



**Universidad**  
Zaragoza



Facultad de Medicina  
**Universidad** Zaragoza

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Mutaciones patogénicas en pacientes de alto riesgo para  
Cáncer de Mama y Ovario del área sanitaria II de Aragón:  
Prevalencia y características clínico-patológicas

Pathogenic mutations on high-risk patients for Breast and  
ovarian cancer into the sanitary area II of Aragon:  
Prevalence and clinical-pathological characteristics

Autor: Lucía Inés Bermúdez Cameo

Directora: Dra. Isabel Vicente Gómez.

Codirectora: Dra. Leyre Ruiz Campo

Grado en Medicina. Junio 2021

Departamento de Cirugía. Servicio de Ginecología.

Unidad de Mama. Hospital Miguel Servet de Zaragoza

# INDICE

1.	RESUMEN.....	2
	ABSTRACT.....	3
2.	INTRODUCCIÓN .....	4
	2.1 Genes de susceptibilidad con penetrancia alta: .....	5
	BRCA1 y BRCA2.....	5
	TP53.....	7
	PTEN .....	8
	CDH1 .....	8
	2.2 Genes de susceptibilidad con penetrancia moderada/baja: .....	9
	ATM.....	9
	CHEK2.....	9
	PALB2 .....	10
	RAD51C/D.....	10
	BRIP1.....	10
	BARD1 .....	11
	FANCM .....	11
	2.3 Consejo genético: .....	12
	2.3.1 Modelos de estimación de riesgo para cáncer de mama.....	12
	2.3.2 Asesoramiento genético.....	13
	2.4 Seguimiento de pacientes de alto riesgo .....	14
	2.5 Cirugías reductoras de riesgo .....	16
	2.5.1 Mastectomía bilateral (MB).....	16
	2.5.2 Salpingooforectomía bilateral profiláctica (SOB).....	17
3.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	18
4.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	18
	4.1 Variables analizadas: .....	18
	4.4 Búsqueda bibliográfica.....	19
5.	RESULTADOS.....	20
6.	DISCUSIÓN .....	29
7.	CONCLUSIONES .....	31
	BIBLIOGRAFÍA .....	32
	ANEXOS .....	37
	TABLAS .....	37
	FIGURAS .....	41

# 1. RESUMEN

**Introducción:** La evidencia actual ha demostrado que en el cáncer de mama y ovario existe un componente hereditario de tipo poligénico en el que influyen diversas variantes patogénicas. Las mutaciones en los genes implicados confieren un riesgo mayor de padecer dicha enfermedad, que varía en función de la susceptibilidad del gen. Así, a esta entidad se le conoce como Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de mutaciones patogénicas en pacientes de alto riesgo para cáncer de mama y ovario en el área sanitaria II de Aragón y describir las características clínico-patológicas de estas neoplasias.

**Material y métodos:** Se ha realizado un estudio transversal descriptivo retrospectivo en el que se evaluaron 210 pacientes desde enero de 2016 a diciembre de 2020. El estudio genético se ha hecho mediante muestras obtenidas en sangre periférica. En pacientes sin familiares con mutación conocida se realizó una secuenciación masiva de un panel de 21 genes mientras que las mutaciones conocidas en familiares se analizaron mediante la técnica de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA). Paralelamente, se ha realizado una revisión bibliográfica en las siguientes bases de datos: PUBMED, Web of Science, Dialnet, Scopus, SEOM.

**Resultados:** Se han registrado 210 mutaciones de las cuales 93 se han producido en el gen BRCA1, 82 en BRCA2 y 35 en otros genes. Las mutaciones en genes no BRCA más frecuentes se han registrado en BRIP1 con 14 casos (6.7%) seguido del gen ATM con 9 casos (4.3%). Entre las familias con miembros portadores la mayoría han presentado el mismo tipo de mutación.

**Discusión y conclusiones:** El perfil de pacientes observado con este síndrome hereditario se corresponde con mujeres jóvenes con fuerte agregación familiar, en las que se ha evidenciado un alto riesgo de cáncer de mama triple negativo. El análisis de las variantes patogénicas de alto riesgo, a pesar de que incluya a un pequeño porcentaje de las mujeres afectas por estas neoplasias, es una importante medida preventiva con un gran impacto en su supervivencia

Palabras clave: Cáncer de mama hereditario, Cáncer de ovario hereditario, Mutaciones patogénicas, BRCA1, BRCA2

## **ABSTRACT**

**Background:** Current evidence has proved that breast and ovarian cancer are inherited as a polygenic disease with the influence of many pathogenic variants. The impact of these mutations is different depending on the susceptibility of the gene which is involved and confer an increased risk of developing breast and ovarian cancer conforming the concept of Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome.

**Objective:** Determine the prevalence of high-risk pathogenic mutations for breast and ovarian cancer into the sanitary area II of Aragon and describe clinical-pathological characteristics of these neoplasms.

**Methods:** A retrospective descriptive cross-sectional study has been made in which 210 patients have been analyzed from January 2016 until December 2020. The genetic study has been performed by peripheral blood samples. In Patients without relatives who carry a known mutation a multigene panel testing of 21 genes were conducted while known mutations in relatives were studied through Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). Meanwhile, a bibliographical review has been searched through the following electronic databases: PUBMED, Web of Science, Dialnet, Scopus, SEOM.

**Results:** 210 mutations were registered in which 93 were performed in BRCA1, 82 in BRCA2 and 35 in other genes. The most frequent non BRCA mutation was in BRIP1 with 14 cases (6.7%), continued by ATM with 9 cases (4.3%). Most of the families with relatives who carry a pathogenic variant have presented the same type of mutation.

**Discussion and conclusion:** This Hereditary Syndrome has been mainly observed in early ages. This shows a serious risk profile for triple-negative breast cancer in young women with high-risk family history. The analysis of high-risk pathogenic variants, despite the fact that include a small portion of women affected by these neoplasms, is an important preventive measure with a great impact on their survival.

Keywords: Hereditary breast cancer, hereditary ovarian cancer, Pathogenic mutations, BRCA1, BRCA2

## 2. INTRODUCCIÓN

El Cáncer de mama (CM) constituye la neoplasia más frecuente descrita en mujeres en todo el mundo siendo la primera causa de muerte por cáncer en las mismas<sup>1</sup>. En el año 2020 se han diagnosticado en España 32.953 mujeres con CM, sin embargo han presentado una mortalidad muy inferior y una prevalencia a los 5 años de 144.233<sup>2</sup>. Con frecuencia la edad al diagnóstico se encuentra entre 45-65 años. Asimismo, en la población general su incidencia se sitúa en un 11,9% con una incidencia acumulada a lo largo de la vida de un 8,9%.<sup>3</sup> Por lo tanto, una de cada ocho mujeres españolas (12%) desarrollará un cáncer a lo largo de la vida, esta incidencia está en aumento debido al envejecimiento de la población y al diagnóstico precoz de los mismos<sup>4</sup>. Entre los factores de riesgo para CM se incluyen la edad, historia familiar, factores hormonales exógenos y endógenos además de variables ambientales como el consumo enólico, tabaco, obesidad y estilo de vida. La edad sigue constituyendo el factor de riesgo más importante.

El Cáncer de ovario (CO) supone la séptima causa de muerte en mujeres en todo el mundo coincidiendo en esta posición en cuanto a su frecuencia<sup>1</sup>. Su incidencia se estima de un 3,6% en la población general, con un riesgo acumulado a lo largo de la vida de un 1,24%. Para el año 2020 en España, se estima una prevalencia total de CO en mujeres de 27.585 y una prevalencia a los 5 años de 10.236. A pesar de que en España es la sexta causa más frecuente de muerte, conforma una elevada causa de mortalidad debido a su diagnóstico en estadios avanzados<sup>2,3,4</sup>.

En la **Figura 1.** se muestra la estimación de la prevalencia a 5 años de tumores en mujeres en España para el año 2018. En la **Figura 2.** se muestra la estimación de la prevalencia total de cánceres específicos en mujeres en España para el año 2020 y en la **Figura 3.** se muestra la estimación de la prevalencia a los 5 años de cánceres específicos en mujeres en España para el año 2020. Todos estos datos y estimaciones mencionados se han podido ver alterados por la actual situación de pandemia debido al COVID-19<sup>2,5</sup>.

Con frecuencia estas neoplasias son esporádicas o multifactoriales fruto de la combinación de factores genéticos y ambientales. Entre un 15-20% de los CM se asocian a antecedentes familiares, por tanto, aunque poseen un riesgo más elevado que la población general de padecer esta neoplasia en este momento se desconoce la etiología de dicha agregación familiar, así como la influencia de otros factores. En estos casos hablamos de Cáncer de mama familiar (CMF). Entre el 5-10% de los CM y el 10-15% de los CO se atribuyen a mutaciones en la línea germinal siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante y presentándose a edades más tempranas. Estos últimos se engloban dentro del Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH)<sup>1,6</sup>.

Por mutación de riesgo para CM/CO entendemos la presencia de alelos de susceptibilidad o variantes patogénicas (VP) asociadas a estas neoplasias en diversos lugares (loci). **En la tabla 1** se indican los genes para los que existen evidencias de asociación a riesgo (X) o indicios publicados (?) que forman parte de los paneles de análisis más habituales<sup>4</sup>. Aproximadamente el 20-25% de CM y CO hereditarios se deben a mutaciones en genes de alta penetrancia identificados en los años 90, BRCA1 con localización en 17q21 y BRCA2 localizado en 13q12<sup>4</sup>.

Un estudio español demostró que en pacientes portadoras mutaciones en BRCA1 el riesgo acumulado para desarrollar CM es del 52% (IC 95%, 26-69%) y para CO del 22% (IC 95%, 0-40%). Mientras que en el caso de pacientes portadoras de mutaciones de BRCA2 se estima unos riesgos acumulados del 47% (IC 95%, 29-60%) para CM y del 18% para CO (IC 95%, 0-35%) respectivamente para estos genes<sup>7</sup>.

En un reciente estudio Kuchenbaecker et al. evidenció que la media de riesgo acumulado para CM a los 80 años se estima en un 72% (IC 95%, 65-79%) para BRCA1 y 69% (IC 95%, 61-77%) para BRCA2. Mientras que para CO la media de riesgo acumulado es del 44% (IC 95%, 36-53%) para BRCA1 y 17% (IC 95%, 11-25%) respectivamente para estos genes<sup>8</sup>. Las mutaciones de BRCA1 se asocian a pacientes jóvenes premenopáusicas con antecedentes familiares. Sin embargo, las mutaciones de BRCA2 suelen traducirse en neoplasias de mujeres de más de 60 años, de forma similar al cáncer esporádico<sup>9</sup>. Asimismo, diversos estudios han evidenciado una mayor prevalencia de estas mutaciones en la población judío Ashkenazi<sup>10</sup>.

## **2.1 Genes de susceptibilidad con penetrancia alta:**

### **BRCA1 y BRCA2**

El gen BRCA1 fue localizado en 1990 en el cromosoma 17q21<sup>11</sup>. Está formado por 5.592 nucleótidos repartidos en 24 exones generando una proteína de 1.863 aminoácidos. Más del 60% de la proteína está codificada por el exón 11 donde se encuentran dos señales de localización nuclear (NLS) que tras una lesión del ADN puede fosforilarse por diversos puntos. Entre las funciones de BRCA1 destaca su actividad como gen supresor tumoral promoviendo estabilidad al genoma. Por ello, participa en la reparación del ADN induciendo apoptosis de células dañadas. El transporte de BRCA1 del citosol al núcleo está controlado por dos dominios NLS, mutaciones en estos dominios causan acumulación de BRCA1 en el citosol reduciendo su actividad supresora de tumores favoreciendo el desarrollo tumoral<sup>11,12</sup>.

Esta proteína posee cuatro dominios principales. El dominio RING favorece a la degradación de proteínas gracias a la formación de un heterodímero con la proteína BARD1. El dominio P300/CBP se encarga de regular la transcripción. El dominio coiled-coil, localizado en los exones 11-13, se une con el de la proteína PALB2 el cual al mismo tiempo se une al extremo

N-terminal de BRCA2. El extremo C-terminal posee dos copias del dominio BRCT que puede unirse a otras proteínas séricas que forman los complejos A (Abraxas), B (BRIP1, helicasa carboxilo terminal asociada a BRCA1) y C (CtIP, reguladora de la transcripción). La región comprendida entre el dominio RING y el BRCT constituyen la región central del gen BRCA1. Se ha estudiado que esta región participa en funciones necesarias para la reparación del ADN y deleciones en la misma podrían disminuir la viabilidad celular tras tratamiento con cisplatino. Mientras que el complejo A está implicado en el proceso de reparación del ADN por recombinación homóloga, los complejos B y C ejercen su función en puntos de control del ciclo celular. Por tanto, variantes genéticas que afectan a los dominios BRCT de BRCA1 se asocian con frecuencia a un aumento de la predisposición a cáncer debido a que interfieren en la transcripción y reparación del DNA mediada por recombinación homóloga. En algunas poblaciones se han observado mutaciones con una frecuencia determinada de este gen como es el caso de la mutación 185delAG y 5382insC en la población judía Askenazi o la mutación C4456T presente en las familias francesas canadienses<sup>4,12,13</sup>.

El gen BRCA2 fue descrito en 1995. Está formado por 11.385 nucleótidos repartidos en 27 exones generando una proteína de 3.418 aminoácidos. Más de la mitad de las proteínas son codificadas por el exón 11 y las mutaciones más prevalentes en este gen suelen producirse en el exón 10 y 11. Por un lado, el extremo N-terminal se une a PALB2 ayudando a la localización de RAD51 del ADN alterado. La parte más conservada de la proteína la constituye el extremo C-terminal que posee dos señales de localización nuclear, así como una segunda zona de unión a RAD51. Se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer de ovario, mutaciones en la parte central de este gen conocida como “ovarian cancer cluster region” (OCCR) descrita por Thompson et al. como aquella región delimitada por los cromosomas 2831-3847 y 6275-6401<sup>14,15</sup>. En cuanto a sus funciones destaca su participación en la reparación del ADN mediante recombinación homóloga y en la progresión del ciclo celular. Por tanto, la inestabilidad genómica a este nivel es atribuible a defectos en la reparación de roturas de doble cadena<sup>4,12</sup>. Al igual que en el BRCA1 destaca la presencia de algunas mutaciones de este gen en algunas poblaciones como la mutación 6174delT presente en la población judía Askenazi, la mutación 8765delAG característica de la población francesa canadiense o la mutación 999del5 en la población islandesa<sup>13</sup>.

Histológicamente las mutaciones de BRCA1 se traducen en CM ductales invasivos. Se caracterizan por un alto índice mitótico, infiltración linfocítica, márgenes continuos expansivos, alta frecuencia de zonas de necrosis y carcinomas medulares. Desde el punto de vista molecular no expresan receptores de estrógenos, progesterona ni el receptor de crecimiento epidérmico Her2. Por tanto, son CM triples negativos y hasta un 30% esporádicos basales. Por otro lado, las mutaciones de BRCA2 se asocian a neoplasias invasivas más heterogéneas, de tipo tubular o túbulo-lobulillares y poseen menores índices mitóticos que BRCA1. No suelen presentar

receptores hormonales y una pequeña parte es Her2 positivo, por lo que, frecuentemente también se categorizan como CM triple negativo. Pacientes portadoras de estos genes pueden presentar CM metacrónico en la mama contralateral (CMMC). El riesgo acumulado de desarrollo de CMMC en mujeres no portadoras de BRCA1/2 es del 3% a 5 años y del 5-10% a 10 años. Mientras que en mujeres portadoras es del 14% a los 5 años y del 22% a los 10 años. Mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1 presentan un riesgo de CMMC 1,6 veces superior que aquellas portadoras de BRCA2<sup>16</sup>. Un estudio evidenció que el intervalo medio de tiempo entre el CM primario y el desarrollo del CM contralateral es de 5,2 años para BRCA1 y 5 años para BRCA2<sup>14</sup>.

Los CO asociados a BRCA1/2 son con frecuencia de tipo seroso de alto grado. Se asocian a un índice mitótico alto, atipia nuclear e infiltración linfocítica, así como una mayor tendencia de patrón de crecimiento pseudoendometriode y transicional<sup>4,9</sup>. Avances patológicos y moleculares han revelado que la mayoría de los cánceres pélvicos serosos de alto grado previamente atribuidos a un origen ovárico, son probablemente implantes de cáncer cuyo origen se encuentra en la fimbria de la tromba de Falopio<sup>17</sup>.

Variantes patogénicas de estos genes también se han visto descritas en hombres. A los 70 años el riesgo acumulado de padecer CM es aproximadamente del 1% en hombres con mutaciones en BRCA1 y del 7% en hombres con mutaciones en BRCA2<sup>18</sup>.

**En la tabla 2.** Se resumen las principales características histológicas y los marcadores biológicos en el SCMH asociados a estas mutaciones<sup>19</sup>.

Además de la participación de estos dos genes tan conocidos y estudiados, numerosos estudios han aportado evidencias de la participación de otros genes de alta penetrancia no BRCA menos prevalentes asociados a síndromes que presentan cáncer de mama, TP53 (Síndrome de Li Fraumeni), STK11 (Síndrome de Peutz-Jeghers), PTEN (Síndrome de Cowden), CDH1 (Cáncer gástrico hereditario), entre otros. Del mismo modo, se ven implicados genes de penetrancia moderada que representan un 5% de los CM mencionados a continuación: ATM, CHECK2, PALB2, BRIP1 y RAD51. También se han visto involucrados en el proceso oncogénico marcadores genéticos de bajo riesgo denominados “Single Nucleotide Polymorphism” (SNPs) que añaden un 14% adicional al riesgo familiar<sup>4,20</sup>.

### **TP53**

El TP53 es un gen de penetrancia muy alta, supresor tumoral localizado en el cromosoma 17p13.2, posee un importante papel en el control del ciclo celular. Se asocia al 1% de los casos de CM hereditario y su prevalencia estimada es de 1/5000-1/20.000. Las variantes patogénicas heredadas son poco frecuentes y se asocian con el síndrome de Li Fraumeni que se caracteriza por presentar tumores a corta edad y CM en mujeres jóvenes. Suelen presentarse en estadios



avanzados y con frecuencia poseen receptores Her 2 positivos. Se estima una frecuencia de 16,9% de variantes patogénicas en estos genes asociados a CM. Un estudio de cohorte grande (n:1.794) expuso que la tasa de mutación fue menor en grupos de mayor edad y por tanto estas mutaciones se presentaron en el 40% de pacientes con CM menores de 45 años mientras que solo se presentaron en un 18% en aquellas pacientes mayores de 45 años<sup>21</sup>. En un 5-8% de los casos se detecta una mutación en este gen en mujeres jóvenes debido a que la edad de máximo riesgo es superior a los 20 años en la mujer, por tanto, se recomienda el análisis de TP53 en pacientes con CM menores de 36 años sin alteración de BRCA1/2 o sin antecedentes familiares. Sin embargo, el varón posee mayor riesgo de presentación en infancia y adolescencia<sup>4</sup>.

## **PTEN**

El gen PTEN codifica una proteína localizada en el cromosoma 10q23.3 que regula la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y cuya pérdida de función se asocia con una proliferación celular disfuncional. Se asocia con el Síndrome de Cowden, alteración autosómica dominante caracterizada por múltiples hamartomas con un mayor riesgo de malignización. La prevalencia de esta mutación se encuentra entre un 1/2000.000-1/250.000 y se estima un riesgo del 50% de CM en mujeres afectadas de variantes patogénicas de dicho gen asociado a una edad más temprana de diagnóstico. Asimismo, poseen una mayor frecuencia de enfermedad multifocal y bilateral. Sin embargo, su espectro patológico es similar al CM esporádico<sup>22</sup>.

## **CDH1**

El gen CDH1 codifica la proteína E-cadherina la cual posee una función estructural importante siendo responsable de la adhesión intercelular. Además, también es participe en el mantenimiento de la homeostasis participando en la supresión de invasión celular. Por tanto, alteraciones en este gen aumentan la motilidad celular y su capacidad metastásica. Las variantes patogénicas de este gen fueron descritas por primera vez en 1998 asociadas principalmente a carcinoma gástrico difuso hereditario. Posteriormente, también se ha visto relacionado con CM hereditario lobulillar sin antecedentes de cáncer gástrico<sup>4,23</sup>. Debido a esto, los criterios para estudio genético de CDH1 expuestos por el Consorcio Internacional de Cáncer gástrico en relación con el CM hereditario lobulillar han sido recientemente revisados y se encuentran mencionados a continuación: pacientes con CM lobulillar bilateral con/sin historia familiar de CM lobulillar en mujeres < 50 años. Pacientes con CM lobulillar unilateral con historia familiar de CM lobulillar en mujeres < 45 años. De acuerdo con estos criterios mutaciones en CDH1 se pueden identificar en el 3% de la población estudiada. En pacientes asintomáticas portadoras de variantes patogénicas en este gen se debe hacer un seguimiento mediante exploración mamaria, mamografía anual, resonancia magnética con contraste y ecografía mamaria con un intervalo de 6 meses entre la resonancia y la ecografía. Samantha Hansford et al. demostraron a los 80 años

una incidencia acumulada de CM asociado a mutaciones en CDH1 del 42% IC 95% (23-68%)<sup>24,25,26</sup>.

## **2.2 Genes de susceptibilidad con penetrancia moderada/baja:**

Los genes validados en estudios de asociación caso-control de gran tamaño muestral, series de segregación o cohortes asociados a riesgo moderado de CM son CHEK2 y ATM. Estos genes confieren un riesgo medio del 20%<sup>27</sup>. Por otro lado, los genes evidenciados de moderado riesgo para CO son BRIP1, RAD51C, RAD51D, los reparadores y ATM. Relacionados con ambas neoplasias se encuentran otros genes cuya asociación es más controvertida. En la **Tabla 3**. Se muestra la prevalencia de los genes asociados a un moderado riesgo de CM y CO<sup>4</sup>.

Hermela Shimelis et al. concluyeron que variantes patogénicas de BARD1, BRCA1, BRCA2, PALB2 y RAD51D se han asociado como factores de alto riesgo para CM triple negativo (CMTN) con una OR >5. Variantes patogénicas de poblaciones caucásicas y afroamericanas se han relacionado con un riesgo moderado de CMTN (OR>2). Entre todos los participantes se detectaron VP de estos genes en un 12% (3.7% genes no BRCA1/2). Las mutaciones no BRCA más frecuentes halladas en este estudio fueron VP en PALB2 y BARD1<sup>28</sup>.

### **ATM**

El gen ATM se localiza en 11q22-23, formado por 66 exones. Su principal función radica en su participación en el inicio de respuesta celular frente a roturas de doble cadena de ADN inducidas por quimioterapia, radiación ionizante, estrés oxidativo, recombinaciones meióticas o reordenamiento de genes. Estudios epidemiológicos estiman que el 3-8% de todos los CM podría atribuirse a ATM<sup>29</sup>. En concreto en pacientes jóvenes con enfermedad familiar o bilateral. Tavera-Tapia et al. evidenció en un estudio realizado en 392 familias sin mutaciones en BRCA1/2 una prevalencia de 1.78% de variantes patogénicas en ATM. Asimismo, evidenció una prevalencia de 1.94% de mutaciones en este gen entre familias solo con CM. Además de su relación con CM, portadores homocigotos de esta mutación padecen el síndrome de ataxia-telangiectasia. Desde el punto de vista histológico se asocian a CM con receptores hormonales positivos<sup>4,30,31</sup>.

### **CHEK2**

El gen CHEK2 se localiza en 22q12.1, formado por 14 exones. Se relaciona con el mantenimiento del genoma, control del proceso de mitosis y apoptosis mediante la fosforilación de diversas proteínas. Inicialmente se identificó el alelo c.1100delC en familias con CM. Posteriormente se identificó en el norte de Europa que la frecuencia de este alelo en población sana es del 1%<sup>32</sup>. Un reciente estudio italiano evidenció que, entre un total de 139 pacientes con CM, 19/53 presentaron mutaciones no BRCA1/2. Particularmente el 9,4% presentó variantes

patogénicas del gen CHEK2<sup>33</sup>. Del mismo modo otro estudio americano expuso que de un total de 85 mujeres, 4 (12,1%) presentaron variantes patogénicas de este gen. Asimismo, otras variantes del gen como la p. Ile157Thr han sido identificadas. Estos CM se caracterizan por presentar receptores hormonales positivos y en ocasiones receptores hormonales negativos sin embargo, no suelen presentarse como tumores triples negativos<sup>4,31,34</sup>.

## **PALB2**

El gen PALB2 ubicado en 16p12, está formado por 13 exones y 1.186 aminoácidos. En su región N-terminal posee un dominio coiled-coil responsable de mediar su unión con BRCA1. En su región C-terminal posee un dominio WD40 a través de cual se relaciona con RAD51 y con BRCA2. De este modo, podemos afirmar que este gen participa en la estabilidad del BRCA2, así como en funciones de recombinación homóloga del mismo y en la reparación de lesiones en el ADN. La prevalencia de las mutaciones en este gen es de 0.90%. Se definió como un gen responsable de la Anemia de Fanconi pero también constituye un gen de susceptibilidad al CM. Daniele Fanale et al. evidenció que entre 139 mujeres con CM 15.1% presentaron variantes patogénicas en este gen. Estos tumores mamarios presentan en gran medida un fenotipo agresivo, alto grado tumoral y marcados Ki-67. Siendo aproximadamente el 40% de fenotipo triple negativo<sup>4,33</sup>.

## **RAD51C/D**

El gen RAD51C/D está codificado por la proteína RAD51 y su función radica en reparación del ADN siendo un elemento muy importante en el mecanismo de recombinación homóloga. En un reciente estudio se estudió a 6.178 familias, de las cuales 125 tenían variantes patogénicas del gen RAD51C y 6.690 familias presentaron 60 variantes patogénicas de RAD51D. El riesgo acumulado para desarrollar CO a los 80 años fue del 11% (IC 95% 6-21%) para alteraciones patogénicas en RAD51C y del 13% (IC 95% 15-29%) para RAD51D. Por otro lado, el riesgo acumulado para desarrollar CM a los 80 años se estimó del 21% (IC 95% 15-29%) para RAD51C y del 20% (IC 95% 14-28%) para RAD51D. El riesgo de padecer ambas neoplasias en pacientes portadoras de estas variantes patogénicas es diferente en función de la historia familiar pudiendo alcanzar un riesgo del 32-36% para CO y del 44-46% para CM en aquellas pacientes con dos familiares de primer grado diagnosticadas de CM/CO. El subtipo histológico más frecuente en estos CO son adenocarcinomas serosos de alto grado<sup>35</sup>.

## **BRIP1**

El gen BRIP1 tiene 20 exones y codifica una proteína de 1.249 aminoácidos. En su inicio fue identificado por su interacción con BRCA1 mediante BRCT. En general, posee funciones de replicación y reparación del ADN. Sus células son sensibles a radiación ionizante, agentes que forman enlaces cruzados y son escasos en recombinación homóloga. A pesar de que algunos

estudios asociaron a este gen con riesgo moderado de CM su relación todavía está en entredicho. Sin embargo, un reciente estudio americano expuso que tras la secuenciación del ADN de 1.199 pacientes con CO y 2.160 pacientes con CM el 0,50% de pacientes con CO y el 0,37% de pacientes con CM presentó una variante missense en este gen. Asimismo, este estudio evidenció que alrededor del 2% de pacientes con CO y CM diagnosticado a edades tempranas poseen una variante missense de este gen. Mutaciones en BRIP1 han sido descritas como la tercera o cuarta más frecuente en CO hereditario y parece que ser de alto riesgo para CO seroso tardío de alto grado<sup>36</sup>.

## **BARD1**

El gen BARD1 fue descubierto en 1996 en un contexto de tratar de comprender el funcionamiento biológico del gen BRCA1. Este gen codifica a la proteína BARD1 que junto con el BRCA1 forman un heterodímero a través de los dominios N-terminales RING, esencial para la estabilidad genética del BRCA1. Se han descrito variantes patogénicas asociadas a CM, CO y cáncer de útero. Un estudio estimó que el riesgo relativo asociado a BARD1 para CM era del 2.27% (IC 95% 0.47-18.91). Por tanto, sugirieron que las mujeres con historia familiar de CM poseen al menos un riesgo dos veces mayor que aquellas que no poseen la variante patogénica mencionada. Sin embargo, estos datos deben interpretarse con cautela y todavía no se ha demostrado un claro aumento del riesgo de CM en estas pacientes<sup>37</sup>.

## **FANCM**

El gen FANCM se relaciona con la anemia de Fanconi (FA), rara enfermedad hereditaria autosómica recesiva que afecta a 1 de cada 100.000 nacimientos. Estos pacientes además de defectos congénitos y fallos de médula ósea poseen una mayor susceptibilidad al cáncer. Hoy en día se han descrito 21 genes asociados con la anemia de Fanconi. Este gen es fundamental en la replicación del ADN y variantes monoalélicas del mismo están asociadas a un riesgo mayor de CM. En un reciente estudio se ha observado la asociación entre mutaciones de este gen y la presencia de CM con receptores estrogénicos negativos. Del mismo modo, Gisella Figlioli et al. confirmaron en un gran estudio de casos y controles que dos variantes patogénicas de este gen (p. Arg658 y p. Arg1931) son un factor de riesgo para el desarrollo CM con receptores estrogénicos negativos y triples negativos. Concluyendo que FANCM c.5791C>T es un nuevo factor de riesgo para CM familiar. Del mismo modo, en un estudio de la población finlandesa la mutación p.Arg1931 o c.5791C>T se asoció con mayor riesgo de CM familiar (OR: 2.11) y triples negativos (OR: 3.56)<sup>27, 31,38</sup>.

Un reciente estudio de la revista “New England of Medicine” publicó un análisis de 60.466 mujeres con CM y 53.461 controles, estimaron un riesgo para CM en relación con alteraciones en los siguientes genes ya mencionados: CHEK2 estima una OR 2.66 (IC 95% 2.27-3.11), RAD51C estima una OR 1.93 (IC 95% 1.20-3.11), RAD51D estima una OR 1.8 (IC 95% 1.11-2.93), PTEN estima una OR 2.25 (IC 95% 0.85-6) y TP53 estima una OR 3.06 (IC 95% 0.63-14.91)<sup>31</sup>.

## **2.3 Consejo genético:**

### **2.3.1 Modelos de estimación de riesgo para cáncer de mama**

Históricamente se han utilizado diferentes modelos para estimar el riesgo individual de desarrollar CM. Entre ellos destacan dos muy conocidos como son el modelo de Gail y el modelo de Claus. El modelo Gail utiliza las siguientes variables para calcular el riesgo: edad al diagnóstico, variables hormonales e historia reproductiva (edad de la menarquia y edad del primer embarazo), historia previa de patología mamaria (número de biopsias de mama previas) e historia familiar (número de familiares de primer grado afectos con CM). Sin embargo, no incluye aspectos importantes como la historia familiar de CO, diagnóstico de CM en parientes paternos o presencia de CM en familiares de segundo grado<sup>13,39,40</sup>. El modelo Claus estima el riesgo de cáncer de mama basado en la historia familiar e incluye la edad de presentación del diagnóstico de cáncer y los parientes paternos con CM, pero excluye otras neoplasias como el CO. Por tanto, ambos modelos subestiman el riesgo de las mutaciones germinales en portadores BRCA1 y BRCA2 y sobreestiman el riesgo de pacientes no portadoras<sup>41</sup>.

El modelo BRCAPRO desarrollado por Berry y Parmigiani es un modelo que utiliza las leyes mendelianas y aplica las bases del teorema de Bayes. Determina la probabilidad de poseer mutaciones en el gen BRCA y tiene en cuenta variables como número de parientes de primer y segundo grado con historia tumoral (diagnósticos invasivos) mientras que no incluye lesiones preinvasivas. Este modelo predice correctamente cuando una familia posee un elevado riesgo de presentar mutaciones en BRCA1 o BRCA2<sup>42,43</sup>.

Durante los últimos años se han desarrollado otros modelos probabilísticos como el BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease) que analiza la presencia de variantes patogénicas (VP) de algunos de los genes susceptibles en el desarrollo de CM y CO ya explicados anteriormente: BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 y ATM. Además, estima el riesgo futuro de desarrollar estos cánceres y es un modelo que incluye la historia familiar del paciente, análisis de VP de genes de alto riesgo, anatomía patológica del tumor y factores demográficos básicos como fecha y lugar de nacimiento<sup>44</sup>.

### 2.3.2 Asesoramiento genético

En el manejo de pacientes de riesgo es muy importante la realización de un asesoramiento adecuado antes (asesoramiento genético pre-test) y después (asesoramiento genético post-test) de la realización del estudio. En el asesoramiento genético pre-test se deben discutir los beneficios y limitaciones del estudio incluyendo información sobre el riesgo de desarrollar cáncer, recomendaciones para su detección temprana e intervenciones profilácticas, así como consejo sobre el riesgo asociado a la descendencia, apoyo psicológico y obtención del consentimiento informado. El objetivo de este asesoramiento es educar a las pacientes permitiéndoles tomar una decisión formal sobre la necesidad de llevar a cabo diferentes estudios o someterse a pruebas de screening. El asesoramiento genético post-test consiste en la entrega de resultados junto con el médico tratante, se deberán discutir las diferentes opciones de manejo y prevención de acuerdo con el resultado<sup>45,46</sup>.

Recientemente, guías internacionales como la “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) y European Society for Medical Oncology (ESMO) recomiendan hacer estudio genético para BRCA1/2 en mujeres con múltiples CM primarios si su primer diagnóstico se hizo en pacientes menores de 50 años<sup>47,48</sup>.

**En la tabla 4** se resumen los criterios de selección de estudio genético publicados por la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) en 2019<sup>49</sup>.

En 2020 la NCCN ha ampliado estos criterios. **En la tabla 5** se exponen los criterios para estudio genético de genes de alta penetrancia para CM y/o CO. Estos genes son: BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2 y TP53 entre otros. Se dividen en tres secciones: estudio genético clínicamente indicado, se podría considerar realizar un estudio genético y baja probabilidad de que los resultados de los estudios tengan utilidad clínica relevante<sup>46</sup>.

Actualmente, la realización de un estudio genético debería estar disponible para todas las pacientes con historia personal de CM. Hace unos años, las indicaciones eran más estrictas debido a su elevado coste económico. Sin embargo, en los últimos años se ha producido un gran avance en el campo de análisis de genes en relación con el cáncer. El desarrollo de técnicas de secuenciación masiva (NGS) ha permitido detectar diferentes genes con un coste significativamente inferior que otros estudios genéticos practicados hasta el momento. De manera que la realización de un panel multigénico puede costar menos que una mamografía, suponiendo un beneficio claro en la supervivencia de las pacientes y de sus familiares. Todos estos avances concluyen en la posibilidad de detectar otros genes que confieren riesgo para CM y CO ganando perspectiva en el estudio del campo de cáncer hereditario<sup>45</sup>.

Como ya hemos mencionado, estos genes se clasifican según el riesgo relativo asociado a estas neoplasias como genes de alta, moderada o baja penetrancia y la mayoría de los

mencionados se recogen en grandes paneles multigénicos que confieren un enfoque más eficiente desde el punto de vista clínico y económico<sup>4</sup>. Sin embargo, entre expertos existe una falta de consenso en relación con los genes que deberían analizarse en los distintos escenarios clínicos. Otra limitación de esta técnica de secuenciación masiva es que se han identificado un gran número de variantes de significado incierto (VUS) lo que refleja la falta de información sobre el grado y espectro de riesgo asociado entre estos nuevos genes y el riesgo de desarrollar CM/CO. En caso de que tras la realización del estudio genético el resultado sea negativo o indeterminado (VUS), se deben tener en cuenta otros factores de riesgo de CM/CO para llevar a cabo un adecuado manejo de estas pacientes<sup>45,49</sup>.

Un resultado positivo, es decir, la identificación de una mutación en alguno de los genes incluidos confirma la sospecha y permite estudiar a los familiares de riesgo sanos. En aquellas familias en las que la variante patogénica implicada sea desconocida y la prueba genética es deseada y apropiada se debe realizar el estudio en primer lugar a un miembro de la familia afectado. Solo se considerará hacer el estudio en individuos no afectados en el contexto de un resultado positivo para la presencia de una mutación germinal, cuando estén disponibles para ello y se hará en aquellos pacientes con mayor probabilidad de ser portador de la variante patogénica. Un resultado negativo, es decir, no identificar ninguna mutación no permite descartar una posible predisposición genética en los casos con historia familiar<sup>20,46</sup>.

En un estudio inglés en el que se discutieron cuáles eran los genes que debían de formar los principales paneles multigénicos para cáncer de mama y ovario se concluyó que para CM debían incluirse BRCA1, BRCA2, PALB2, PTEN, SKT11, TP53. Para cáncer de CO, BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH6, PMS2, RAD51C, RAD51D<sup>50</sup>.

## **2.4 Seguimiento de pacientes de alto riesgo**

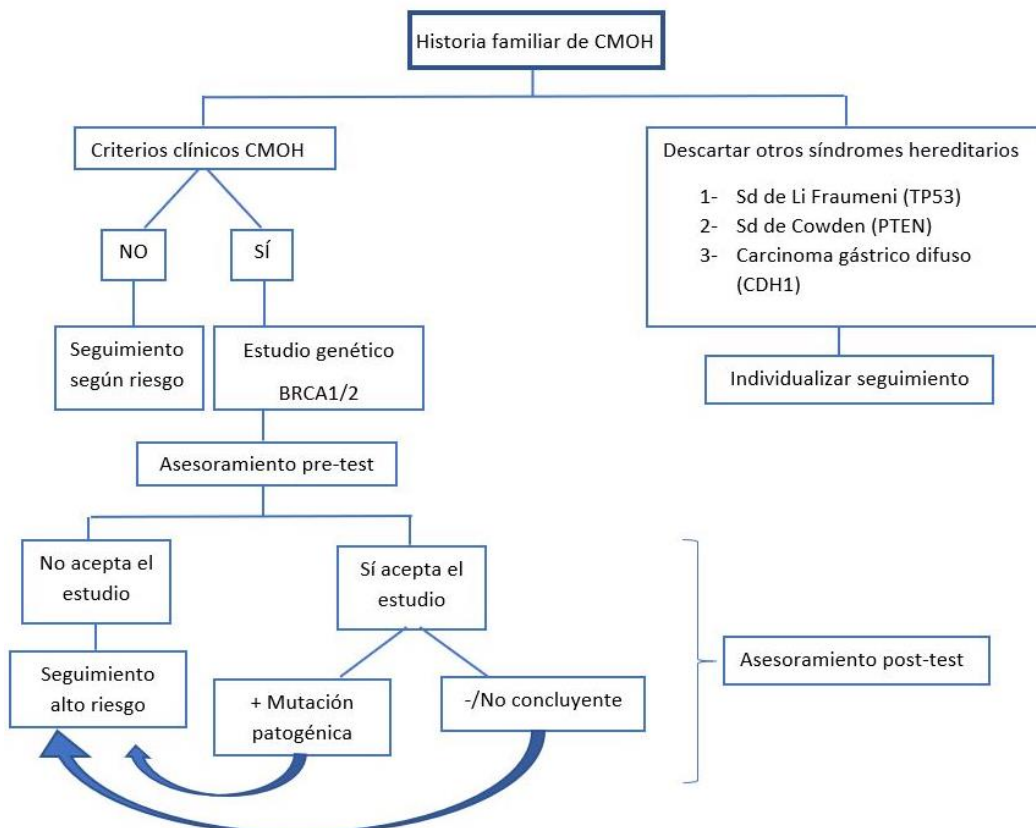
La identificación de mujeres portadoras de variantes patogénicas (VP) en alguno de estos genes tiene un gran impacto en el manejo de las pacientes. Por ejemplo, la detección de un CM con una VP en BRCA1 proporciona a la paciente la posibilidad de tomar conciencia sobre el elevado riesgo que posee de desarrollar un CM contralateral o un CO de forma precoz y tomar decisiones para reducir dicho riesgo. Es por ello por lo que en las mujeres que presenten alguna de las mutaciones mencionadas con una mayor susceptibilidad para desarrollar CM y CO se debe llevar a cabo un seguimiento estricto y ofrecer la posibilidad de cirugías reductoras de riesgo<sup>45</sup>.

Sin embargo, estas estrategias reductoras de riesgo no siempre están indicadas. Puede estar considerada en mutaciones en BRCA1, BRCA2, PTEN y TP53. También se puede ofrecer a pacientes con mutaciones en otros genes con historia familiar significativa para CM. Para pacientes que presenten mutaciones en los genes ATM, CDH1, CHEK2, NBN, NF1, PALB2 y STK11 se recomienda llevar a cabo un screening anual mejorado mediante una mamografía y

resonancia magnética con y sin contraste. En estos casos no existen datos suficientes que apoyen la realización de una mastectomía bilateral en ausencia de otros factores de riesgo. Del mismo modo no hay evidencia suficiente que demuestre un cambio en el manejo del riesgo de pacientes con CM si presentan una mutación aislada en los siguientes genes, BARD1, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM, BRIP1, RAD51C y RAD51D<sup>45</sup>.

El screening del CM se lleva a cabo mediante exploración clínica mamaria cada 6-12 meses a partir de los 25 años que constituye el principal método de cribado. Se complementa con la realización de una resonancia magnética mamaria anual con contraste desde los 25 a los 70 años y a esto se añade una mamografía anual desde los 30 años hasta los 70. A partir de esta edad el manejo se considera de forma individual. La resonancia magnética ha demostrado tener el doble de sensibilidad que la mamografía en el cribado de CM en mujeres de alto riesgo (77-94% vs 33-50% respectivamente) con una ligera reducción de la especificidad. En cuanto al seguimiento en pacientes varones portadores de BRCA1/2 se recomienda la autoexploración mamaria mensual y la exploración clínica mamaria anual a partir de los 30-35 años<sup>18,20,51</sup>.

En el caso de CO la NCCN no considera que el screening sea un sustituto razonable a la salpingooforectomía bilateral (SOB) en mujeres con SCMOH. Aquellas mujeres que rechacen la SOB se puede hacer el screening mediante la medición del marcador tumoral CA-125 junto con ecografía transvaginal cada 6-12 meses empezando a los 30-35 años o 5-10 años antes del primer diagnóstico de CO en la familia<sup>18</sup>.





## 2.5 Cirugías reductoras de riesgo

Las primeras guías de manejo de riesgo de cáncer en pacientes con SCMOH fueron publicadas en 1997, establecían que no había suficiente evidencia que apoyara la realización de mastectomía bilateral (MB) o la salpingooforectomía bilateral (SOB) como prevención primaria en estas pacientes. Sin embargo, posteriormente se publicaron los resultados de cuatro estudios observacionales prospectivos y retrospectivos en los que se compararon los resultados de mujeres que habían sido sometidas a MB con mujeres con riesgo similar que no habían sido sometidas a cirugía reductora de riesgo. Estos estudios y otros posteriores revelaron una reducción de riesgo de CM del 90% en las mujeres sometidas a cirugía<sup>18</sup>.

### 2.5.1 Mastectomía bilateral (MB)

La mastectomía bilateral profiláctica consiste en la extracción quirúrgica de la mama con el fin de reducir el riesgo de desarrollar CM. Existen diversas técnicas quirúrgicas entre las que destacan: la mastectomía preservadora de piel con extirpación del complejo areola-pezones (CAP) y la mastectomía con conservación del CAP. Esta segunda es la más empleada en nuestro medio debido a que se trata de una medida reductora de riesgo segura y efectiva con un buen impacto en la calidad de vida de las pacientes. Se ha evidenciado que esta técnica quirúrgica reduce más del 90% del riesgo para CM<sup>52,53</sup>.

#### Mastectomía contralateral profiláctica (MCP):

La MCP es la extirpación quirúrgica del tejido sano contralateral de la mama con el objetivo de reducir el riesgo de CM metacrónico contralateral (CMMC) cuyo riesgo es significativamente mayor en mujeres portadoras de variantes patogénicas en el gen BRCA1 respecto a las mujeres portadoras de mutaciones en BRCA2, en mujeres diagnosticadas antes de los 41 años o las diagnosticadas de CM triple negativo antes de los 50 años. Por otro lado, el uso de tamoxifeno en mujeres con receptores hormonales positivos se asocia con una reducción de CM contralateral del 50%<sup>16,20,54</sup>.

En el metaanálisis de Fayanju et al. se pone de manifiesto que la MCP en pacientes con CM disminuye el riesgo de CMMC, pero sin aportar beneficio en la supervivencia. Estos recomiendan llevar a cabo este procedimiento en pacientes con historia familiar de CM o alto riesgo genético sin recomendarlo para el resto de la población<sup>55</sup>.

En otro estudio recientemente publicado se analizaron un total de 180.068 pacientes que fueron sometidas a mastectomía para el diagnóstico de CM ductal unilateral. Se realizó una mastectomía unilateral (MU) a 146.213 pacientes mientras que en 33.855 pacientes se llevó a cabo la MU junto con MCP. Posteriormente se observó que en las pacientes sometidas a MCP una reducción de la incidencia mayor de CMMC después de 10 y 15 años de la cirugía frente a

MU. Esta reducción de incidencia para CPM fue del 0.93% (0-73-1.12%) frente a la de MU que fue del 4.44% (4.28-4.60%)<sup>56</sup>

### **2.5.2 Salpingooforectomía bilateral profiláctica (SOB)**

La Salpingooforectomía bilateral (SOB) consiste en la extirpación quirúrgica de los ovarios y las trompas de Falopio con el objetivo de extraer tejido ginecológico susceptible de desarrollar lesiones malignas. Numerosos estudios han demostrado que esta intervención reduce la incidencia del CO, cáncer de trompas de Falopio y peritoneal primario aproximadamente un 80% en portadoras de BRCA1 y BRCA2 conduciendo a un aumento de la supervivencia global con una reducción de la mortalidad del 77% por todas las causas. Se recomienda llevar a cabo esta intervención entre los 35 y 40 años o después de haber completado el deseo genésico<sup>53</sup>. Como ejemplo del beneficio que puede aportar esta técnica Aris Giannos et al. publicó en 2018 un caso de una paciente de 37 años asintomática portadora de BRCA1 en la que se reveló un carcinoma en las trompas de Falopio gracias a una SOB laparoscópica<sup>18,57,58</sup>.

Esta cirugía se ha asociado en diversos estudios a una reducción de la incidencia de CM en mujeres premenopáusicas de alto riesgo genético. Sin embargo, resulta difícil evidenciar el efecto protector de esta técnica frente a CM debido a que se han publicado otros estudios que sugieren que no existe un beneficio claro en la reducción del riesgo de CM tras la SOB. B.A.M Heemskerk-Gerritsen et al. concluyeron que esta reducción de riesgo para CM ha sido sobreestimada debido a diferentes sesgos y se postularon en contra de su efecto protector. Cuatro años más tarde, Mary Beth Terry et al. examinaron esta asociación entre la SOB y el CM en una gran cohorte de pacientes del alto riesgo familiar y genético concluyendo la ausencia de asociación de estas dos variables con una Hazard ratio (HR) de 1.04% IC 95% (0.87-1.24)<sup>57,59,60</sup>.

Del mismo modo, las cirugías reductoras de riesgo han demostrado ser de gran utilidad en el manejo de carcinomas incidentales. Sandra Dios-Barbeito et al. expusieron que en una serie de pacientes con mutación BRCA un 23.5% presentaron carcinoma incidental a pesar de la realización de RMN en los 6 meses previos a la cirugía<sup>61</sup>.

Algunas guías de la NCCN recomiendan el tratamiento con inhibidores de PARP para CM asociados a mutaciones en BRCA1/2. Se incluyen el Olaparib y Talazoparib para CM Her-2 negativo metastásicos. Así como niraparib, olaparib y rucaparib como tratamiento quimioterápico en CO refractario<sup>46</sup>.

### **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

El objetivo principal del estudio es determinar la prevalencia de mutaciones patogénicas para cáncer de mama y de ovario en mujeres sanas o afectas por estas neoplasias pertenecientes a familias de alto riesgo en el área sanitaria II de Aragón. Otro objetivo secundario de este estudio es describir las características clínico-patológicas de las neoplasias mencionadas.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha llevado a cabo un estudio transversal descriptivo retrospectivo en el que hemos analizado a 210 pacientes pertenecientes a familias con mutaciones patogénicas de riesgo para cáncer de mama y/o cáncer de ovario. Estas pacientes han estado en seguimiento por la consulta de consejo genético de alto riesgo perteneciente al área sanitaria II de Aragón en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza (367.110 habitantes) desde enero 2016 a diciembre del 2020.

La muestra analizada fue de 210 pacientes a las que se les ha realizado un estudio genético por ser afectas de cáncer o tener riesgo de padecerlo. Todas ellas cumplieron los siguientes criterios de inclusión: pacientes con mutaciones patogénicas de riesgo para cáncer de mama y/o cáncer de ovario.

Las variables estudiadas fueron la edad, estatus hormonal, antecedentes familiares de CM/CO u otros cánceres, resultado del estudio genético, gen mutado, tipo de cáncer, localización, estadio postoperatorio según American Joint Committee on Cancer y FIGO, subtipo molecular, tipo histológico, factores de riesgo, número de hijos, cirugía reductora de riesgo y hallazgos encontrados en la misma.

La realización del estudio fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de ser incluidos en el análisis. La recogida de datos se ha llevado a cabo mediante la base de datos de la consulta de forma pseudoanónima.

El análisis estadístico de los datos se ha realizado empleando la herramienta informática IBM SPSS Statistics versión 25.0 para Windows (marzo 2017).

#### **4.1 Variables analizadas:**

1. Edad.
2. Estatus hormonal: premenopáusicas o postmenopáusicas.
3. Mutación en BRCA1/2.
4. Mutaciones en otros genes: RAD51C, BRIP1, ATM, CHEK2, PTEN, PALB2, MYTHYS.

5. Antecedentes familiares de primer o segundo grado de cáncer de mama y/o cáncer de ovario.
6. Factores de riesgo: nuligesta, lactancia, toma de anticonceptivos o terapia hormonal.
7. Número de hijos: nulípara, uno, dos, tres o más de tres hijos.
8. Otros tipos de cánceres asociados: melanoma, páncreas, colon u otros.
9. Número de pacientes afectas de cáncer: mama, ovario o ambos.
10. Cáncer de mama:
  - 10.1 Tipo histológico: Ductal, lobulillar, intraductal.
  - 10.2 Clasificación molecular: Luminal A, luminal B, HER2 o triple negativo.
  - 10.3 Estadio del cáncer de mama al diagnóstico.
11. Cáncer de ovario o trompa:
  - 11.1 Tipo histológico: Seroso u otros.
  - 11.2 Estadio del cáncer de ovario/trompa al diagnóstico: IA, IC, IIA, IIIA, IIIB, IIIC y IV.
12. Cirugía reductora de riesgo: Mastectomía bilateral, salpingooforectomía bilateral o ambas.
13. Hallazgos encontrados en la cirugía reductora de riesgo: Ninguno, cáncer de mama o cáncer de trompa.

El análisis genético se realizó mediante muestras obtenidas en sangre periférica de las pacientes en el laboratorio de Genética del Hospital Miguel Servet en un periodo comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2020. Esta técnica analítica se llevó a cabo a través de la secuenciación masiva de un panel de 21 genes en las pacientes sin familiares con mutación conocida incluyendo los genes: APC, ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, ERCC4, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PALB2, PMS1, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, XRCC2. Por otra parte, se ha analizado la presencia de grandes deleciones y/o duplicaciones o reordenamiento complejos mediante la técnica de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA-Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) en los genes BRCA1 y BRCA2 en las pacientes con mutaciones conocidas en familiares.

#### **4.4 Búsqueda bibliográfica**

Paralelamente, se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre las variantes patogénicas de alto, moderado, bajo riesgo de cáncer de mama y ovario, consejo genético, seguimiento de pacientes de alto riesgo y cirugía reductora de riesgo. La identificación de los estudios se ha llevado a cabo mediante la búsqueda en las siguientes bases de datos: MEDLINE vía PUBMED, Web of Science, Dialnet y Scopus. Adicionalmente, se ha ampliado la búsqueda en las siguientes fuentes: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Los términos de búsqueda que se han introducido para llevar a cabo la búsqueda

definitiva de artículos, de acuerdo con el diccionario MeSH y DeSC, han sido: BRCA1 Protein, BRCA2 Protein, Breast Neoplasms, Ovarian neoplasms, Hereditary breast and Ovarian Cancer Syndrome, Genetic Counseling.

Los resultados obtenidos por las búsquedas fueron cargados a un procesador de referencias bibliográficas (Mendeley®) dónde se han filtrado en función del título y fecha.

## 5. RESULTADOS

Analizamos a 210 pacientes con una edad media de 44.23 años. De ellas, 145 (69%) eran premenopáusicas y 65 (31%) eran postmenopáusicas. En el **Tabla 6** queda reflejado que el porcentaje sobre el total de mujeres de BRCA 1 fue del 44.3% secuenciando 93 casos. Del mismo modo, el porcentaje de mutaciones en BRCA2 fue del 39% con 82 casos. Además de la secuenciación de estos dos genes conocidos por su implicación en el cáncer de mama y ovario hemos analizado variantes patogénicas en otros genes observando un total de 35 casos. El número de casos de mutaciones en los mismos es: 5 casos de variantes patogénicas en RAD51C (2.4%), 14 casos en BRIP1 (6.7%), 9 casos en ATM (4.3%), 4 casos en CHEK2 (1.9%), 1 caso en PTEN (0.5%), 1 caso en PALB2 (0.5%), 1 caso en MYTHYS (0.5%).

Asimismo, examinamos los antecedentes familiares, número de hijos y factores de riesgo asociados a CM y CO en este grupo de pacientes de alto riesgo. El 76.7% tenían algún familiar de primer grado afecto, el 16.2% un familiar de segundo grado y solamente un 7.1%, es decir, 15 casos no refirieron ningún antecedente familiar. En cuanto a los factores asociados analizados, 29 casos fueron pacientes nuligestas, 71 dieron lactancia materna y 49 habían tomado anticonceptivos o tratamientos hormonales en la menopausia.

Paralelamente, hemos analizado las mutaciones más frecuentes entre las familias con más miembros portadores y la mayoría presentan el mismo tipo de mutación (Familias 2,3,4,5 para BCRA y familia 7 para ATM). Por otro lado, en la familia 1 observamos que el probando presentó dos mutaciones, una patogénica y otra probablemente patogénica. Entre sus descendientes sólo una hija heredó la probablemente patológica y las demás heredaron la mutación patogénica. En la familia 6, el probando que padecía cáncer de ovario era portadora de mutaciones patogénicas en BCRA1 y BCRA2, 3 descendientes fueron portadores de la mutación en BCRA1 (uno de ellos con cáncer de mama) y los otros 3 portadores de la mutación en BCRA2 (uno de ellos con cáncer de mama).

Los cambios de nucleótido resultantes como variantes patogénicas en heterocigosis que hemos evidenciado son: En BRCA1 (c4645\_4646dup, c1881-1884 del exon11 y c3726c>T exon 11), en BRCA2 (c6486\_6489delACAA y c3036delACAA del exon 11, c5123c>A exon 8,9,10,11,12,13 y c7907-7908delTT exon 16) y en ATM (C4695c>T).

**Tabla 6. Resultados globales del estudio**

<b>EDAD</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Válido: 210	44.23	42	65	19	84
		<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>		
		<b>(Número de casos)</b>	<b>(sobre el total n: 210)</b>		
<b>PREMENOPÁUSICAS</b>		145	69%		
<b>POSTMENOPÁUSICAS</b>		65	31%		
<b>TOTAL</b>		210	100%		
BRCA 1		93	44.3%		
BRCA 2		82	39%		
<b>TOTAL</b>		175	83.3%		
<b>OTRAS MUTACIONES</b>					
RAD51C		5	2.4%		
BRIP1		14	6.7%		
ATM		9	4.3%		
CHEK2		4	1.9%		
PTEN		1	0.5%		
PALB2		1	0.5%		
MYTHYS		1	0.5%		
<b>TOTAL</b>		35	16.8%		
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>					
Ninguno		15	7.1%		
Primer grado		161	76.7%		
Segundo grado		34	16.2%		
<b>Total</b>		210	100%		
<b>FACTORES DE RIESGO</b>					
Ninguno		87	41.4%		
Nuligesta		29	13.8%		
Lactancia		71	33.8%		
ACHO/THM		49	23.3%		
<b>N.º HIJOS</b>					
Nulípara		56	26.7%		
1 hijo		47	22.4%		
2 hijos		80	38.1%		
3 hijos		10	4.8%		
>3 hijos		9	4.3%		
<b>Total</b>		202	96.2%		
Perdidos sistema		8	3.8%		
<b>Total</b>		210	100%		
<b>OTRO TIPOS DE CÁNCER</b>					
<b>ASOCIADOS</b>					
Ninguno		195	92.7%		
Melanoma		2	1%		
Páncreas		2	1%		
Colon		1	0.5%		
Otros		10	4.8%		
<b>Total</b>		210	100%		
<b>AFECTAS DE CÁNCER</b>					
Cáncer de mama		62	29.5%		
Cáncer de ovario		15	7.1%		
<b>Ambos</b>		4	1.9%		

En la **Tabla 7.** se presentan las mutaciones más frecuentes entre las familias con miembros portadores.

**Tabla 7. Mutaciones más frecuentes entre las familias con miembros portadores**

	GEN	CAMBIO NUCLEÓTIDO	CIGOSIDAD	EFEECTO
<b>FAMILIA 1 (5 miembros)</b>				
N.º 1	BRCA1	c4645_4646dup	Heterocigosis	Patogénica
		c442-1G>T	Heterocigosis	Probable patogénica
N.º 2	BRCA1	c4645_4646dup	Heterocigosis	Patogénica
N.º 3	BRCA1	c442-1G>T	Heterocigosis	Probable patogénica
N.º 4	BRCA1	c4546_4646dup	Heterocigosis	Patogénica
N.º 5	BRCA1	c4645_4646dup	Heterocigosis	Patogénica
<b>FAMILIA 2 (7 miembros)</b>	BRCA2	c6486_6489delACAA del exón 11	Heterocigosis	Patogénica
<b>FAMILIA 3 (6 miembros)</b>	BRCA1	c1881-1884 del exon11	Heterocigosis	Patogénica
<b>FAMILIA 4 (5 miembros)</b>	BRCA2	c5123c>A exón 8,9,10,11,12,13	Heterocigosis	Patogénica
<b>FAMILIA 5 (5 miembros)</b>	BRCA2	c7907-7908delTT exón 16	Heterocigosis	Patogénica
<b>FAMILIA 6 (7 miembros)</b>				
N.º 1	BRCA1	c3726c>T exón 11	Heterocigosis	Patogénicas
	BRCA2	c3036delACAA exón 11		
N.º 2,3,4	BRCA1	c3726c>T exón 11	Heterocigosis	Patogénica
N.º 5,6,7	BRCA2	c3036delACAA exón 11	Heterocigosis	Patogénica
<b>FAMILIA 7 (5 miembros)</b>	ATM	C4695c>T	Heterocigosis	Patogénica

Del total de pacientes 62 (29.52%) han sido afectas de cáncer de mama, 15 (7.1%) de cáncer de ovario y 4 (1.9%) de ambas neoplasias. El tipo histológico de CM predominante fue el tipo ductal, observando 59 casos (89.39%), seguido del intraductal con 6 casos (9.09%) y el tipo lobulillar con 1 caso (1.51%). En cuanto a la clasificación molecular hemos analizado 28 (42.42%) casos triple negativos, 2 casos (3.03%) de tipo luminal A, 20 casos (30.30%) de tipo luminal B y 9 casos (13.63%) HER2 positivo. En el momento del diagnóstico el 25.75% de los cánceres de mama se encontraron en estadio IA y IIA con 17 casos en cada estadio. El 9.09% se diagnosticaron en estadio IIB contemplando 6 casos. El 4.54% se diagnosticaron en estadio 0 o IB con 3 casos observados. El 3.03% de diagnosticaron en estadio IIIA y el 1.51% en estadios IIIB y IV. Con respecto al cáncer de ovario (CO) un 84.21% de las mujeres estudiadas fueron de tipo histológico seroso, diagnosticados con mayor frecuencia en estadio IA (21.05%) y en estadio IIIA, IIIC, IV un 15.78%. **En las Tablas 8 y 9** se exponen estos resultados sobre el total de pacientes afectas de cáncer de mama/ovario.

**Tabla 8. Cáncer de mama**

	<b>FRECUENCIA</b> (Número de casos)	<b>PORCENTAJE</b> (Sobre total CM n: 66)
<b><u>Tipo Histológico</u></b>		
Ductal	59	89.39%
Lobulillar	1	1.51%
Intraductal	6	9.09%
Total	66	100%
<b><u>Clasificación molecular</u></b>		
Luminal A	2	3.03%
Luminal B	20	30.30%
HER2	9	13.63%
TRIPLE –	28	42.42%
Total	59	89.39%
<b><u>Estadio al diagnóstico</u></b>		
0	3	4.54%
IA	17	25.75%
IB	3	4.54%
IIA	17	25.75%
IIB	6	9.09%
IIIA	2	3.03%
IIIB	1	1.51%
IV	1	1.51%
Total	50	75.75%

**Tabla 9. Cáncer de ovario**

	<b>FRECUENCIA</b> (Número de casos)	<b>PORCENTAJE</b> (Sobre total CO n: 19)
<b><u>Tipo Histológico</u></b>		
Seroso	16	84.21%
Otros	3	15.78%
Total	19	100%
<b><u>Estadio al diagnóstico</u></b>		
IA	4	21.05%
IC	2	10.52%
IIA	2	10.52%
IIIA1	3	15.78%
IIIB	1	5.26%
IIIC	3	15.78%
IV	3	15.78%
Total	18	94.73%

**En la Tabla 10** se observa que aproximadamente la mitad de las pacientes incluidas en el estudio fueron sometidas a cirugía reductora de riesgo: 44 fueron intervenidas mediante salpingooforectomía bilateral, 15 mediante mastectomía bilateral y 59 pacientes fueron sometidas a ambas intervenciones. Los hallazgos hallados en las cirugías fueron: 3 (1.42%) casos de cáncer de mama y 2 (1%) de cáncer de trompa. Sin embargo, no se localizó ningún hallazgo en 113 casos.



**Tabla 10. Cirugía reductora de riesgo**

	<b>FRECUENCIA</b> <b>(Número casos)</b>	<b>PORCENTAJE</b> <b>(Sobre el total n: 210)</b>
Mastectomía bilateral	15	7.14%
Salpingooforectomía bilateral	44	21%
Ambas	59	28%
Total	118	56.2%
<b>Hallazgos</b>		
Ninguno	113	54%
Cáncer de mama	3	1.42%
Cáncer de trompa	2	1%
Total	118	56.2%

Con el fin de conocer el número de casos y la frecuencia que suponen estos con respecto al total, hemos relacionado las variables a estudio con cada tipo de mutación. En referencia al estatus hormonal, entre las mujeres BRCA1 y BRCA2 se ha evidenciado un mayor número de mujeres premenopáusicas con 77 y 57 casos en cada grupo. Sin embargo, en las portadoras de otras mutaciones se ha encontrado un número mayor de mujeres postmenopáusicas con 24 casos frente a 11 mujeres premenopáusicas. A la hora de analizar estos datos se debe tener en cuenta que de manera global en este estudio se ha analizado un número mayor de mujeres premenopáusicas. Del mismo modo, la edad constituye un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de CM/CO. Por ello se tiene en cuenta que mientras que la media de edad en el grupo de mutaciones BRCA1 y BRCA2 es similar, siendo de 41.04 años en BRCA1 y 43.84 en BRCA2. En las mujeres portadoras de otras mutaciones la media de edad ha sido mayor siendo de 53,63 años. Por otro lado, el 75.3% (70 casos) de las pacientes BRCA1, 79.3% (65 casos) de las pacientes BRCA2 y el 74.3% (26 casos) de las pacientes con otras mutaciones, tenían familiares de primer grado afectados de CM/CO. Mientras que solamente un 7.5% (7 casos) para pacientes BRCA1, 2.4% (2 casos) en pacientes BRCA2 y 14.3% (5 casos) en pacientes afectas de otras mutaciones no presentaron ningún familiar cercano afecto.

En cuanto a otros factores de riesgo analizados el 23.7% (22 casos), 25.6% (21 casos) y 17.1% (6 casos) de las pacientes BRCA1, BRCA2 y portadoras de otras mutaciones estaban expuestas a anticoncepción hormonal (ACHO). Del total de pacientes, 12 eran nuligestas para BRCA1, 14 para BRCA2 y 3 portadoras de otras mutaciones. Asimismo, consideramos a aquellas pacientes que habían dado lactancia materna distinguiéndose un 41.9% de las pacientes BRCA1, un 30.5% de las BRCA2 y un 20% de las mujeres portadoras de otras mutaciones. Atendiendo al número de hijos destaca con una mayor frecuencia en los tres grupos analizados que mayoritariamente las pacientes tenían dos hijos. Siendo un porcentaje significativamente menor las que tienen 3 o más hijos o son nulíparas. **En la Tabla 11** se expone la relación de las variables estudiadas con cada tipo de mutación.

**Tabla 11. Factores de riesgo asociados a cada tipo de mutación**

	<b>Mutaciones en BRCA 1 n: 93</b>	<b>Mutaciones en BRCA2 n: 82</b>	<b>Otras mutaciones n: 35</b>
<b>EDAD</b>			
Media	41.04	43.84	53.63
Mediana	39	43.50	55
Rango	58	51	61
Mínimo	19	20	23
Máximo	77	71	84
<b>ESTATUS HORMONAL</b>			
Premenopáusicas	77	57	11
Postmenopáusicas	16	25	24
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>			
Ninguno	7 (7.5%)	2 (2.4%)	5 (14.3%)
1º Grado	70 (75.3%)	65 (79.3%)	26 (74.3%)
2º grado	16 (17.2%)	15 (18.3%)	3 (8.6%)
Total	93 (100%)	82 (100%)	35(100%)
<b>FACTORES DE RIESGO</b>			
Ninguno	32 (34.4%)	35 (42.7%)	20 (57.1%)
Nuligesta	12 (12.9%)	14 (17.1%)	3 (8.6%)
Lactancia	39 (41.9%)	25 (30.5%)	7 (20%)
ACHO	22 (23.7%)	21 (25.6%)	6 (17.1%)
<b>N.º DE HIJOS</b>			
Nulípara	23 (24.7%)	27 (32.9%)	6 (17.1%)
1 hijo	19 (20.4%)	17 (20.7%)	11 (31.4%)
2 hijos	39 (41.9%)	29 (35.4%)	12 (34.3%)
3 hijos	3 (3.2%)	5 (6.1%)	2 (5.7%)
>3 hijos	4 (4.3%)	4 (4.9%)	1 (2.9%)
Total	93 (100%)	82 (100%)	35 (100%)

La mayor parte de las pacientes estudiadas padecían cáncer de mama o cáncer de ovario, sin embargo, en este estudio también se ha determinado la presencia de otros cánceres asociados. El 1% de las pacientes presentaron melanoma y cáncer de páncreas con dos casos respectivamente, y 1 paciente presentó cáncer de colon. La relación de cada tipo de cáncer con la mutación portada determinó que el 1.1% de las pacientes BRCA1 y el 2.9% de las pacientes portadoras de otro tipo de mutación asociaron melanoma. Por otro lado, el 1% de las pacientes BRCA1 y 2 asociaron cáncer de páncreas y el 1% de las pacientes BRCA2 cáncer de colon.

**Tabla 12. Cánceres asociados a cada tipo de mutación**

	<b>Mutaciones en BRCA1 n: 93</b>	<b>Mutaciones en BRCA2 n: 82</b>	<b>Otras mutaciones n: 35</b>
<b>OTROS CÁNCERES ASOCIADOS</b>			
Ninguno	87 (93.5%)	76 (92.7%)	32 (91.4%)
Melanoma	1 (1.1%)	0	1 (2.9%)
Páncreas	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0
Colon	0	1 (1.2%)	0
Otros	4 (4.3%)	4 (4.9%)	2 (5.7%)
Total	93 (100%)	82 (100%)	35 (100%)
<b>AFECTAS DE CM/CO</b>			
Ninguno	51 (54.8%)	54 (65.8%)	25 (71.4%)
Mama	30 (32.3%)	24 (29.3%)	9 (25.7%)
Ovario	8 (8.6%)	4 (4.9%)	1 (2.9%)
Ambos	4 (4.3%)	0	0

En la tabla 13 destaca que el tipo histológicos predominante en pacientes afectas de cáncer de mama (CM) portadoras de BRCA1 es de tipo ductal con 32 casos (34.5%). Solamente una paciente presentó un CM intraductal. Además, la mayor parte de los CM se han clasificado como triples negativos (24 casos) y al diagnóstico presentaron mayoritariamente un estadio IA, IIA con 7 y 8 casos respectivamente. En las mujeres portadoras de variantes patogénicas en BRCA2, 19 fueron CM de tipo ductal suponiendo un 23.2% del total, 4 de tipo intraductal y 1 lobulillar. Molecularmente se clasificaron en su mayoría como luminal B (12 casos, 14.63%) y se diagnosticaron principalmente en estadio IA (9 casos, 10.97%). En el grupo de pacientes que presentaron otras mutaciones 8 casos fueron CM de tipo ductal representando un 22.9%. Además, hemos encontrado un caso de tipo intraductal (2.9%). Al igual que en el grupo anterior la mayoría se reflejaron como luminal B con 6 casos y al diagnóstico se encontraron en su mayoría en estadio IIA.

**Tabla 13. Cáncer de mama por tipo de mutación**

	<b>Mutaciones en BRCA1 n: 93</b>	<b>Mutaciones en BRCA2 n: 82</b>	<b>Otras mutaciones n: 35</b>
<b><u>Tipo Histológico</u></b>			
Ductal	32 (34.4%)	19 (23.2%)	8 (22.9%)
Intraductal	1 (1.1%)	4 (4.9%)	1 (2.9%)
Lobulillar	0	1 (1.2%)	0
Total	33 (35.48)	24 (29.3%)	9 (25.71%)
<b><u>Clasificación molecular</u></b>			
Luminal A	0	2 (2.43%)	0
Luminal B	2 (2.15%)	12 (14.63%)	6 (17.14%)
HER 2	6 (6.45%)	3 (3.65%)	0
Tiple –	24 (25.80%)	2 (2.43%)	2 (5.71%)
Total	32 (34.40%)	19 (23.17%)	8 (22.85%)
<b><u>Estadio al diagnóstico</u></b>			
0	2 (2.15%)	1 (1.21%)	0
IA	7 (7.52%)	9 (10.97%)	1 (2.85%)
IB	3 (3.22%)	0	0
IIA	8 (8.60%)	5 (6.10%)	4 (11.42%)
IIB	3 (3.22%)	2 (2.43%)	1 (2.85%)
IIIA	1 (1.07%)	1 (1.21%)	0
IIIB	1 (1.07%)	0	0
IV	0	1 (1.21%)	0
Total	25 (26.88%)	19 (23.2%)	6 (17.14%)

En la **Tabla 14** exponemos los resultados haciendo referencia a las mujeres con cáncer de ovario o trompa de Falopio entre las que el tipo histológico predominante fue de tipo seroso. Se han evidenciado 10 casos de CO seroso, es decir, un 83.33% del total de mujeres BRCA1 que presentaron cáncer de ovario. Asimismo, se encontraron 4 casos de CO seroso que representan un 80% del total de mujeres BRCA2 que presentaron CO y 2 casos que representan el 100% en portadoras de otras mutaciones con CO. En pacientes BRCA1 se subraya que 4 casos se diagnosticaron en estadio IA mientras que 3 casos se diagnosticaron en estadio IIC y 2 casos en estadio IV. En pacientes BRCA2, 2 casos se diagnosticaron en estadio IIIA, 1 caso en estadio IIIB y IV. Todos los cánceres de ovario o trompa en pacientes portadoras de otro tipo de mutación fueron diagnosticados en estadio IIA.

**Tabla 14. Cáncer de Ovario/Trompa por tipo de mutación**

	<b>Mutaciones en BRCA1 n: 93</b>	<b>Mutaciones en BRCA2 n: 82</b>	<b>Otras mutaciones n: 35</b>
<b><u>Tipo Histológico</u></b>			
Seroso	10 (10.8%)	4 (4.9%)	2 (5.71%)
Otros	2 (2.2%)	1 (1.2%)	0
Total	12 (13%)	5 (6%)	2 (5.7%)
<b><u>Estadio al diagnóstico</u></b>			
IA	4 (4.3%)	0	0
IC	2 (2.1%)	0	0
IIA	0	0	2 (5.7%)
IIIA	1 (1.1%)	2 (2.4%)	0
IIIB	0	1 (1.2%)	0
IIIC	3 (3.2%)	0	0
IV	2 (2.2%)	1 (1.2%)	0
Total	12 (12.9%)	4 (4.9%)	2 (5.71%)

En relación con la cirugía reductora de riesgo, la mayoría de las mujeres portadoras de BRCA1 y BRCA2 fueron intervenidas con doble cirugía mediante mastectomía bilateral y salpingooforectomía representando un 36.6% y 29.3% respectivamente. Por otro lado, las pacientes portadoras de otras mutaciones fueron intervenidas con en su mayor parte con una sola intervención encontrándose que un 17.1% fueron sometidas a mastectomía bilateral y un 22.9% a salpingooforectomía bilateral. En la mayoría de los casos no se encontró ningún hallazgo en estas cirugías entre los tres grupos de mutaciones analizados. Solamente se encontraron 2 casos de CM y cáncer de trompa en pacientes BRCA1 y 1 caso de CM en pacientes BRCA2.

**Tabla 15. Cirugía reductora de riesgo por tipo de mutación**

	<b>Mutaciones en BRCA1 n: 93</b>	<b>Mutaciones en BRCA2 n: 82</b>	<b>Otras mutaciones n: 35</b>
Mastectomía bilateral	5 (5.40%)	4 (4.90%)	6 (17.14%)
Salpingooforectomía bilateral	16 (17.20%)	20 (24.40%)	8 (22.90%)
Ambas	34 (36.60%)	24 (29.30%)	1 (2.90%)
Total	55 (59.20%)	48 (58.60%)	15 (42.90%)
<b><u>Hallazgos de la Cirugía</u></b>			
Ninguno	51 (54.83%)	47 (57.31%)	15 (42.90%)
Ca de mama	2 (2.20%)	1 (1.21%)	0
Ca de trompa	2 (2.20%)	0	0
Total	55 (59.13%)	48 (58.53%)	15 (42.90%)

## 6. DISCUSIÓN

El síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH) se asocia en su mayor parte con la aparición de CM/CO a edades tempranas tal y como queda reflejado en este estudio en el que del total de mujeres un 69% fueron premenopáusicas y la media de edad fue de 44.23 años.

Se han descrito diferentes datos en relación con la prevalencia de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en familias con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario en distintas regiones de España, observándose datos heterogéneos tanto a nivel global como en relación a mutaciones recurrentes de hasta un 20-40%<sup>1</sup>. Las variantes patogénicas asociadas a estas neoplasias se encuentran con mayor frecuencia en familias con tres o más casos de CM/CO.

En nuestra serie no hemos encontrado ninguna mutación recurrente, sin embargo, llama la atención que dentro de la familia 1 el probando presentaba una mutación patogénica y otra no patogénica en BRCA1, en la familia 6 el probando era portador de mutaciones BCRA1 y BCRA2 en el exón 11 y entre sus descendientes 3 heredaron la mutación en BCRA1 y 3 la mutación en BCRA2. Aunque la prevalencia de mutaciones en estudios nacionales e internacionales sea mayor en BCRA1 que en BCRA2, nosotros no hemos observado una diferencia significativa<sup>1,61</sup>. En las otras mutaciones encontradas dado el pequeño número de casos no podemos determinar la prevalencia, a excepción de un caso en la familia 7 donde la mutación en el gen ATM fue la misma tanto en mujeres afectas como en portadoras.

Los hallazgos histopatológicos de CM asociados a mutaciones en BRCA1 descritos en nuestro estudio coinciden con la literatura científica revisada. Siendo en los casos de cáncer de mama el tipo ductal invasivo, triples negativo el más frecuente. Por otro lado, las asociadas a BRCA2 fueron predominantemente de tipo ductal, clasificados como tipo luminal B. Asimismo, los hallazgos desde el punto de vista histopatológico de cáncer de ovario asociado a mutaciones en los genes descritos también coinciden con estudios revisados siendo mayoritariamente de tipo seroso y de alto grado al diagnóstico, destacando que en pacientes BRCA1 se han estudiado 3 casos diagnosticados en estadio IIIA y 2 casos en estadio IV<sup>4,9,14</sup>.

En nuestro trabajo observamos un perfil de alto riesgo para cáncer de mama, es decir se presenta en mujeres jóvenes, con fuerte agregación familiar siendo de tipo triple negativo. La edad de aparición en estas pacientes afectas de cáncer de mama es temprana, la media en nuestra serie para las pacientes BCRA1 es de 41 años, y para las paciente BCRA2 de 44 años, datos que se corresponden con todas las series publicadas.

En distintos estudios se ha observado que aquellas mujeres con antecedentes familiares de primer grado afectos presentan el doble de riesgo para padecer CM o CO llegando a triplicarse este riesgo en aquellas que presenten dos familiares afectos<sup>20</sup>. Por esta razón hemos incluido esta variable en nuestro estudio evidenciando que un 76.7% tenían un familiar de primer grado y solamente 15 pacientes no refirieron ningún antecedente familiar. Por otro lado, el uso de anticonceptivos orales parece que aumenta ligeramente el riesgo de padecer CM mientras que se considera un factor protector para CO. En nuestros resultados 49 pacientes habían tomado anticonceptivos o tratamientos hormonales en la menopausia (23.7% de mujeres portadoras BRCA1, 25.6% BRCA2 y 17.1% portadoras de otras mutaciones). Otro factor que hemos considerado es la paridad, estudios realizados en la población europea sugieren que se comporta como un factor protector de CM/CO en portadoras de BRCA1, observándose una reducción de riesgo estimada para CM del 13% por cada nacido vivo, aunque no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa con la edad del primer hijo. Respecto al CO se ha evidenciado una reducción de riesgo en portadoras con más de 4 hijos<sup>62,63</sup>. Por tanto, aquellas pacientes que no han tenido hijos poseen un riesgo incrementado de padecer CM/CO, nosotros encontramos que un 26.7% de las pacientes fueron nulíparas en las que se han observado tres casos en pacientes portadoras de mutaciones no BRCA, 12 casos en portadoras de BRCA1 y 14 casos en portadoras de BRCA2. Del mismo modo, la lactancia materna se conoce como un factor protector de estas neoplasias. Julie Lecarpentier et al evidenciaron una reducción riesgo en CM de 30-50% cuando la lactancia se prolonga más de un año en portadoras de BRCA1, así como una reducción de riesgo de CO en portadoras de BRCA1 y BRCA2<sup>64</sup>. En nuestro estudio encontramos que 71 pacientes dieron lactancia materna y aproximadamente un 30% de las pacientes portadoras BRCA1,2 y otras mutaciones.

Siguiendo las guías de seguimiento de la NCCN y debido a la evidencia científica revisada dónde se destaca una reducción del 90% en CM en pacientes sometidas a mastectomía bilateral profiláctica, así como una reducción del 80% en mujeres portadoras de BRCA1 y 2 de la incidencia de CO, trompas de Falopio y peritoneal primario hemos llevado a cabo cirugías reductoras de riesgo. Del total de cirugías profilácticas que se practicaron, tal y como se demuestra en la literatura, presentan mayor incidencia de cáncer las pacientes portadoras de genes de susceptibilidad de alta penetrancia como son BRCA1 en el que se han detectado 2 casos de cáncer de mama y 2 de cáncer de trompa y BRCA2 en el que se ha detectado un caso de cáncer de mama. Sin embargo, las portadoras de otras mutaciones no presentaron ningún hallazgo oncológico en la cirugía.

Aunque nuestro trabajo es limitado por ser retrospectivo, consideramos que el tamaño de la muestra es significativo y los datos obtenidos son útiles correspondiéndose con la bibliografía

consultada. No obstante, se va a continuar trabajando en este campo con el objetivo de obtener más datos de utilidad práctica para el futuro.

## **7. CONCLUSIONES**

**PRIMERA:** Las pacientes portadoras de mutaciones de alto riesgo para cáncer de mama y ovario representan un porcentaje pequeño pero importante para desarrollar la enfermedad.

**SEGUNDA:** Entre 5-15% de los cánceres de mama y ovario se atribuyen a mutaciones en la línea germinal siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante.

**TERCERA:** Mutaciones patogénicas en los genes analizados en este estudio (BRCA1, BRCA2, RAD51C, BRIP1, ATM, CHEK2, PTEN, PALB2, MYTHYS) se han relacionado con un perfil de alto riesgo para padecer cáncer de mama en mujeres jóvenes de tipo ductal invasivo clasificado como triple negativo.

**CUARTA:** Las variantes patogénicas asociadas a cáncer de mama y/o ovario se encuentran con mayor frecuencia en familias con tres o más casos de cáncer de mama/ovario.

**QUINTA:** La identificación de pacientes portadoras, bien por cumplir criterios para estudio genético o por ser familiares de un portador de mutación patogénica conlleva medidas preventivas que tienen un gran impacto en la supervivencia de estas pacientes.

**SEXTA:** En los últimos años se ha producido un gran avance en el campo de análisis de genes relacionados con el cáncer hereditario debido al desarrollo de técnicas de secuenciación masiva con un coste significativamente menor que otros estudios genéticos practicados hasta el momento.

**SEPTIMA:** Entre las limitaciones de la técnica de secuenciación masiva destaca la falta de consenso entre expertos sobre qué genes deberían analizarse en los diferentes escenarios clínicos y la identificación de un gran número de variantes de significado incierto.

**OCTAVA:** El cáncer de ovario hereditario mayoritariamente es de tipo seroso y alto grado al diagnóstico, tal y como se refleja en la bibliografía revisada y en nuestro estudio.

**NOVENA:** La cirugía reductora de riesgo es una medida preventiva que debe ser valorada de forma individualizada en cada pacientes, y que ha demostrado una repercusión positiva en la supervivencia a largo plazo de pacientes de alto riesgo.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Manzanares Campillo M del C, Muñoz Atienza V, Sánchez Tapia EM, Martín Fernández J. Carriers of BRCA1 and 2 mutations in high-risk families from Ciudad Real (Spain): mutational prevalence and clinical-pathological characteristics of breast and ovarian cancer. *Rev. de Senol. y Patol. Mamar.* 2018;31(2):59-66.
2. SEOM, editor. Las cifras de Cáncer en España 2021. SEOM. 2021. 40 p.
3. Oliver Pérez R, de Miguel Reyes M, Robles Díaz L, Vivares López A, Baeza Hernández G, Ferrández CS, et al. Gynaecological tumours in patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Rev. de Senol. y Patol. Mamar.* 2020;33(3):81-7.
4. DLlort Pursals G. Síndromes de predisposición hereditaria al cáncer de mama y al cáncer de ovario. En: GoNext Producciones S.L, editor. Alonso Sánchez M et al. Cáncer hereditario. 3ª edición. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2019. p. 136-152.
5. INE. Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica. 2020;1.
6. De la Hoya Mantecón M, Pérez Segura P. Documento de Consenso en Cáncer Hereditario. SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), editor. Documento de Consenso sobre Cáncer de Mama Hereditario. Dispublic, S.L; 2004. 34 p.
7. Milne RL, Osorio A, Cajal TRY, Vega A, Llort G, De La Hoya M, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clinical Cancer Research.* 2008;14(9):2861-9.
8. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-16.
9. Vial MT, Ibarra Á. Anatomía Patológica y Tumores Hereditarios. *Rev.Méd.Clín.Las Condes.* 2017;28(4):591-7.
10. Satagopan JM, Offit K, Foulkes W, Robson ME, Wacholder S, Eng CM, et al. The lifetime risks of breast cancer in ashkenazi jewish carriers of brca1 and brca2 mutations. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2001;10(5):467-73.
11. Hall JM, Friedman L, Guenther C, Lee MK, Weber JL, Black DM, et al. Closing in on a breast cancer gene on chromosome 17q. *Am. J. Hum. Genet.* 1992;50(6):1235-42.
12. Sadeghi F, Asgari M, Matloubi M, Ranjbar M, Karkhaneh Yousefi N, Azari T, et al. Molecular contribution of BRCA1 and BRCA2 to genome instability in breast cancer patients: Review of radiosensitivity assays. *Biological Procedures Online.* 2020;22(1):1-28.
13. García-Foncillas López J. Screening y manejo del cáncer de mama hereditario. *SEOM* 2015;180-3.
14. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the consortium of investigators of modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2012;21(1):134-47.
15. Thompson D, Easton D. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am. J. Hum. Genet.* 2001;68(2):410-9.

16. Amador Barrameda V. Contralateral prophylactic mastectomy. *Rev. de Senol. y Patol. Mamar.* 2020
17. Kuhn E, Kurman RJ, Shih I-M. Ovarian Cancer is an Imported Disease: Fact or Fiction *Current Obstetrics and Gynecology Reports.* 2012;1(1):1-9.
18. 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.
19. Schmitt FC, Reis Filho JS, Milanezi F, Soares R, Duarte F, Seixas C et al. Patología del cáncer de mama hereditario. *Rev. de Senol. y Patol. Mamar.* 2001;14(1):29-35.
20. Tuset Der-Abraín N, Urgel Reig G, Olivares Hernández A. Alto riesgo genético: manejo práctico. En: Estudio MAT1A5. Poortmans P et al. *Manual de Práctica Clínica en Senología.* 4ª Edición. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria, editor. Estudio MAT1A5; 2019.p. 437-442.
21. Kwong A, Cheuk IW, Shin VY, Ho CY, Au C-H, Ho DN, et al. Somatic mutation profiling in BRCA-negative breast and ovarian cancer patients by multigene panel sequencing. *Am. J. Cancer Res.* 2020;10(9):2919-32.
22. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrris A. Beyond BRCA: New hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treatment Reviews.* 2015;41(1):1-8.
23. Figueiredo J, Melo S, Carneiro P, Moreira AM, Fernandes MS, Ribeiro AS, et al. Clinical spectrum and pleiotropic nature of CDH1 germline mutations. *J. Med. Genet.* 2019;56(4):199-208.
24. Corso G, Figueiredo J, La Vecchia C, Veronesi P, Pravettoni G, Macis D, et al. Hereditary lobular breast cancer with an emphasis on E-cadherin genetic defect. *J. Med. Genet.* 2018;55(7):431-41.
25. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncology.* 2015;1(1):23-32.
26. Corso G, Montagna G, Figueiredo J, Vecchia C La, Romario UF, Fernandes MS, et al. Hereditary gastric and breast cancer syndromes related to CDH1 germline mutation: A multidisciplinary clinical review. *cancers.* 2020;12(6):1-25.
27. Figlioli G, Bogliolo M, Catucci I, Caleca L, Lasheras SV, Pujol R, et al. The FANCM:p.Arg658\* truncating variant is associated with risk of triple-negative breast cancer. *npj Breast Cancer.* 2019;5(1):1-14.
28. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A, et al. Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing. *JNCI.* 2018;110(8):855-62.
29. Thompson D, Duedal S, Kirner J, McGuffog L, Last J, Reiman A, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *JNCI.* 2005;97(11):813-22.
30. Tavera-Tapia A, Pérez-Cabornero L, Macías JA, Ceballos MI, Roncador G, de la Hoya M, et al. Almost 2% of Spanish breast cancer families are associated to germline pathogenic mutations in the ATM gene. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017;161(3):597-604.
31. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Devilee et al. Breast cancer risk genes — association analysis in more than 113,000 Women. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384(5): 428-39.

32. Naslund-Koch C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for CHEK2\*1100delC heterozygotes estimated from the Copenhagen general population study. *J. Clin. Oncol.* 2016;34(11):1208-16.
33. Fanale D, Incorvaia L, Filorizzo C, Bono M, Fiorino A, Calò V, et al. Detection of germline mutations in a cohort of 139 patients with bilateral breast cancer by multi-gene panel testing: Impact of pathogenic variants in other genes beyond brca1/2. *Cancers.* 2020;12(9):1-16.
34. Corredor J, Woodson AH, Gutierrez Barrera A, Arun B. Multigene panel testing results in patients with multiple breast cancer primaries. *Breast J.* 2020;26(7):1337-42.
35. Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B, et al. Ovarian and Breast Cancer Risks Associated with Pathogenic Variants in RAD51C and RAD51D. *JNCI.* 2020;112(12):1242-50.
36. Moyer CL, Ivanovich J, Gillespie JL, Doberstein R, Radke MR, Richardson ME, et al. Rare BRIP1 missense alleles confer risk for ovarian and breast cancer. *Cancer Res.* 2020;80(4):857-67.
37. Alenezi WM, Fierheller CT, Recio N, Tonin PN. Literature review of BARD1 as a cancer predisposing gene with a focus on breast and ovarian cancers. *Genes.* 2020;11(8):1-24.
38. Peterlongo P, Catucci I, Colombo M, Caleca L, Mucaki E, Bogliolo M, et al. FANCM c.5791C>T nonsense mutation (rs144567652) induces exon skipping, affects DNA repair activity and is a familial breast cancer risk factor. *Hum. Mol. Genet.* 2015;24(18):5345-55.
39. Bener A, Çatan F, El Ayoubi HR, Acar A, Ibrahim WH. Assessing breast cancer risk estimates based on the Gail model and its predictors in Qatari women. *J Prim Care Community Health.* 2017;8(3):180-7.
40. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *JNCI.* 1989;81(24):1879-86.
41. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am. J. Hum. Genet.* 1991;48(2):232-42.
42. Parmigiani G, Berry DA, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am. J. Hum. Genet.* 1998;62(1):145-58.
43. Elsayegh N, Gutierrez Barrera AM, Muse KI, Lin H, Kuerer HM, Helm M, et al. Evaluation of BRCAPRO risk assessment model in patients with ductal carcinoma in situ who underwent clinical BRCA genetic testing. *Front. Genet.* 2016;7(APR):1-7.
44. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet. Med.* 2019;21(8):1708-18.
45. Manahan ER, Kuerer HM, Sebastian M, Hughes KS, Boughey JC, Euhus DM, et al. Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons. *Ann. Surg. Oncol.* 2019;26(10):3025-31.
46. Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, Berry MP, Buys SS, Dickson P, et al. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic, version 1.2020 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN.* 2020;18(4):380-91.

47. Jacobs L, Bevers TB, Helvie M, Lehman CD, Bonaccio E, Monsees B, et al. Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018. *JNCCN*. 2018;16(11):1362-89.
48. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015;26(Supplement 5):v8-30.
49. González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020;22(2):193-200.
50. Taylor A, Brady AF, Frayling IM, Hanson H, Tischkowitz M, Turnbull C, et al. Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK Cancer Genetics Group. *J. Med. Genet.* 2018;55(6):372-7.
51. Chubiz JEC, Lee JM, Gilmore ME, Chung Y, Ryan PD, Gazelle GS. Cost-Effectiveness of Alternating MRI and Digital Mammography Screening in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers. *Cancer.* 2014;119(6):1266-76.
52. Riis M. Modern surgical treatment of breast cancer. *Ann. Med. Surg.* 2020;56(June):95-107.
53. Vasconcelos de Matos L, Fernandes L, Louro P, Plácido A, Barros M, Vaz F. Challenges and Considerations on Risk-Reducing Surgery in BRCA1/2 Patients with Advanced Breast Cancer. *Curr Oncol Rep (Toronto, Ont).* 2021;28(1):485-90.
54. Lizarraga IM, Sugg SL, Weigel RJ, Scott-Conner CEH. Review of risk factors for the development of contralateral breast cancer. *Am. J. Surg.* 2013;206(5):704-8.
55. Fayanju OM, Stoll CRT, Fowler S, Colditz GA, Margenthaler JA. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.* 2014;260(6):1000-10.
56. Agarwal S, Pappas L, Matsen CB, Agarwal JP. Second primary breast cancer after unilateral mastectomy alone or with contralateral prophylactic mastectomy. *Cancer Med.* 2020;9(21):8043-52.
57. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P. Peritoneal Cancers in Women. *JAMA.* 2006;296(2):185-92.
58. Giannos A, Stavrou S, Douskos A, Drakakis P, Loutradis D. A salpingeal carcinoma revealed after prophylactic salpingo-oophorectomy in an asymptomatic BRCA1 carrier with breast malignancy. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2018;52:107-10.
59. Heemskerk-Gerritsen BAM, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Ausems MGEM, Collée JM, Van Doorn HC, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: Revisiting the evidence for risk reduction. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015;107(5):1-9.
60. Terry MB, Daly MB, Phillips KA, Ma X, Zeinomar N, Leoce N, et al. Risk-reducing oophorectomy and breast cancer risk across the spectrum of familial risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2019;111(3):331-4.
61. Dios-Barbeito S, Martínez Pinilla D, Del Carmen M, Aguilar C, Fernández Venegas M, Alfaro et al. Análisis de tasa de carcinomas incidentales en cirugía reductora de riesgo por mutaciones BRCA. Tercer Congreso Español de la mama. SESPM. 2017: 113-114
62. Milne RL, Osorio A, Ramón Y Cajal T, Baiget M, Lasa A, Diaz-Rubio E, et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010;119(1):221-32.

63. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the International BRCA1/2 carrier cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(2):601-10.
64. Lecarpentier J, Noguès C, Mouret-Fourme E, Gauthier-Villars M, Lasset C, Fricker JP, et al. Variation in breast cancer risk associated with factors related to pregnancies according to truncating mutation location, in the French National BRCA1 and BRCA2 mutations carrier cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res.* 2012;14(4):99.

# ANEXOS

## Certificado de aprobación para la realización del estudio por el Comité de Ética e Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA)



Informe Favorable Trabajos académicos

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) ha recibido y revisado la propuesta del Trabajo:

**Título: Mutaciones patogénicas en pacientes de alto riesgo para Cáncer de Mama y Ovario del área II de Aragón: Prevalencia y características clínico-patológicas.**

**Alumna: Lucía Inés Bermúdez Cameo**

**Tutoras: Isabel Vicente Gómez, Leyre Ruiz Campo**

2º. Considera que

- El proyecto no vulnera la legislación ni los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza el respeto a los principios éticos y legales, la confidencialidad de la información, la obtención del permiso para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC **considera adecuada** la realización del trabajo en estas condiciones y siempre que el alumno reciba los datos pseudonimizados.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ Firmado digitalmente  
por GONZÁLEZ  
HINJOS MARIA HINJOS MARIA - DNI  
- DNI 03857456B  
03857456B Fecha: 2020.12.30  
20:18:37 +01'00'

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## TABLAS

**Tabla 1. Genes de susceptibilidad al cáncer de mama o ovario<sup>4</sup>**

GEN	MAMA	OVARIO
BRCA1	X	X
BRCA2	X	X
TP53	X	
PTEN	X	
STK11	X	
CDH1	X	
PALB2	X	
ATM	X	
CHEK2	X	?
BRIP1		X
RAD51C	?	X
RAD51D	?	X
MLH1		X
MSH2		X
MSH6		X
PMS2		X
BARD1	X?	
FANCM	X?	
MRE11A	?	
NBN	X?	
RAD50	?	
SLX4	?	
RAD51B	?	
XRCC2	?	
XRCC3	?	

**Tabla 2. Características histológicas y marcadores biológicos en los cánceres hereditarios de mama asociados a mutaciones BRCA1/BRCA2<sup>19</sup>**

Característica histológica/marcador biológico	BRCA1	BRCA2
Formación de túbulos	Disminuido	Disminuido
Pleomorfismo	Aumentado	-
Mitosis	Aumentado	Disminuido
Grado histológico	Mayor	Variable
Márgenes expansivas	Aumentado	Aumentado
Infiltrado linfoide peritumoral	Llamativo	-
Componente in Situ	Ausente/escaso	Ausente/escaso
Receptor estrogénico	Negativo	Variable
Proliferación (MIB-1)	Mayor	Variable
TP53	Mayor	Variable
Angiogénesis	Mayor	Variable
Aneuploidía	Más frecuente	Variable
c-erb-B2	Negativo	Negativo

**Tabla 3.** Prevalencia de los genes asociados a un moderado riesgo de CM y CO<sup>4</sup>.

<b>GEN</b>	<b>% PORTADORES</b>
CHEK2 (Patogénicas)	1.28
ATM	0.97
BRIP1	0.29
MSH6	0.24
RAD51C	0.15
RAD51D	0.07
BARD1	0.21
NBN	0.17

**Tabla 4.** Criterios de selección de estudio genético<sup>49</sup>

<b>Independientemente de la historia familiar:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Mujer con CM metacrónico o sincrónico</li><li>- CM <math>\leq</math> 40 años<sup>a</sup></li><li>- CM bilateral (el primer CM <math>\leq</math> 40 años)</li><li>- CMTN (Triple negativo) <math>\leq</math> 60 años</li><li>- CO epitelial no mucinoso (o trompa o primario de peritoneo)</li><li>- CM en varón</li></ul>
<b>Dos o más familiares de primer grado con alguna combinación de las siguientes características de alto riesgo:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- CM bilateral + otro CM &lt; 50 años</li><li>- CM + CO</li><li>- Dos casos de CM diagnosticados antes de los 50 años</li></ul>
<b>3 o más familiares directos<sup>b</sup> con CM y/o CO:</b>
$\leq$ 3 CM +/- CO
<sup>a</sup> Al menos dos mujeres que hayan vivido hasta los 45 años o más en cada línea familiar
<sup>b</sup> En la misma línea familiar.

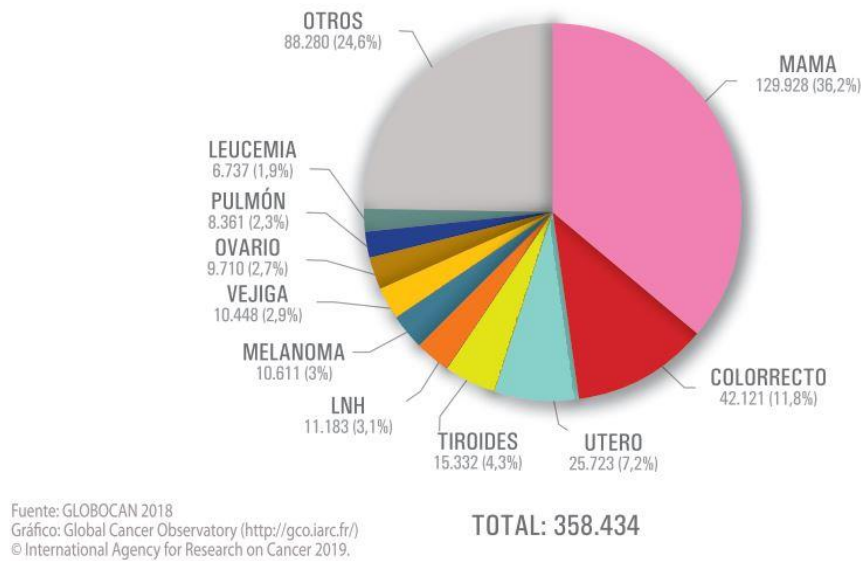


**Tabla 5.** Criterios para estudio genético de genes de alta penetrancia para CM y/o CO.

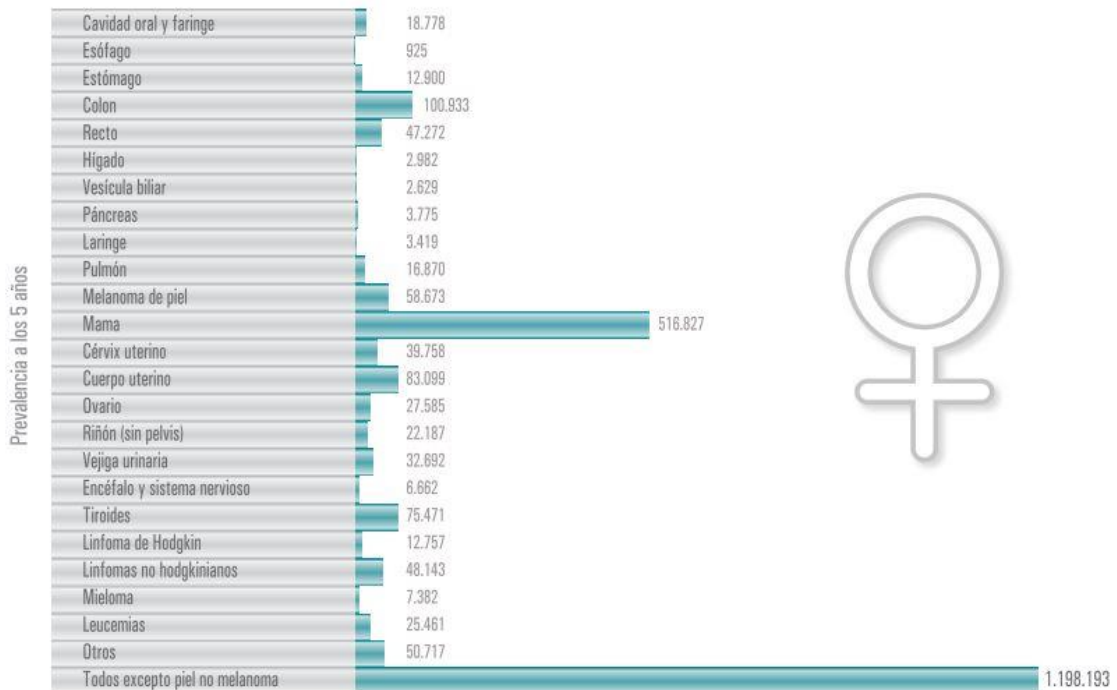
<b>LA REALIZACIÓN DE ESTUDIO GENÉTICO ESTÁ CLÍNICAMENTE INDICADA EN LOS SIGUIENTES ESCENARIOS</b>
1- Individuos con un familiar portador de una variante patogénica de un gen de susceptibilidad de cáncer
2- Individuos que cumplan los siguientes criterios con una prueba de un gen limitado interesados en la realización de un test multigénico
3- Historia personal de cáncer <ul style="list-style-type: none"> <li>• CM con uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico con &lt; 45 años y/o</li> <li>- Diagnóstico entre 46-50 años con: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Historia familiar desconocida, o</li> <li>○ Un segundo CM diagnosticado a cualquier edad</li> <li>○ &gt;1 familiar de primer grado con CM, CO, páncreas de alto grado o cáncer de próstata a cualquier edad.</li> </ul> </li> <li>- Diagnóstico &lt; 60 años + CM triple negativo</li> <li>- Diagnóstico a cualquier edad con: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Antecedentes de población judía Askenazi</li> <li>○ &gt; 1 familiar de primer grado con CM &lt;50 años o CO, páncreas o próstata a cualquier edad</li> <li>○ &gt;3 diagnósticos de CM en familiares de primer grado.</li> </ul> </li> <li>- Diagnóstico a cualquier edad de CM en el varón</li> </ul> </li> <li>• CO epitelial a cualquier edad</li> <li>• Cáncer de páncreas exocrino a cualquier edad</li> <li>• Metástasis o cáncer de próstata intraductal a cualquier edad</li> <li>• Cáncer de próstata de alto grado (Gleason &gt;7)</li> <li>• Presencia de mutaciones con implicaciones clínicas</li> </ul>
4- Historia familiar de cáncer
<b>LA REALIZACIÓN DE ESTUDIO GENÉTICO PODRÍA ESTAR CONSIDERADA EN LOS SIGUIENTES ESCENARIOS</b>
1- CM bilateral, primer diagnóstico entre 50-50 años
2- Individuo judío Ashkenazi no afecto
3- Individuo afecto o no que no cumple los criterios mencionados arriba, pero con una probabilidad de 2,5-5% de presentar una variante patogénica de BRCA1/2
<b>EXISTE BAJA PROBABILIDAD (&lt; 2,5%) DE QUE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS GENETICOS TENGAN UTILIDAD CLÍNICA RELEVANTE EN LOS SIGUIENTES ESCENARIOS</b>
1- Mujer diagnosticada de CM >65 años, sin familiar afecto de primer grado con CM, CO, cáncer de páncreas o próstata
2- Hombre diagnosticado de cáncer de próstata localizado con un Gleason <7 y sin familiar afecto de primer grado con CM, CO, cáncer de páncreas o próstata

## FIGURAS

**Figura 1.** Estimación de la prevalencia a los cinco años de tumores en mujeres en España para el año 2018<sup>5</sup>.

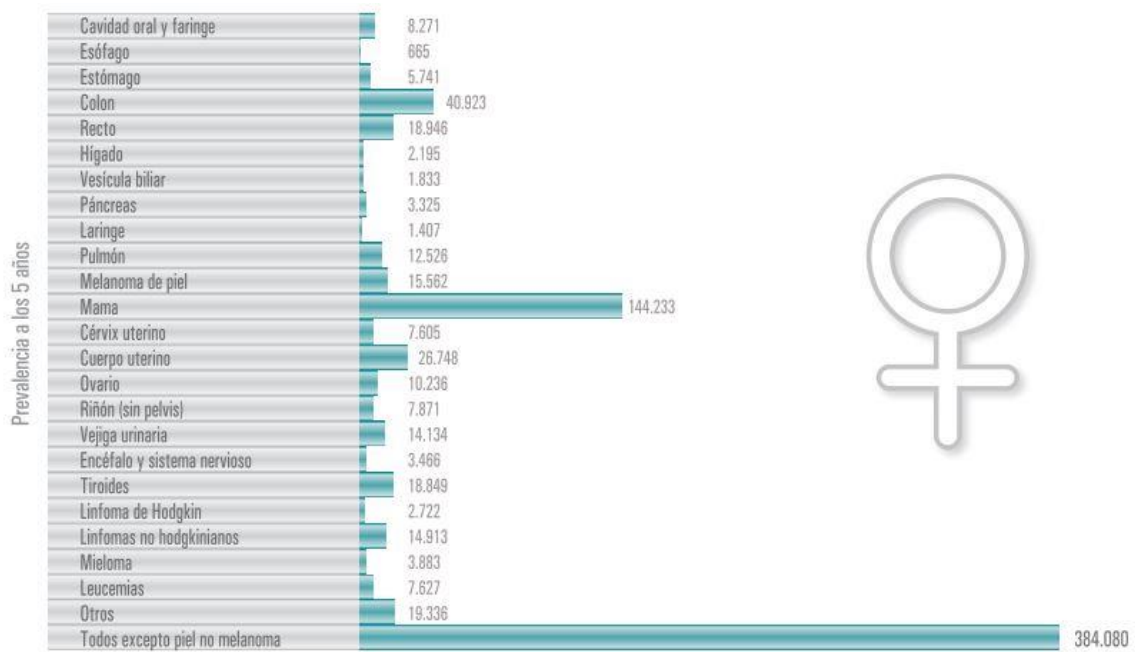


**Figura 2.** Estimación de la prevalencia total de cánceres específicos en mujeres en España para el año 2020<sup>2</sup>



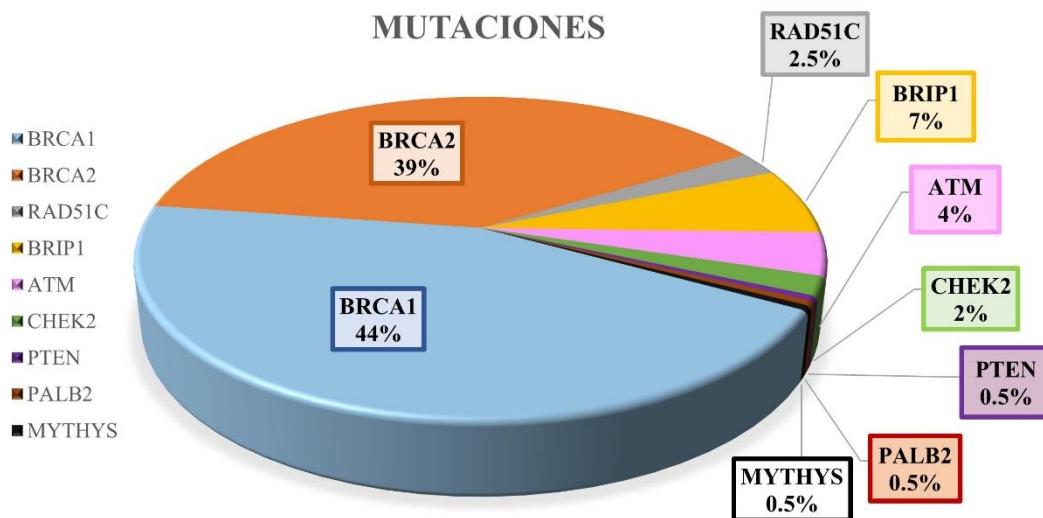
Fuente: Red Española de Registros de Cáncer

**Figura 3.** Estimación de la prevalencia a los 5 años de cánceres específicos en mujeres para el año 2020<sup>2</sup>

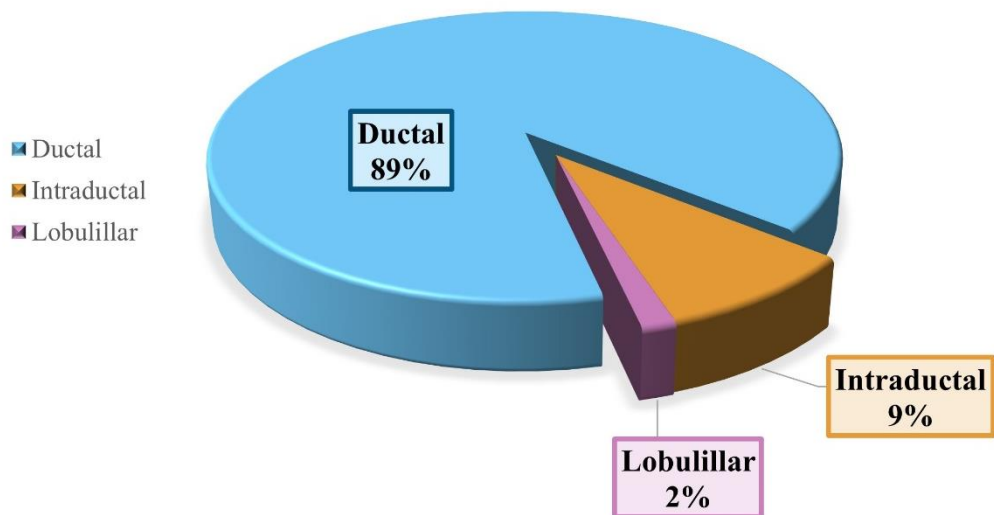


Fuente: Red Española de Registros de Cáncer

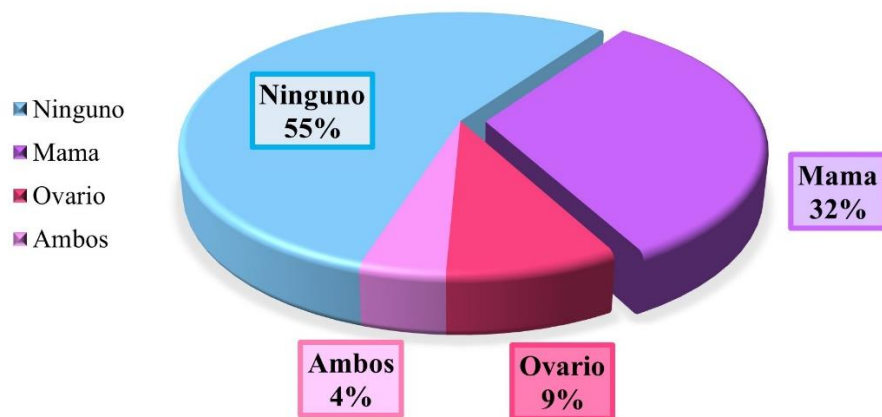
**Figura 4:** Frecuencia de las variantes patogénicas a estudio



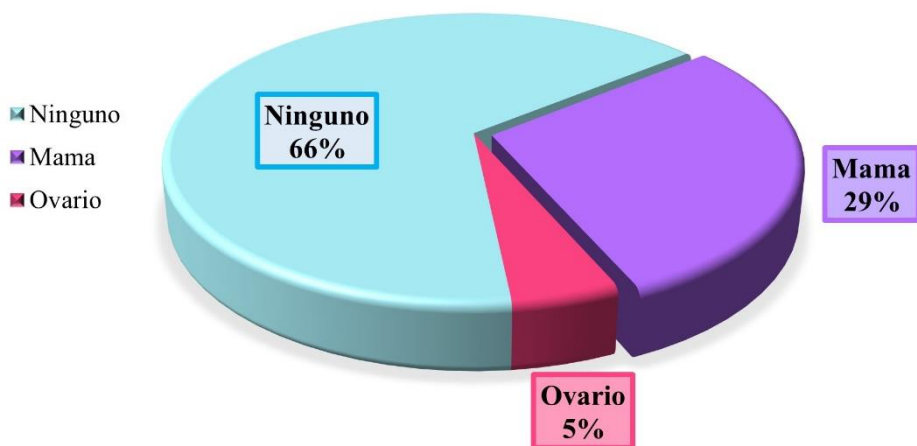
**Figura 5:** Frecuencia tipo histológico en cáncer de mama



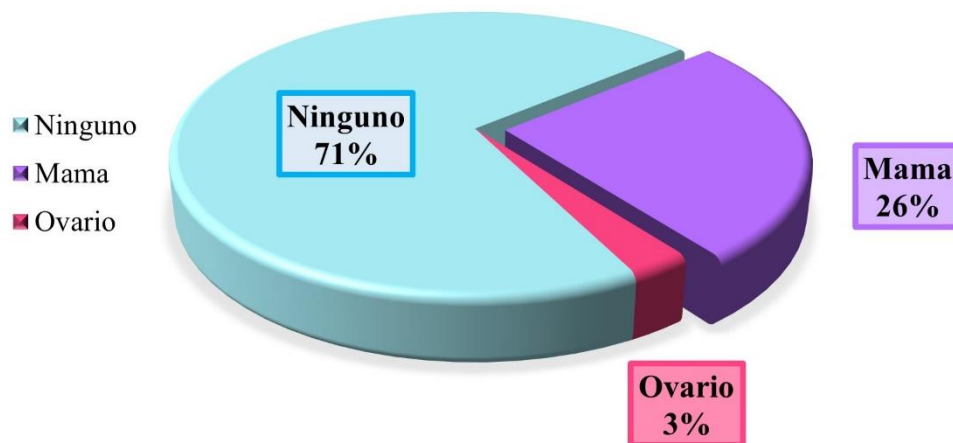
**Figura 6:** Frecuencia de Cáncer de mama/ cáncer de ovario en mutaciones BRCA 1



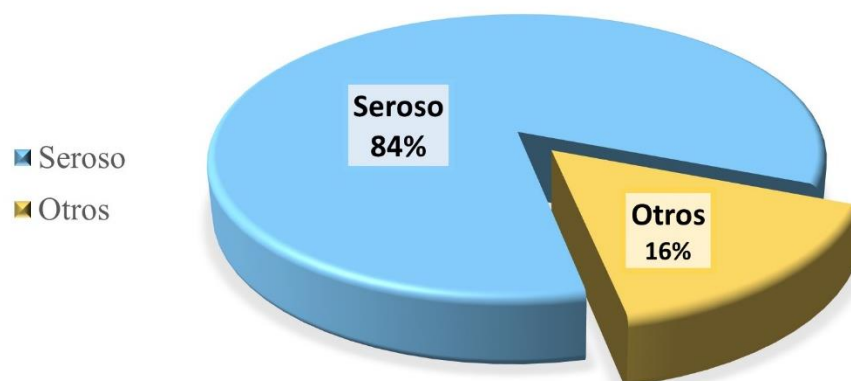
**Figura 7:** Frecuencia de cáncer de mama/ovario en mutaciones BRCA2



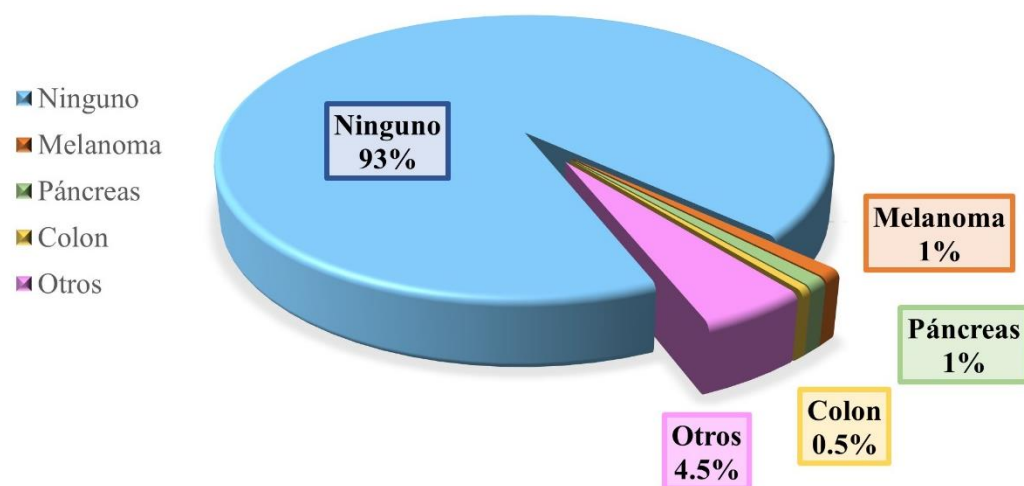
**Figura 8:** Frecuencia de cáncer de mama/ovario en otras mutaciones



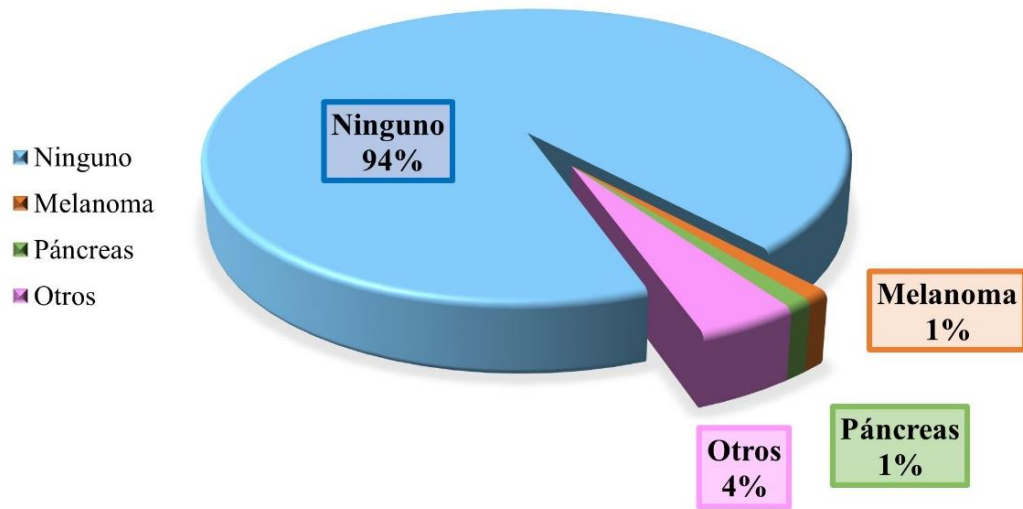
**Figura 9:** Frecuencia de tipo histológico en cáncer de ovario/trompa



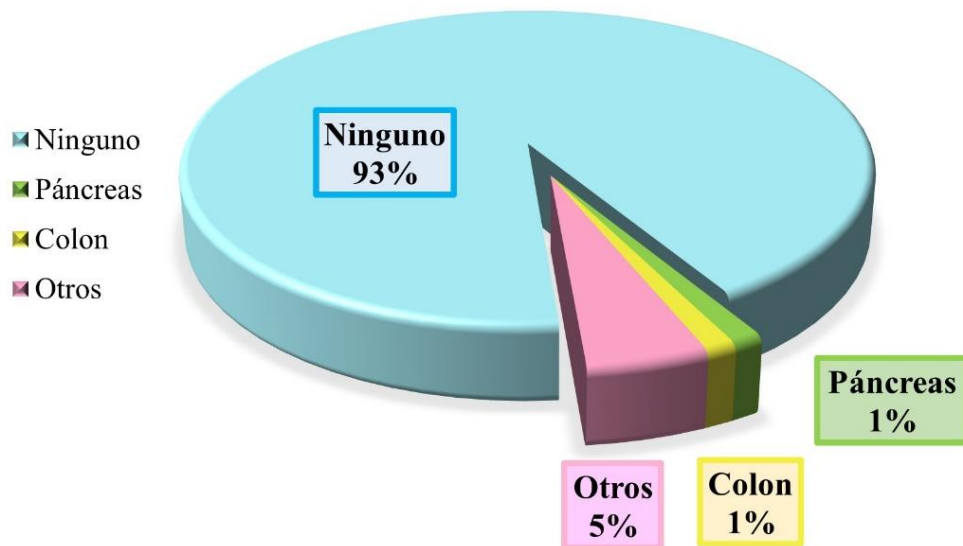
**Figura 10:** Frecuencia de otros cánceres asociados globalmente



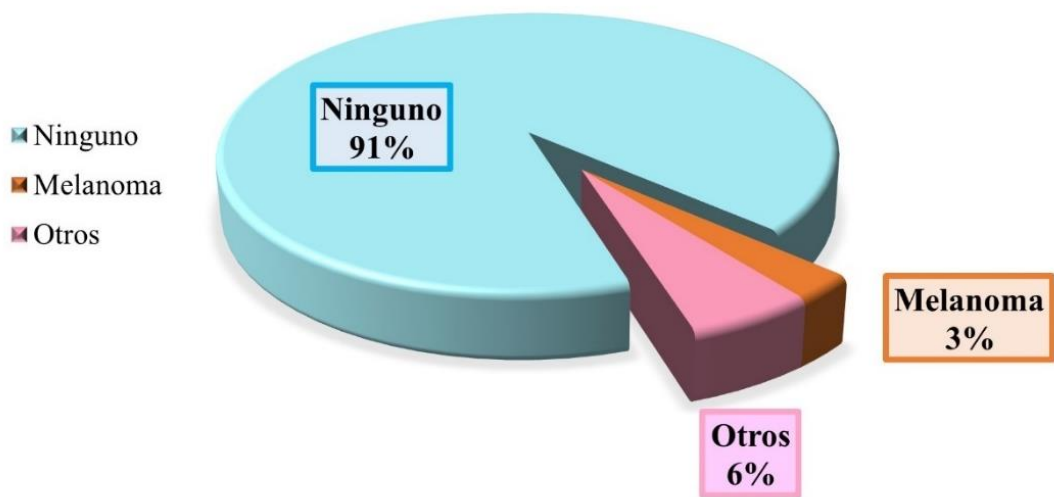
**Figura 11:** Frecuencia de otros cánceres asociados a mutaciones en BRCA1



**Figura 12:** Frecuencia de otros cánceres asociados a mutaciones en BRCA2



**Figura 13:** Frecuencia de otros cánceres asociados a otras mutaciones



**Figura 14:** Frecuencia de cirugía reductora de riesgo

