativas, y fue sustituido por el test exacto de Fisher cuando no se cumplieron los criterios de aplicación.



## 5. RESULTADOS

### 5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo de una cohorte de 21 pacientes en seguimiento en la Unidad de Asesoramiento Genético de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza diagnosticadas de cáncer de mama triple negativo que recibieron quimioterapia neoadyuvante y que cumplían criterios de realización de estudio genético para BRCA 1/2.

#### 5.1.1. Datos epidemiológicos

##### Edad

La muestra consta de 21 pacientes, con una media de edad al diagnóstico de 45,81 años y una mediana de 44 años. Rango de edad comprendidos entre edad mínima de 30 años y edad máxima de 68 años de edad (Tabla 9).

43 años es la edad media en pacientes BRCA+, sin especificar la variante patogénica, frente a los 46 años de edad en las no mutadas. La media de edad en las pacientes BRCA 1+ fue de 35 años y en BRCA 2+ de 53 años.

Analizando cada una de las 4 pacientes con variante patogénica BRCA 1/2 nos encontramos con los siguientes datos:

- Paciente 1 → 58 años
- Paciente 2 → 40 años
- Paciente 3 → 30 años
- Paciente 4 → 48 años

**Tabla 9. Características epidemiológicas.**

	N	Edad mínima	Edad máxima	Media	Mediana
Edad	21	30	68	45,81	44

## Sexo

En nuestra muestra, el 100% de los pacientes eran mujeres.

### 5.1.2. Datos clínicos

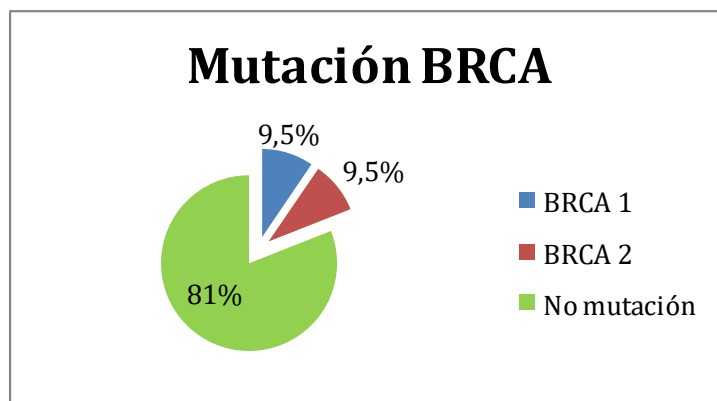
## Mutación BRCA

De las 21 pacientes que componen la muestra 4 pacientes presentan mutación (19%) y 17 no presentan mutación germinal (81%).

De los 4 mutados, el 50% (9,5% del total) presentan la mutación germinal en BRCA 1 y el otro 50% en BRCA 2; las 17 pacientes restantes no presentan variante patogénica en línea germinal (Figura 11).

- Paciente 1 → 58 años → mutación 5425delTC en BRCA2.
- Paciente 2 → 40 años → mutación patogénica A 1708E (5242C>A) en BRCA1.
- Paciente 3 → 30 años → delección de los exones 11-15 en el gen BRCA 1.
- Paciente 4 → 48 años → mutación 3036del 4 en el gen BRCA 2.

**Figura 11. Porcentaje mutación BRCA 1/2.**



### **Estadio al diagnóstico**

De las 21 pacientes estudiadas, sólo 1 paciente se encontraba en el estadio I al diagnóstico (4,8% de la muestra); las demás, 5 presentaban un estadio III (23,8%) y las 15 restantes, la mayoría, presentaban un estadio II al diagnóstico, correspondiendo al 71,4% de la muestra.

Ninguna de las pacientes presentaba un estadio metastásico (IV) al diagnóstico (Tabla 10 y figura 11).

**Tabla 10. Estadio al diagnóstico.**

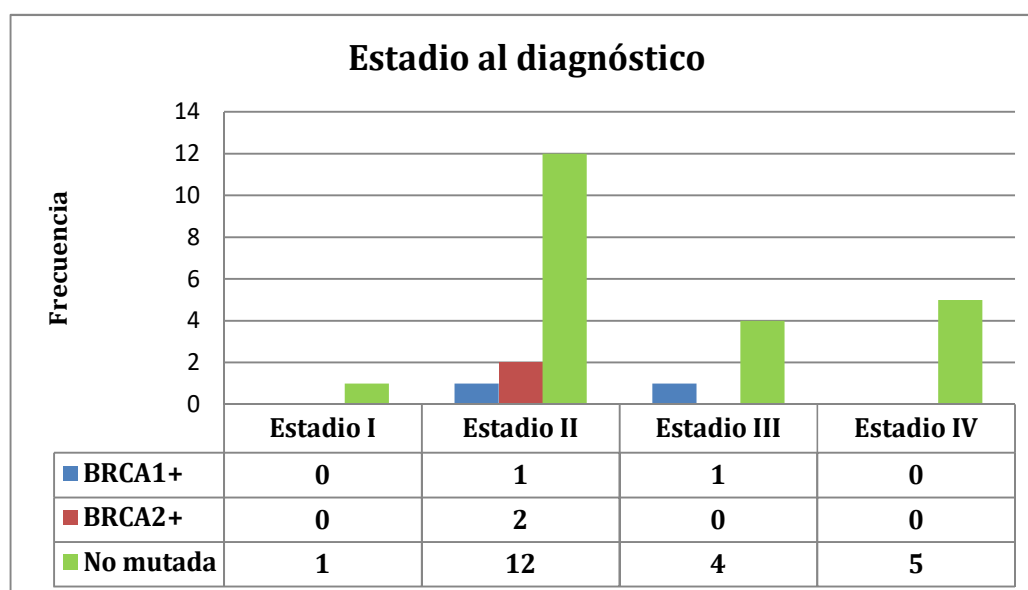
<b>ESTADIO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>I</b>	1	4,8%
<b>II</b>	15	71,4%
<b>III</b>	5	23,8%
<b>IV</b>	0	0%

Al analizar los datos según su variante patogénica BRCA 1/2 de forma individualizada, los datos obtenidos quedan agrupados en la tabla 11:

**Tabla 11. Estadio al diagnóstico en pacientes BRCA+.**

<b>Paciente</b>	<b>BRCA</b>	<b>Edad</b>	<b>Estadio</b>
<b>1</b>	BRCA 2	58	II
<b>2</b>	BRCA 1	40	II
<b>3</b>	BRCA 1	30	III
<b>4</b>	BRCA 2	48	II

**Figura 11. Estadio al diagnóstico según estado mutacional.**



**Antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario**

Un total de 13 pacientes presentan antecedentes familiares de **cáncer de mama**.

4 pacientes (19%) presentan antecedentes familiares de 1º grado de cáncer de mama, 7 (33,3%) presentan cáncer de mama en familiares de 2º grado y un total de 2 pacientes (9,5%) presentan familiares de 1º y 2º grado afectados de cáncer de mama. Sin embargo, 8 pacientes (38,1%) no presentan antecedentes familiares de cáncer de mama.

Respecto a la frecuencia de antecedentes de **cáncer de ovario** en la muestra de 21 pacientes con cáncer de mama triple negativo, 3 (14,3%) sí presentan antecedentes familiares de cáncer de ovario y el resto, 18 (85,7%) no.

De los 3 que sí presentan antecedentes familiares de cáncer de ovario, 2 (9,5%) es en familiares de 1º grado y 1 (4,8%) en familiares de 2º grado. Ningún paciente presenta afectación de familiares de 1º y 2º grado (Tabla 12).

**Tabla 12. Antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario**

	CÁNCER DE MAMA		CÁNCER DE OVARIO	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
1º grado	4	19	2	9,5
2º grado	7	33,3	1	4,8
1º y 2º grado	2	9,5	0	0
No AF	8	38,1	18	85,7

Analizando los datos de antecedentes de cáncer de mama y/u ovario en familiares de 1º y/o 2º grado en las pacientes con variante patogénica en BRCA 1 o BRCA 2, nos encontramos con los siguientes resultados:

- **Paciente 1:** diagnosticada a los 58 años de edad, no presenta antecedentes familiares de cáncer de mama ni ovario.
- **Paciente 2:** diagnosticada a los 40 años de edad, presenta antecedentes de madre con cáncer ovario a los 61 años y tía materna cáncer de mama a los 78 años.
- **Paciente 3:** diagnosticada años 30 años de edad, presenta antecedentes de abuela materna cáncer de mama a los 42 años.
- **Paciente 4:** diagnosticada a los 48 años de edad, no presenta antecedentes familiares de cáncer mama y/u ovario.

### **Antecedentes familiares de otros tumores**

Ninguna de las 21 pacientes presenta antecedentes familiares de cáncer de mama en varones.

4 pacientes presentan antecedentes familiares de cáncer de pulmón (19%) mientras que el restante 81% no presenta. 5 pacientes antecedentes de cáncer de origen digestivo (23,8%), 2 antecedentes de cáncer de próstata (9,5%) y 2

antecedentes de cáncer de páncreas (9,5%). Ninguna de las 21 pacientes que forman la muestra presentaba antecedentes familiares de melanoma ni cáncer de cérvix entre sus familiares de 1º y/o 2º grado.

Un total de 10 pacientes (47,6%) presentan entre sus familiares otros cánceres distintos a los citados previamente (Tabla 13).

**Tabla 13. Antecedentes familiares de otros tumores.**

	SÍ		NO	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cáncer de mama en varones	0	0	21	100
Cáncer de pulmón	4	19	17	81
Cáncer de próstata	2	9,5	19	90,5
Cáncer de páncreas	2	9,5	19	90,5
Cáncer de origen digestivo	5	23,8	16	76,2
Cáncer de cérvix	0	0	21	100
Melanoma	0	0	21	100
Otros tumores	10	47,6	11	52,4

Al analizar los antecedentes familiares de otros tumores relacionados con la presencia de variante patogénica en BRCA 1 o BRCA 2 en las cuatro pacientes que sí la presentan, nos encontramos con los siguientes resultados:

- **Paciente 1:** no presenta antecedentes familiares oncológicos.
- **Paciente 2:** abuela paterna cáncer de origen renal a los 64 años (otros tumores).
- **Paciente 3:** abuela paterna cáncer de páncreas a los 57 años y tío paterno cáncer laríngeo a los 44 años.
- **Paciente 4:** tío paterno cáncer testicular a los 67 años de edad.

### 5.1.3. Datos relacionados con el tratamiento

#### Técnica quirúrgica

Todas las pacientes incluidas en el estudio recibieron quimioterapia neoadyuvante previo al tratamiento quirúrgico.

Respecto a la técnica quirúrgica empleada, las 4 pacientes con variante patogénica BRCA, tanto BRCA 1 como BRCA 2, optaron por la mastectomía bilateral reductora de riesgo (MBRR), con algunas diferencias entre ellas.

- **Paciente 1:** mujer de 58 años de edad, BRCA 2+, que se realizó mastectomía bilateral reductora de riesgo + SOB.
- **Paciente 2:** mujer de 40 años de edad, BRCA 1+, se realizó sólo mastectomía bilateral reductora de riesgo. No se realizó SOB por no haber cumplido sus deseos genésicos.
- **Paciente 3:** mujer de 30 años de edad, BRCA 1+, se realizó mastectomía bilateral reductora de riesgo + linfadenectomía axilar sin SOB por no haber cumplido sus deseos genésicos.
- **Paciente 4:** mujer de 48 años, BRCA 2+, se realizó mastectomía bilateral reductora de riesgo + SOB.

En las 17 pacientes restantes la técnica quirúrgica empleada varía: 9 (52, 94% de las no mutadas) optaron por una cirugía conservadora, 3 (17,64%) por una mastectomía unilateral y 5 (29,41%) por una mastectomía bilateral reductora de riesgo (Tablas 14 y 15).

La SOB no está indicada de entrada en pacientes sin variante patogénica, y así se refleja en los datos del estudio: ninguna de las pacientes sin variante patogénica BRCA 1/2 fue sometida a SOB.

**Tabla 14. Realización de SOB según técnica quirúrgica sobre la mama y BRCA.**

	SOB					
	SÍ			NO		
	Conservadora	Mastectomía unilateral	Conservadora	Mastectomía unilateral	Conservadora	Mastectomía unilateral
BRCA1+	0	0	0	0	0	2
BRCA2+	0	0	2	0	0	0
No mutada	0	0	0	9	3	5

**Tabla 15. Realización de linfadenectomía axilar según técnica quirúrgica sobre la mama y BRCA.**

	LINFADENECTOMÍA AXILAR					
	SÍ			NO		
	Conservadora	Mastectomía unilateral	Mastectomía bilateral	Conservadora	Mastectomía unilateral	Mastectomía bilateral
BRCA1+	0	0	1	0	0	1
BRCA2+	0	0	0	0	0	2
No mutada	3	3	3	6	0	2

#### 5.1.4. Datos relacionados con el seguimiento clínico

##### Respuesta al tratamiento

7 fueron las pacientes (33,3%) en las que no se objetivó de carcinoma infiltrante en mama ni axila, o lo que es lo mismo, 7 pacientes presentaron una respuesta patológica completa (RCp) post-tratamiento, mientras que en 14 (66,7%) la respuesta objetivada no fue completa.



Analizando los datos según el estado mutacional, observamos que el 50% de las pacientes con variante patogénica en línea germinal BRCA 1/2 presentaron respuesta completa post-tratamiento, lo cual corresponde a un 28,6% del total de pacientes que presentaron respuesta completa y a un 9,5% de la muestra total.

Al detallar los resultados según la variante patogénica BRCA 1 o 2, se observa que tanto en un grupo como en otro, el 50% de los pacientes ha respondido de forma completa (Tablas 16,17 y 18).

- **Paciente 1:** mujer de 58 años de edad, BRCA 2+, que se realizó mastectomía bilateral reductora de riesgo + SOB. No se objetivó RCp.
- **Paciente 2:** mujer de 40 años de edad, BRCA 1+, se realizó sólo mastectomía bilateral reductora de riesgo sin SOB por no haber cumplido sus deseos genésicos. Presentó una RCp al tratamiento quimioterápico.
- **Paciente 3:** mujer de 30 años de edad, BRCA 1+, se realizó mastectomía bilateral reductora de riesgo + linfadenectomía axilar sin SOB por no haber cumplido sus deseos genésicos. No se objetivó RCp.
- **Paciente 4:** mujer de 48 años, BRCA 2+, se realizó mastectomía bilateral reductora de riesgo + SOB. Presentó una RCp al tratamiento.

**Tabla 16. Respuesta al tratamiento.**

	RESPUESTA AL TRATAMIENTO	
	RCp	No completa
BRCA 1+	1	1
BRCA 2+	1	1
No mutadas	5	12

**Tabla 17. Respuesta según la variante patogénica.**

**Tabla de contingencia BRCA \* Respuesta**

		Respuesta		Total	
		RCp	No completa		
BRCA	<b>BRCA1+</b>	Recuento	1	1	2
		% dentro de BRCA	50,0%	50,0%	100,0%
		% dentro de Respuesta	14,3%	7,1%	9,5%
		% del total	4,8%	4,8%	9,5%
	<b>BRCA2+</b>	Recuento	1	1	2
		% dentro de BRCA	50,0%	50,0%	100,0%
		% dentro de Respuesta	14,3%	7,1%	9,5%
		% del total	4,8%	4,8%	9,5%
		<b>No mutada</b>	Recuento	5	12
% dentro de BRCA	29,4%		70,6%	100,0%	
% dentro de Respuesta	71,4%		85,7%	81,0%	
% del total	23,8%		57,1%	81,0%	
Total	Recuento		7	14	21
	% dentro de BRCA	33,3%	66,7%	100,0%	
	% dentro de Respuesta	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	33,3%	66,7%	100,0%	

**Tabla 18. Respuesta según el estatus mutacional.**

**Tabla de contingencia MUT \* Respuesta**

		Respuesta		Total	
		RCp	No completa		
MUT	<b>SI</b>	Recuento	2	2	4
		% dentro de MUT	50,0%	50,0%	100,0%
		% dentro de Respuesta	28,6%	14,3%	19,0%
		% del total	9,5%	9,5%	19,0%
	<b>NO</b>	Recuento	5	12	17
		% dentro de MUT	29,4%	70,6%	100,0%
		% dentro de Respuesta	71,4%	85,7%	81,0%
		% del total	23,8%	57,1%	81,0%
		Total	Recuento	7	14
% dentro de MUT	33,3%		66,7%	100,0%	
% dentro de Respuesta	100,0%		100,0%	100,0%	
% del total	33,3%		66,7%	100,0%	

En resumen, los datos analizados hasta el momento actual de forma individualizada centrándonos en las cuatro pacientes con variante patogénica BRCA 1/2 quedan reflejados en la siguiente tabla (Tabla 19):

**Tabla 19. Análisis datos epidemiológicos, clínicos, relacionados con el tratamiento y con el seguimiento clínico en las pacientes BRCA+.**

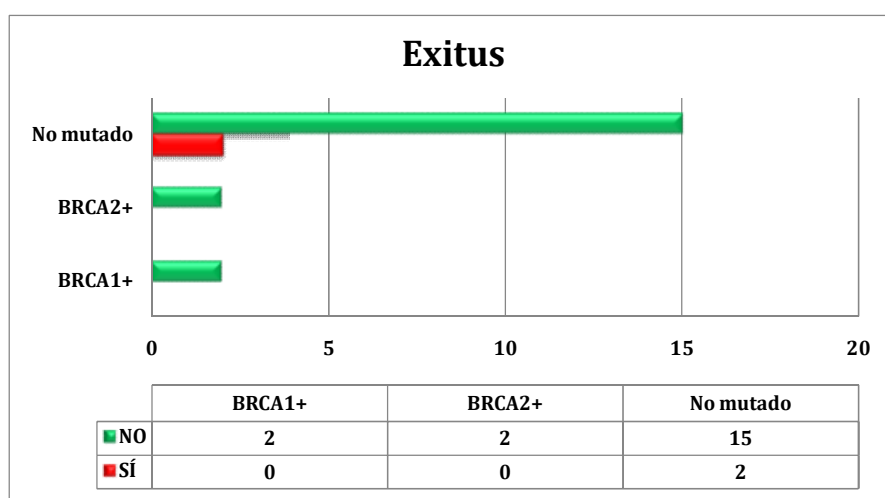
Paciente	BRCA	Edad	Estadio	Cirugía	Linf.axilar	SOB	RCp
1	BRCA 2	58	II	MBRD	No	Sí	No
2	BRCA 1	40	II	MBRD	No	No	Sí
3	BRCA 1	30	III	MBRD	Sí	No	No
4	BRCA 2	48	II	MBRD	No	Sí	Sí

### Exitus

En el momento de recoger los datos, 2 pacientes (9,5%) habían fallecido, siguiendo en seguimiento en consultas las 19 pacientes restantes (90,5%).

Ninguna de las 4 pacientes con variante patogénica BRCA 1/2 había fallecido en el momento de la recogida de datos (Figura 12).

**Figura 12. Exitus en el momento de la recogida de datos.**



## 5.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL

En primer lugar, se establece como hipótesis nula ( $H_0$ ) la independencia entre las variables estado mutacional y técnica quirúrgica llevada a cabo, es decir que la diferencia entre las frecuencias encontradas para cada variable puede ser debida al azar y se considerarán por tanto variables independientes.

Se realiza para ello el cálculo del estadístico Chi cuadrado de Pearson que determina si las diferencias entre los datos de frecuencias observados en la muestra y los esperados en la población son atribuibles al azar y por tanto variables independientes.

En nuestro caso no se cumplen las condiciones para realizar Chi-cuadrado ya que hay menos de cinco individuos en más del 20% de las casillas (2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5).

En este caso se obtiene una significación p valor igual a 0,021, con lo que para el nivel de significación habitual del 5% ( $p < 0,05$ ), se rechaza la hipótesis nula de independencia entre el estado mutacional y técnica quirúrgica llevada a cabo, es decir, existe menos de un 5% de probabilidades de atribuir al azar las diferencias encontradas por lo que se establece una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables (Tablas 20 y 21).

**Tabla 20. Técnica quirúrgica según el estatus mutacional.**

**Tabla de contingencia MUT \* TécnicaQx**

		TécnicaQx		Total		
		Cirugía conservadora o mastectomía unilateral	MBRR			
MUT	SI	Recuento	0	4	4	
		% dentro de MUT	0,0%	100,0%	100,0%	
		% dentro de TécnicaQx	0,0%	44,4%	19,0%	
		% del total	0,0%	19,0%	19,0%	
	NO		Recuento	12	5	17
			% dentro de MUT	70,6%	29,4%	100,0%
		% dentro de TécnicaQx	100,0%	55,6%	81,0%	
Total		% del total	57,1%	23,8%	81,0%	
		Recuento	12	9	21	
		% dentro de MUT	57,1%	42,9%	100,0%	
		% dentro de TécnicaQx	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	57,1%	42,9%	100,0%		

**Tabla 21. Tabla chi-cuadrado**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,588 <sup>a</sup>	1	,010		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	4,021	1	,045		
Razón de verosimilitudes	8,085	1	,004		
Estadístico exacto de Fisher				,021	,021
Asociación lineal por lineal	6,275	1	,012		
N de casos válidos	21				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,71.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

## 6. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial en la que intervienen tanto factores ambientales como genéticos. Uno de los factores de riesgo más contrastados es la historia familiar de cáncer de mama. Sin embargo, la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama no siempre indica una predisposición hereditaria a padecer cáncer.

Aproximadamente el 7% de todos los cánceres de mama (CM) y el 11-15 % de los cánceres de ovario (CO) están asociados a una predisposición hereditaria. La mayoría de los casos de cáncer de mama, incluyendo aquellos casos en los que puede existir cierta agregación familiar del mismo, serán debidos a la interacción de genes de baja o moderada penetrancia (genes de susceptibilidad) que interaccionan con factores ambientales.

Nuestro estudio pretende valorar el impacto de realizar el estudio genético para la detección de alteraciones BRCA 1 y BRCA 2 en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con fenotipo inmunohistoquímico triple negativo que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante, de cara a plantear un tratamiento quirúrgico personalizado.

Se trata de un estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo, para el que se seleccionaron a pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con fenotipo triple negativo que recibieron quimioterapia neoadyuvante previo al tratamiento quirúrgico en seguimiento en las consultas de Asesoramiento genético del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. En estas pacientes se planteó la realización del estudio genético para detectar la presencia o ausencia de variaciones patogénicas en los genes BRCA 1 y 2 al cumplir los criterios establecidos por la SEOM.

En comparación con otros subtipos de cáncer de mama, las mujeres con CMTN presentan una mayor prevalencia de variante patogénica de BRCA en línea germinal. Varios estudios han demostrado que el 15-20% de las mujeres con

CMTN asocian una mutación germinal BRCA1/2, lo cual explicaría que algunas guías como las publicadas por la NCCN incluyan el subtipo CMTN como un criterio independiente para realización de estudio genético de SCMOH, recomendando su realización en aquellos pacientes con CMTN  $\leq 60$  años independientemente de su historia familiar. Las guías españolas de la SEOM, en cambio, limitan la edad a pacientes con CMTN  $\leq 50$  años (41).

El hecho de que sólo el 20-30% del total de los cánceres de mama sean triple negativo y que uno de los criterios de inclusión en el estudio sea haber realizado quimioterapia neoadyuvante, explicaría el hecho de que nuestra muestra se resume en un reducido número de 21 pacientes.

En nuestro estudio nos centramos en la susceptibilidad genética a padecer cáncer de mama, ovario y/u otros tumores relacionados con la variante patogénica en los genes BRCA1 y BRCA2, localizados en los cromosomas 17q21 y 13q12, respectivamente (14).

Según un estudio publicado en 2014 por Sharma P et al en el que evaluaban las implicaciones de la realización de estudio genético en pacientes con cáncer de mama triple negativo, la prevalencia de variantes patogénicas en línea germinal en BRCA en pacientes con cáncer de mama triple negativo varía según las razas de un 10 a un 42% (42). En este mismo estudio, la edad media de aparición de CMTN fue de 40,2 años en pacientes con variante patogénica en BRCA 1, de 51 años en BRCA 2+ y de 55,7 años en pacientes sin variante patogénica, no detectándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con variante patogénica BRCA 2 y los no mutados ( $p=0,14$ ). Al analizar nuestros datos, objetivamos una media de edad de 44 años en las pacientes con variante patogénica en BRCA1/2 y de 46 años de edad en las que no la presentan; 35 años en las BRCA 1+ y 53 años en las BRCA 2+.

Según la literatura, el riesgo acumulativo de padecer cáncer de mama hasta los 70 años en BRCA 1+ oscila entre el 46-87% y entre el 38-84% en BRCA 2+. El riesgo correspondiente de cáncer de ovario varía entre el 39-63% en BRCA 1+ y entre el

16,5-27% en portadores de variante patogénica en BRCA 2+ (10,11). En nuestra serie de pacientes, todas ellas mujeres con cáncer de mama triple negativo, sólo cuatro de ellas (19%) padecían alteraciones mutacionales en línea germinal, frente al 81% restante que no. Sin embargo, ninguna de las cuatro pacientes presenta cáncer de ovario entre sus antecedentes personales.

El Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH) relacionado con BRCA 1/BRCA 2 no sólo incrementa el riesgo de cáncer de mama y ovario, sino que está recogido en la literatura el aumento de riesgo de tumores de próstata, páncreas, melanoma, cérvix o tumores de origen digestivo, entre otros. En nuestra cohorte de pacientes con BRCA+, sin embargo, sólo una de ellas presentaba antecedentes familiares de cáncer de páncreas en un familiar de 1º y/o 2º grado (10).

Atendiendo al tratamiento llevado a cabo en estos pacientes, tal y como se ha reflejado previamente, es de vital importancia detectar e identificar correctamente a los pacientes con cáncer de mama portadoras de variante patogénica en BRCA 1 y BRCA 2 para poder establecer las medidas de prevención y seguimiento adecuadas, así como valorar las distintas alternativas terapéuticas con el objetivo de obtener los mejores resultados en cuanto a pronóstico.

Las mujeres BRCA1+ o BRCA2+ tienen un riesgo aumentado para bilateralidad, que en el caso BRCA 1+ puede alcanzar el 64%. En la serie de Verhoog, a los 10 años del primer cáncer tratado, el 40% de las pacientes menores de 50 años presentaba un carcinoma contralateral y el porcentaje en las mayores de 50 años era del 12% ( $p = 0,002$ ) (43).

Las cuatro pacientes con variante patogénica BRCA, optaron por la realización de mastectomía bilateral reductora de riesgo (MBRR). Se ha visto que reduce el riesgo de cáncer de mama en portadoras de variante patogénica en BRCA1/2 en más de un 90%, por lo que es la técnica a ofrecer en aquellas pacientes sanas portadoras de la variante patogénica en línea germinal. Igualmente, a aquellas pacientes premenopáusicas, mayores de 35 años y que hayan cumplido sus deseos genésicos se les debería ofrecer la realización de SOB, ya que se ha asociado con una



reducción estadísticamente significativa del riesgo de cáncer de mama en portadoras BRCA 1+ (reducción del 37%) y mayor en BRCA 2 +(reducción del 67%) (27,38). En nuestro estudio, sólo las dos pacientes BRCA 2+ se realizaron la SOB reductora de riesgo, rechazándola las pacientes BRCA 1+ al no haber cumplido sus deseos genésicos en el momento del diagnóstico de cáncer de mama (37).

La importancia de la quimioterapia neoadyuvante en estas pacientes radica en el hecho de que son varios los estudios que han demostrado la mayor prevalencia de ausencia de carcinoma infiltrante en mama y axila o respuesta patológica completa (RCp) en el análisis anatomopatológico de las piezas quirúrgicas de pacientes con CMTN que han recibido QT neoadyuvante . En un estudio publicado en el año 2008 en la revista *Journal of Clinical Oncology* por Liedtke et al., se describió que según el subtipo de CMTN la RCp era diferente, objetivando una fuerte asociación entre la RCp y la supervivencia global prolongada y supervivencia libre de eventos (44,45). Por el contrario, entre los pacientes que no lograron RCp, los pacientes con CMTN tuvieron un resultado significativamente peor (una duración de supervivencia más corta impulsada por mayores tasas de recaída) que los pacientes con CM no triple negativo. La individualización de subtipos específicos por perfil molecular nos ayudaría a predecir el beneficio de la quimioterapia estándar y desarrollar tratamientos personalizados dirigidos a CMTN (45).

En nuestra muestra un 33,3% del total de pacientes con CMTN presentaron RCp y un 50% de las pacientes con variante patogénica.

Por todo ello, en el futuro son necesarios más estudios para esclarecer los puntos débiles del manejo de los pacientes con alteraciones genéticas que incrementan la susceptibilidad a padecer distintos tipos de cáncer, y de sus familiares, para la mejora de técnicas diagnósticas, preventivas y terapéuticas, con la finalidad de garantizar el correcto cuidado de estos pacientes y poder llegar a ofrecer técnicas personalizadas según los genes afectos, subtipos de cáncer y características de los pacientes.

## 7. CONCLUSIONES

- La identificación de la variante patogénica de BRCA en línea germinal en pacientes diagnosticados de cáncer de mama que cumplan los criterios establecidos es relevante por las implicaciones terapéuticas y pronósticas que conlleva, pudiendo ofrecer una opción terapéutica personalizada.
- La identificación de la variante patogénica de BRCA en línea germinal en pacientes sanos con factores de riesgo es importante para establecer las medidas de prevención y seguimiento más adecuadas.
- La salpingooforectomía bilateral debería recomendarse entre los 35 y 40 años de edad y tras haber cumplido los deseos genésicos, al reducir el riesgo de cáncer de mama y ovario en pacientes con variante patogénica en BRCA 1/2.
- En el futuro son necesarios más estudios para enfocar los cuidados y las opciones terapéuticas disponibles en los pacientes BRCA 1+ y BRCA 2+ de forma individualizada según cuál sea el gen afectado.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SEOM. El Cáncer en España 2016 [Internet]. 2016 [cited 2017 Jul 10]. Available from: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016#content>
2. SEOM. La cifras del cáncer en España [Internet]. SEOM. 2017 [cited 2017 Jul 10]. p. 28. Available from: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cance>
3. Santaballa Bertrán A. Cáncer de mama [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 27]. Available from: <http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
4. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch.* 2014;465(1):1-14.
5. Komen S. Tipos de tumores de cáncer de seno [Internet]. American Cancer Society. 2012 [cited 2017 Jul 23]. p. 6636. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/comprencion-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/tipos-de-cancer-de-seno.html>
6. Cedolini C, Bertozzi S, Londero AP, Bernardi S, Seriau L, Concina S, et al. Type of breast cancer diagnosis, screening, and survival. *Clin Breast Cancer.* 2014;14(4):235-40.
7. Lastra E, Brunet J, Balmaña J, Graña B. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(12):956-61.
8. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni Jr JF, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science (80- ).* 1990;1233-8.
9. Nelen MR, van Staveren WC PE et al. Germline mutation in the PTEN/MMAC1 gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet.* 1997;6:1383-7.
10. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews.* University of Washington, Seattle; 1993.
11. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402.
12. Foulkes WD, Metcalfe K, Sun P, Hanna WM, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Estrogen receptor status in BRCA1- and BRCA2-related breast cancer: the influence of age, grade, and histological type. *Clin Cancer Res.* 2004;10(6):2029-34.

13. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, et al. Prediction of BRCA1 Status in Patients with Breast Cancer Using Estrogen Receptor and Basal Phenotype. *Clin Cancer Res.* 2005;11(14):5175–80.
14. Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? *Eur J Hum Genet.* 2016;24:S3–9.
15. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66–71.
16. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1993;(4):678–701.
17. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329–33.
18. Lynch HT, Deters CA, Snyder CL, Lynch JF, Villeneuve P, Silberstein J, et al. BRCA1 and pancreatic cancer: pedigree findings and their causal relationships. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005;158(2):119–25.
19. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet.* 2006;367(9510):595–604.
20. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):457–67.
21. Tryggvadottir L, Vidarsdottir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Olafsdottir EJ, Olafsdottir GH, et al. Prostate Cancer Progression and Survival in BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2007;99(12):929–35.
22. Breast Cancer Linkage Consortium T. Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1999;91(15):1310–6.
23. Balmañ J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines On behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*. *Ann Oncol.* 2011;22(6):31–4.
24. Saiki R, Gelfand D, Stoffel S, Scharf S, Higuchi R, Horn G, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* (80- ). 1988;239(4839).
25. Pellicer SA, Barberá Juan VM. Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario [Internet]. 2009 [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.san.gva.es/documents/246911/251004/gpCHEREDITARIO.pdf>
26. Disposiciones generales. BOE. Jefatura del Estado. 2007 p. 28826–48.

27. Graña B, Lastra E, Llord G, Brunet J, Isla D. SEOM clinical guidelines for hereditary cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(8):580–6.
28. SEOM. Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Consejo Genético [Internet]. Available from: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico?start=3#content>
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 2.2017 Panel Members Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. 2017.
30. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, et al. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. *Eur Urol*. 2014;66(3):489–99.
31. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(3):505–23.
32. Telli ML, Jensen KC, Vinayak S, Kurian AW, Lipson JA, Flaherty PJ, et al. Phase II Study of Gemcitabine, Carboplatin, and Iniparib As Neoadjuvant Therapy for Triple-Negative and BRCA1 / 2 Mutation–Associated Breast Cancer With Assessment of a Tumor-Based Measure of Genomic Instability: PrECOG 0105. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1895–901.
33. Telli ML, Ford JM. Novel Treatment Approaches for Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010;10:E16–22.
34. Alli E, Sharma VB, Sunderesakumar P, Ford JM. Defective Repair of Oxidative DNA Damage in Triple-Negative Breast Cancer Confers Sensitivity to Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase. *Cancer Res*. 2009;69(8):3589–96.
35. Hastak K, Alli E, Ford JM. Synergistic Chemosensitivity of Triple-Negative Breast Cancer Cell Lines to Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibition, Gemcitabine, and Cisplatin. *Cancer Res*. 2010;70(20):7970–80.
36. Narod SA, Rodríguez AA. Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Publica Mex*. 2011;53(5):420–9.
37. Hartmann LC, Lindor NM. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(5):454–68.
38. J. Balmana, O. Diez, I.T. Rubio FC. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(Supl 6):vi33-vi34.
39. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):80–7.
40. Phillips K-A, Milne RL, Rookus MA, Daly MB, Antoniou AC, Peock S, et al. Tamoxifen and Risk of Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3091–9.

41. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21:1–13.
42. Sharma P, Klemp JR, Kimler BF, Mahnken JD, Geier LJ, Khan QJ, et al. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(3):707–14.
43. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN, et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet (London, England)*. 1998;351(9099):316–21.
44. Dawood S, Broglio K, Kau S-W, Green MC, Giordano SH, Meric-Bernstam F, et al. Triple Receptor–Negative Breast Cancer: The Effect of Race on Response to Primary Systemic Treatment and Survival Outcomes. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):220–6.
45. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275–81.