

**Incidencia del síndrome de cáncer de mama y ovario
hereditario en el área de salud del Hospital Universitario
Nuestra Señora de Candelaria**

Autores: *Alejandro Alcántara Gutiérrez*

Pedro José Cárcelos Guillén

Tutores: *Dra. Natalia Dolores Pérez Rodríguez*

Dr. Manuel Morales González

GRADO EN MEDICINA – CURSO 2020/2021

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE LA CANDELARIA

ÍNDICE

1. RESUMEN DEL TRABAJO.....	3
2. PALABRAS CLAVE.....	4
3. INTRODUCCIÓN.....	5
3.1 Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.....	6
3.2 Diagnóstico del síndrome CMOH.....	7
3.3 Secuenciación.....	8
4. OBJETIVO DEL TRABAJO.....	9
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
6. RESULTADOS.....	12
7. DISCUSIÓN.....	14
8. CONCLUSIÓN.....	19
9. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?.....	20
10. TABLAS E IMÁGENES.....	21
11. BIBLIOGRAFÍA.....	26

RESUMEN

OBJETIVOS

Estudio sobre la incidencia del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario en el área de salud correspondiente al Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y transversal retrospectivo realizado en las pacientes diagnosticadas en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria entre 2017-2020.

RESULTADOS

De un total de 620 pacientes estudiadas se detectaron 91 que cumplían los criterios de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios. La distribución de nuestra muestra fue de 71,6% para cáncer de mama, de 26,1% para cáncer de ovario y de 2,3% para ambos. El 31,8% de las pacientes estudiadas presentaban mutaciones de genes de alta penetrancia, 21,6% en BRCA 2 y 10,2% en BRCA 1. Se detectaron otros genes de penetrancia moderada y baja, como CHEK 2 (7,8%); PALB2 (4,5%); ATM (4,5%); MSH6 (3,4%); BRIP1 (2,3%); MSH2 (2,3%); TP53 (1,1%); RAD51D (1,1%); RAD50 (1,1%); MUTYH (1,1%); BRAF (1,1%); CDH1 (1,1%); P13K (1,1%) y TSC1 (1,1%).

CONCLUSIONES

La tasa de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 fue similar a la que se presenta resto de población española. Las incidencias de mutaciones en el gen CHEK2 fueron de mayor proporción a la descrita en la población continental.

ABSTRACT

OBJECTIVES

To study on the incidence of hereditary breast and ovarian cancer syndrome in the population corresponding to the Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

MATERIAL AND METHODS

It is an observational, descriptive and retrospective cross-sectional study carried out in patients diagnosed at the Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria between 2017-2020.

RESULTS

From 620 patients studied 91 met the criteria of hereditary breast and ovarian cancer syndrome. The distribution of our sample was of 71.6% for breast cancer, 26.1% for ovarian cancer, and 2.3% for both. 31.8% of the patients studied had high penetrance gene mutations: 21.6% in BRCA 2 and 10.2% in BRCA 1. Other moderate and low penetrance genes were detected, such as CHEK 2 (7.8%); PALB2 (4.5%); ATM (4.5%); MSH6 (3.4%); BRIP1 (2.3%); MSH2 (2.3%); TP53 (1.1%); RAD51D (1.1%); RAD50 (1.1%); MUTYH (1.1%); BRAF (1.1%); CDH1 (1.1%); P13K (1.1%) and TSC1 (1.1%).

CONCLUSIONS

The mutation rate in the BRCA1 and BRCA2 genes was similar to observed rate for the rest of the Spanish population. The incidence of CHEK2 mutations was higher than the reported for the continental population.

2. PALABRAS CLAVE

Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH), BRCA1, BRCA2, CHEK2, población canaria.

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer se considera una enfermedad genética esporádica y excepcionalmente hereditaria. La aparición del cáncer es un proceso multifactorial, favorecido por factores ambientales y por mutaciones en genes implicados en la regulación del ciclo celular y la reparación del ADN (genes supresores de tumores). Los distintos procesos moleculares que se asocian con la formación y progresión tumoral son, entre otros, la activación de oncogenes, inactivación de genes supresores, resistencia a la apoptosis, la sobreexpresión de la telomerasa y la generación de radicales libres procedentes de la alteración del metabolismo energético celular, con la consiguiente inestabilidad genética.¹

Los genes supresores de tumores codifican proteínas que participan en las vías de reparación del DNA, tales como la recombinación homóloga, por lo que su mutación puede provocar una alteración en su función.² La alteración en las vías de reparación del DNA favorecería la aparición de mutaciones oncogénicas.

Los defectos en los genes reparadores del DNA pueden ser adquiridos (mutaciones somáticas), o hereditarios cuando se producen a nivel de las células germinales. Estos genes presentan patrones de herencia mendelianos, principalmente autosómico recesivo (AR). La mutación de un gen supresor actúa como un rasgo recesivo, pero se comporta con un patrón de herencia autosómico dominante. Esto es debido a que una alteración en la línea germinal, por haber heredado un determinado alelo mutado aumenta la probabilidad de padecer cáncer, ya que cualquier modificación esporádica añadida recaería siempre en una célula predispuesta (teoría de doble impacto). Precisamente, la base genética de la mayoría de los síndromes de cáncer familiar es la mutación en la línea germinal de un alelo de un gen supresor de tumores y la posterior inactivación somática del segundo alelo. Razón que explicaría la agregación familiar de algunos cánceres.³

El concepto de penetrancia es la proporción de una población que expresa el fenotipo entre todos los que presentan un genotipo de un alelo determinado. En base a una población que presenta la mutación genética, puede ser completa, si el 100% de los que presentan el alelo mutado expresan el fenotipo patológico, o incompleta, si el porcentaje es inferior.⁴

3.1 Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

El cáncer de mama es el más frecuente en la mujer y supone la primera causa de mortalidad por cáncer en las mujeres, por otra parte, el de ovario es el cáncer ginecológico de mayor mortalidad y se diagnostican más de 200.000 casos al año en el mundo.⁵

Aproximadamente el 5-10% de los cánceres de mama (CM) y el 15% de los cánceres de ovario (CO) están asociados a mutaciones en línea germinal. El síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH), descrito por primera vez en 1971, surge al observarse la aparición de varios casos de cáncer de mama y/u ovario dentro de una misma familia, pudiendo afectar a una generación y a las sucesivas.⁵ Este síndrome se relaciona principalmente con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, implicados en la recombinación homóloga y son genes de alta penetrancia localizados respectivamente en el cromosoma 17 y 13. Sin embargo, se han descritos otros genes de menor penetrancia (más de 25), como: TP53, PTEN, STK11, CDH1, PALB2, ATM, CHEK2, BRIP1, RAD51C, BARD1 entre otros, que también están implicados en el síndrome de CMOH.⁶

En un metaanálisis de pacientes con cáncer de mama o cáncer de ovario se observó que el riesgo acumulado de padecer cáncer de mama hasta los 70 años de edad, en portadoras de mutación patogénica en BRCA1 era del 65% y del 39% para cáncer de ovario. Para portadoras de la mutación BRCA 2, los riesgos fueron de un 45% y un 11% para cáncer de mama y de ovario respectivamente.⁷

La prevalencia y el perfil de las mutaciones de la línea germinal BRCA1 y BRCA2 muestran una variación étnica y geográfica significativa. En España, varios estudios han descrito el análisis mutacional de BRCA1 / 2 en familias con cáncer hereditario de mama y ovario, observándose una considerable variación geográfica en cuanto a la prevalencia de mutaciones patogénicas BRCA1 y BRCA2.⁸

Existen 5 mecanismos principales para reparar el daño del DNA. Los defectos de una sola cadena, serán reparados por las siguientes vías: reparación de escisión de bases (BER), reparación de escisión de nucleótidos (NER) y *mismatch repair* (MMR). Mientras que los defectos de doble cadena del DNA, normalmente son reparados mediante recombinación homóloga, que utiliza la cromátida homóloga como modelo de reparación. También existe otro mecanismo en la reparación de la doble cadena en la cual se producen

muchos errores, que es la unión final no homóloga (NHEJ), en el que la cadena rota puede ser reparada por ligación directa independientemente del modelo no homólogo.

Las enzimas PARP (poli-ADP-ribosa polimerasa) contribuyen con la vía BER y con la recombinación homóloga, al mismo tiempo que inhiben la vía NHEJ. Por lo que la inhibición de las PARP en células con recombinación homóloga deficiente hace que la reparación de las roturas de doble cadena se realice por la vía NHEJ, dando lugar a múltiples fallos. El efecto farmacológico de los inhibidores de PARP, en células con deficiencia en la recombinación homóloga, es inhibir las otras vías de reparación del DNA, produciendo lo que se llama letalidad sintética o “catástrofe mitótica”, ya que la imposibilidad de reparar el DNA hace que la célula entre en apoptosis.

En pacientes con cáncer de ovario con BRCA mutado, varios iPARP han demostrado su eficacia como terapia de mantenimiento en pacientes sensibles a platino, en recaída y situación de respuesta a quimioterapia.⁹

3.2 Diagnóstico del síndrome CMOH:

El proceso diagnóstico de los síndromes hereditarios de cáncer se realiza en varias etapas. En primer lugar, se seleccionan en las pacientes que cumplan criterios de estudio según guías clínicas establecidas. En el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria se sigue la guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). (Figura 1). Una vez seleccionadas las pacientes, se estudian los genes diana mediante técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS), en los leucocitos de sangre periférica.

En caso de confirmarse un caso de mutación en línea germinal, se realizará una segunda consulta para informar resultados y medidas a tomar, así como ampliar el estudio al resto de familiares.

En el caso de los cánceres de ovario se realiza siempre el estudio en línea somática (es decir, en el tumor), ya que hay implicaciones terapéuticas pues podrían beneficiarse de tratamiento con inhibidores de la poli-ADP-ribosa polimerasa (iPARP)¹⁰.

Por lo tanto, se debe realizar un estudio de BRCA germinal (y somático si es posible) al diagnóstico por sus implicaciones¹¹:-

1) Consejo Hereditario

2) Información pronóstica

3) Estrategia terapéutica

Para decisiones terapéuticas, es preferible disponer también de información sobre el status de recombinación homóloga.¹¹

Tras estudiar a los familiares asintomáticos, si se detecta la mutación patogénica responsable del síndrome, se procede a realizar medidas preventivas y/o de seguimiento.¹⁰

Criterios para el estudio de mutaciones germinales en BRCA1/2²

Con independencia de la historia familiar
Mujer con cáncer de mama y ovario sincrónico o metacrónico
Cáncer de mama con ≤ 40 años
Cáncer de mama bilateral (primer diagnóstico con ≤ 50 años)
Cáncer de mama triple negativo con ≤ 60 años
Cáncer de ovario epitelial no mucinoso de alto grado (o cáncer en las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario)
Ascendente con mutaciones fundadoras
Mutaciones somáticas en BRCA detectadas en cualquier tipo de tumor con una frecuencia alélica $>30\%$ (si se conoce)
Pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo elegible para tratamiento con iPARP
2 o más familiares de primer grado con cualquier combinación de los siguientes factores de alto riesgo
Cáncer de mama bilateral + otro cáncer de mama con <60 años
Cáncer de mama con <50 años y cáncer de próstata o páncreas con <60 años
Cáncer de mama masculino
Cáncer de mama y ovario
Dos casos de cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años
3 o más familiares directos con cáncer de mama (al menos uno en premenopausia) y/o cáncer de ovario y/o cáncer de páncreas o cáncer de próstata Gleason ≥ 7

Tabla extraída de González-Santiago S, et al. Clin Transl Oncol. 2020

Figura 1. Criterios de selección de pacientes para estudio de CMOH según guías SEOM.

3.3 Secuenciación

La secuenciación genómica es un método de laboratorio que se usa para determinar la composición genética completa de un organismo o tipo de célula específica.

La secuenciación de nueva generación es un grupo de tecnologías diseñadas para secuenciar gran cantidad de segmentos de ADN de forma masiva y en paralelo, en menor cantidad de tiempo y a un menor costo por base, pudiendo secuenciar un panel de genes específicos, la porción genética codificante completa (exoma) o todo el genoma completo de un individuo en 1 o 2 días.¹²

4. OBJETIVO DEL TRABAJO

Este trabajo es un estudio observacional, descriptivo y transversal retrospectivo que incluye a las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama y carcinoma de ovario que han sido estudiadas en la Consulta de Consejo Genético del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC), entre 2017-2020. El área de salud del HUNSC, cubre a una población de 580.000 habitantes, correspondiente a Santa Cruz incluyendo el área metropolitana, El Rosario, Arafo, Güimar, Fasnía, Arico, Granadilla de Abona, San Miguel de Abona, Arona, Vilaflor, Adeje, Guía de Isora, Santiago del Teide, La Gomera y el Hierro.

Teniendo en cuenta las características geográficas de Canarias en el pasado (aislamiento geográfico y posible endogamia), nuestro objetivo es analizar si existe una mayor tasa de mutaciones en los genes asociados al CMOH o una distribución diferente que en el resto de la población continental.

Objetivos secundarios:

- 1-Valorar otras mutaciones patogénicas o de significado incierto en nuestro territorio.
- 2-Ampliar el conocimiento de las características genéticas de la población de nuestras islas, y establecer si existe una mayor predisposición por el aislamiento geográfico en el pasado, principalmente en las islas menores como La Gomera y El Hierro.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

Esta investigación fue aprobada por el Comité Ético del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Se estudiaron 620 pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama y/u ovario desde el 01/01/2017 al 31/12/2020 y de ellas se seleccionaron 91 que cumplían criterios de cáncer hereditario según la guía clínica Sociedad Española de Oncología Médica para el estudio del cáncer hereditario.

El estudio mutacional en línea germinal de las mismas se realizó en leucocitos de sangre periférica, en el laboratorio de Análisis Clínicos del HUNSC, utilizando un panel de 26 genes mediante la técnica, de secuenciación de nueva generación, siguiendo los procedimientos y criterios del *American College of Medical Genetic (ACMG)*.

Las variables demográficas, clínicas y analíticas del estudio fueron:

- 1) Edad al diagnóstico.
- 2) Sexo
- 3) Mutación patológica
- 4) Tipo
- 5) Mutación de significado incierto.
- 6) Línea germinal
- 7) Línea somática
- 8) Estado vital
- 9) Estadio al diagnóstico
- 10) Tipo histológico
- 11) Existencia de segundo tumor
- 12) Estado menopáusico.

13) Grado histológico.

14) Ki67 (en los carcinomas de mama)

El análisis estadístico se realizó empleado el programa R Core Team (2017). Las variables cuantitativas se resumen como media \pm desviación típica y mediana (p25 - p75). Las variables cualitativas se resumen como frecuencia y porcentaje. Al comparar la variable cuantitativa se optó por Wilcoxon por la ausencia de normalidad y bajo tamaño de los grupos.

6. RESULTADOS.

La distribución de cáncer de nuestra muestra fue de 71,6% para cáncer de mama, 26,1% cáncer de ovario y de 2,3% para ambos (tabla 2).

Se diagnosticaron mutaciones patológicas en el 44,3% de las pacientes estudiadas, presentando una mediana de edad al diagnóstico de 45 años (Figura 2) y siendo premenopáusicas el 67% (Figura 3). El 31,8% de las pacientes estudiadas presentan mutaciones de genes de alta penetrancia, 21,6% en BRCA 2 y 10,2% en BRCA 1 (Figura 4 y tabla 1). Se describieron otros genes de penetrancia moderada y baja, como CHEK 2 (7,8%); PALB2 (4,5%); ATM (4,5%); en MSH6 (3,4%); BRIP1 (2,3%); MSH2 (2,3%); TP53 (1,1%); RAD51D (1,1%); RAD50 (1,1%); MUTYH (1,1%); BRAF (1,1%); CDH1 (1,1%); P13K (1,1%) y TSC1 (1,1%) (Figura 5).

Se encontró un 9,1% de variantes de significado incierto entre los pacientes con mutaciones patológicas y un 18,2% en aquellos sin mutaciones patológicas (Figura 6).

En nuestro estudio el subtipo histológico de carcinoma de mama con más incidencia fue el Luminal B (47,6%), el segundo fue el triple negativo (27%), el tercero fue con sobreexpresión de HER 2 (14,3%) y el de menor incidencia con criterios de estudio fue el subtipo Luminal A (11,1%) (Figura 7).

En cuanto al subtipo histológico del carcinoma de ovario, el Seroso G3 fue el más representado con un porcentaje del 78,3%, después el carcinoma de células claras con un 13% y en menor proporción se encontró el carcinoma mucoso (4,3%) y el carcinoma endometroide (4,3%) (Figura 8).

En nuestro estudio hubo un predominio de pacientes con afectación ganglionar en el momento del diagnóstico del 65,1% (Figura 9) y del Ki 67 > 20% en el 77,7% (Figura 10).

Variable: Penetrancia (N total=88)	Frecuencia	Porcentaje válido
Alta penetrancia	28	31,8
No alta penetrancia	60	68,2
Missing	0	NA
Variable: BCRA (N total=88)	Frecuencia	Porcentaje válido
BRCA1	9	10,2
BRCA2	19	21,6
No	60	68,2
Missing	0	NA

Tabla 1: Tabla en la que se presenta el porcentaje de pacientes de nuestra muestra que presentan genes de alta penetrancia (31,8%) y genes de no alta penetrancia (68,2%). Así como dentro de los genes de alta penetrancia, el porcentaje de pacientes que tienen el BRCA1 mutado es 10,2% y el BRCA2 es 21,6%.

Variable: Diag, histológico (N total=88)	Frecuencia	Porcentaje válido
Ca mama	63	71,6
Ca ovario	23	26,1
Ca mama, ca ovario	2	2,3

Tabla 2: Tabla en la que se expone el porcentaje de las pacientes que fueron diagnosticadas de cáncer de mama (71,6%), de cáncer de ovario (26,1%) y de cáncer de mama y ovario simultáneo (2,3%).

7. DISCUSIÓN

Nuestra cohorte de pacientes (N=91) ha sido seleccionada según los criterios de la guía SEOM para el cribado del cáncer hereditario. Presenta una distribución del 71,6% para cáncer de mama, 26,1% para el de ovario y de 2,3% para ambos. Con respecto a estudios en otras comunidades con objetivos similares, el tamaño muestral es parecido al de las comunidades de Galicia (N=30)⁸ y Aragón (N=60)¹³, mientras que el estudio llevado a cabo en la Comunidad Valenciana (N=1763)¹⁴ y en Málaga (N=562)⁸ presentan las muestras más numerosas del territorio nacional. Esto se debe en gran medida al periodo de recogida de datos. Entre los 91 casos, un 31,8% (28) portaban la mutación BRCA, asemejándose a los datos reflejados en Castilla y León (32,7%)¹⁵, Aragón (33,3%)¹³ y Barcelona (29,5%)¹⁶. La prevalencia de mutaciones en los genes BRCA en el CMOH en España presenta resultados heterogéneos. Por lo general estos datos están comprendidos entre el 17% y el 33,3%^{13,14}, a excepción del País Vasco que presenta la prevalencia más baja con un 6,7% (N=237)¹⁷.

Del total de casos con mutación BRCA (28), el número de casos para BRCA1 es de 9 (32,1%) y para BRCA 2 es de 19 (67,9%). Estos resultados difieren un poco al del resto de comunidades, obteniendo el porcentaje más alto de pacientes que presentan mutaciones BRCA 2, seguido por la comunidad del País Vasco (62,5%)¹⁷, Málaga (58,3%)⁸ y Aragón (55%)¹³. A su vez, la incidencia de mutaciones BRCA1 en otras regiones como Asturias (67,7%)¹⁸ es más alta que la de mutaciones BRCA2. Estos datos posiblemente se deban a las características demográficas y étnicas de las poblaciones analizadas.⁸

La incidencia de mutaciones BRCA en las familias españolas con alto riesgo de CMOH varía del 6,7% al 33%.^{17,13} Nuestra tasa de mutación BRCA (31,8%) es comparable a estudios previos publicados antes de 2010 (27-34%). Probablemente debido al uso de

criterios de selección más restrictivos, disminuye la muestra y aumenta la probabilidad de obtener un paciente con la mutación de BRCA. Un ejemplo es el estudio realizado en Aragón, con una prevalencia del 33,3% (N=60)¹³, mientras que los estudios publicados en Valencia, Málaga y Asturias (2013-2016) presentan una tasa de mutación inferior (17%-23%).^{8,14,18}

Cabe destacar que hasta 2016 los estudios genéticos sobre CMOH se limitaban prácticamente a los genes BRCA1 / BRCA2, principalmente por el alto coste de las técnicas de secuenciación de primera generación. En la actualidad, la mayoría de las Unidades de Cáncer Familiar utilizan paneles de varios genes relacionados con CMOH y emplean NGS.⁸

En un estudio realizado por N. Tung y colaboradores en el que se incluyeron 488 pacientes con cáncer de mama entre 2010 y 2012, se identificaron mutaciones deletéreas en el 10,7% de las mujeres, siendo un 6,1% mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA 2 y el 4,6% restante fueron mutaciones de genes de predisposición al cáncer de mama de menor penetrancia. Se encontraron un 2% de pacientes con mutaciones en el gen CHEK2, un 0,1% en el gen ATM; otro 0,1% en BRIP1; un 0,02% en PALB2; 0,02% en PTEN; 0,02% en RAD51C; 0,02% en RAD51D; 0,02% en MSH6 y 0,02% también en PMS2. Este estudio se diferencia con el realizado por nosotros, en que tenemos un 59,1% de pacientes con mutaciones genéticas, lo cual es un porcentaje muy superior al encontrado en el referido trabajo, hallándose en un 31,8% de las pacientes mutaciones en genes de alta penetrancia (BRCA 1 y BRCA 2) y en el 33,5% restante con mutaciones en genes de moderada y baja penetrancia.¹⁹

También podemos observar que, en ambos, se encuentra la mutación del gen CHEK2 como la más frecuente dentro de los genes de moderada y baja penetrancia. Así como que la segunda mutación más común dentro de estos genes es la del ATM, al igual que en nuestro estudio. Aunque la tercera mutación más común es la del gen PALB2, a diferencia de este estudio, en el que la tercera pertenece al gen BRIP1, el cual nosotros lo encontramos en un menor porcentaje comparado con otros genes de este grupo.¹⁹

En un estudio llevado a cabo en Alemania, se incluyeron 620 pacientes en las que se realizó secuenciación de nueva generación (NGS). En estas pacientes se encontraron mutaciones patogénicas en el 12,1% del total: en BRCA 1 (4,84%), en BRCA 2 (4,35%),

en CHEK2 (0,97%), en ATM (0,65%), en CDH1 (0,48%), en PALB2 (0,32%), en NBN (0,32%) y en TP53 (0,16%). Comparado con nuestro estudio, existe una diferencia en el porcentaje de pacientes con mutaciones patogénicas (59,1% y 12,1% respectivamente). Nosotros obtuvimos un 21,6% de mutaciones BRCA 2, siendo casi el doble al de la incidencia de mutaciones BRCA 1 (10,2%), mientras que en el estudio alemán el gen mutado más encontrado fue BRCA 1. Los dos estudios coinciden en que las mutaciones en CHEK2 son las más comunes, tras la de los genes de alta penetrancia BRCA 1 y 2. En cuanto al resto de genes mutados de moderada y baja penetrancia presentes en esta investigación, ATM es de los más frecuentes, al igual que en nuestro estudio, seguido de CDH1, lo que difiere con el nuestro, en el que es de los menos frecuentes (1,1%). Tras ellos, describen las mutaciones PALB2, en lo cual también diferimos, ya que para nosotros fue uno de los más encontrados junto al ATM (4,5%). Por último, encontraron que el gen mutado con menor porcentaje fue el TP53, similar a lo encontrado por nosotros, en el que se encuentra en un 1,1% de las pacientes.²⁰

En un estudio español publicado por Ana Osorio y colaboradores en 2003 se recogieron 456 casos (familias con cáncer de mama de diferentes hospitales españoles) y 400 controles. Se estudió el estado mutacional del gen CHEK2, utilizando la técnica CSGE (electroforesis en gel sensible a la conformación). Ninguna de las muestras analizadas encontró mutaciones, lo que confirma que probablemente no estén presentes en la población española o están presentes con una frecuencia extremadamente baja en el cáncer de mama familiar en la España peninsular.²¹

Un estudio llevado a cabo por el departamento de cirugía del hospital universitario de Galway (República de Irlanda) publicado en 2010, tenía como objetivo evaluar la prevalencia de las variantes de CHEK2 en una cohorte irlandesa de cáncer de mama y determinar su contribución al desarrollo del cáncer de mama en el oeste de Irlanda. Se evaluaron 903 casos de cáncer de mama y 1016 controles, obteniéndose una prevalencia del 0,5% en los casos en comparación con el 0,1% de los controles, con una prevalencia similar a la encontrada en el Reino Unido (1,2% para los casos y 0,53% los controles).²²

En un estudio que se realizó en Estados Unidos, en el que se incluyeron a 1054 mujeres hispanas con una edad media de 42 años y con cáncer de mama hereditario sin mutación en BRCA 1 / 2, se analizó el DNA de la línea germinal en busca de 12 genes de susceptibilidad al cáncer de mama hereditario (CHEK2, ATM, BRIP1, CDH1, NBN,

NF1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, SKT11 y TP53). De todas ellas se identificaron mutaciones en 47 pacientes, de las cuales, el porcentaje de genes mutados fueron: CHEK2 el 1,89%; PALB2 el 1,7%; ATM (0,47%); TP53(0,28%); BRIP1(0,19%); CDH1 (0,09) y 0% en el resto de los genes. Comparándolo, encontramos que, aunque las mutaciones en CHEK2 las detectamos en un mayor porcentaje (7,8%), vuelve a ser el gen mutado más frecuente para cáncer de mama y ovario hereditario, por detrás de los genes BRCA 1 / 2. En cuanto a PALB2 y al ATM, coincidimos en que son los siguientes más mutados. En nuestra muestra los genes BRIP1, CDH1 y TP53 difieren de este estudio en el orden de frecuencia, ya que para nosotros el más habitual de estos 3 es el BRIP1, seguido, con igual porcentaje, de TP53 y CDH1, y en el estudio americano, el más común de los 3 fue el TP53, seguido del BRIP1 y, por último, el CDH1. También difiere con nuestra investigación en que no se encuentra en ninguna paciente la mutación del gen RAD51D, y nosotros lo encontramos mutado en un 1,1% de las pacientes.²³

En cuanto a la estadificación, observamos que el 65,1% presentaban afectación ganglionar. El porcentaje de afectación ganglionar es similar al encontrado en un estudio español, con un 67,5% de afectación ganglionar, en donde estudiaron paciente con mutaciones BRCA.²⁴

El subtipo histológico del cáncer de mama, el más frecuente fue luminal B (47,6%), seguido del triple negativo (27%) y del tipo HER 2 (14,3%). En el caso de cáncer de ovario, el más frecuente es el seroso papilar de alto grado (78,3%). Todos estos datos concuerdan con diferentes estudios publicados en España.^{24,25}

Nuestro estudio detectó una expresión del antígeno Ki 67 superior al 20% en un 77,7% de las pacientes. El análisis del índice proliferativo de los carcinomas mamarios asociados a mutaciones del BRCA 1, estudiado por inmunohistoquímica para el marcador de proliferación celular Ki-67, presenta diferencias significativas cuando se comparan con los índices proliferativos de los carcinomas con mutaciones del BRCA 2 y los esporádico. El índice proliferativo es más elevado en los carcinomas asociados a las mutaciones del BRCA 1.²⁵

La edad media \pm desviación estándar de las pacientes que presentaban al diagnóstico cáncer de mama fue de $43,63 \pm 10,18$, mientras que para el cáncer de ovario fue de $51,09 \pm 11,22$. De las pacientes de nuestro estudio que padecían cáncer de mama, el 74,6%

eran premenopáusicas y 43,5 % en las diagnosticadas de cáncer de ovario. Todas las que padecían cáncer de mama y ovario simultáneo eran premenopáusicas. En un estudio que analizó la prevalencia mutacional y características clínico-patológicas del cáncer de mama y ovario, en 111 pacientes en el área de Ciudad Real, se obtuvo una edad media al diagnóstico de $40,6 \pm 9,2$ años (intervalo: 23-63 años). De ellas, 45 (40,5%) eran premenopáusicas.²⁶ A su vez en otro estudio español la edad media \pm desviación estándar al diagnóstico fue de $41,50 \pm 2,26$ (24-65) años, con una mediana de 38,50 años.²⁴

8. CONCLUSIONES

Podemos concluir que, en cuanto al síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, las mutaciones de alta penetrancia (BRCA1 y 2) son las más frecuentemente encontradas, al igual que en el resto de los estudios con el que hemos comparado nuestros datos. El porcentaje de mutaciones BRCA1 y 2 (31,8%) en nuestra muestra es similar al del resto de estudios de la población española, que están comprendidos entre el 17,7% y el 33,3%, por lo que no existe una mayor tasa de mutaciones en los genes BRCA asociados al CMOH o una distribución diferente que en el resto de la población nacional. Hemos encontrado que en nuestra muestra la mutación BRCA2 es de las más prevalentes con respecto al resto de estudios llevados a cabo en otras comunidades.

En cuanto a las de los genes de moderada y baja penetrancia, observamos que la mutación más habitual, después de las mutaciones BRCA es la de CHEK2, al igual que en el resto de estudios con los que la hemos comparado, aunque en nuestro estudio obtenemos un porcentaje superior del 7,8%, frente al 2% (en el estudio de más incidencia). También cabe destacar, que de nuestra cohorte la mayoría de las pacientes con mutaciones CHEK2 provienen la isla de La Gomera.

Con respecto al resto de mutaciones vemos que las más frecuentes en nuestra muestra han sido las de los genes ATM y PALB2, lo que concuerda con el resto de los estudios en que son 2 de las más frecuentes, por detrás de las 3 ya mencionadas, en especial ATM, que suele ocupar el cuarto lugar en frecuencia, como en nuestro estudio. El resto de las mutaciones, tanto para nosotros como para los demás estudios son menos prevalentes.

Los subtipos histológicos más frecuentes para cáncer de mama fueron el tipo luminal B, seguido del triple negativo. Para el cáncer de ovario el más frecuente fue el carcinoma seroso papilar de alto.

9. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

Al ser un trabajo realizado por dos personas, uno de los puntos que hemos aprendido ha sido a colaborar y a distribuir el trabajo respetando las circunstancias del compañero, así mismo, también hemos aprendido a escuchar las críticas constructivas de nuestros tutores. A nivel académico hemos podido familiarizarnos con la metodología de un trabajo de investigación, a trabajar con la base de datos, a saber interpretar los resultados de un estudio y a darle importancia a los métodos que se utilizan en otros estudios a la hora de compararlo con el nuestro y poder así llegar a una conclusión lo más acertada posible.

Agradecimientos: “A nuestras familias, por el apoyo que nos han brindado durante todos estos años. A nuestros compañeros, que a su vez ya forman parte de nuestra familia. Y por supuesto, a nuestros tutores, el Dr. Manuel Morales y la Dra. Natalia Pérez, ya que nos han guiado a lo largo de todo el trabajo y sin ellos no habría sido posible realizarlo”.

10. TABLAS E IMÁGENES.

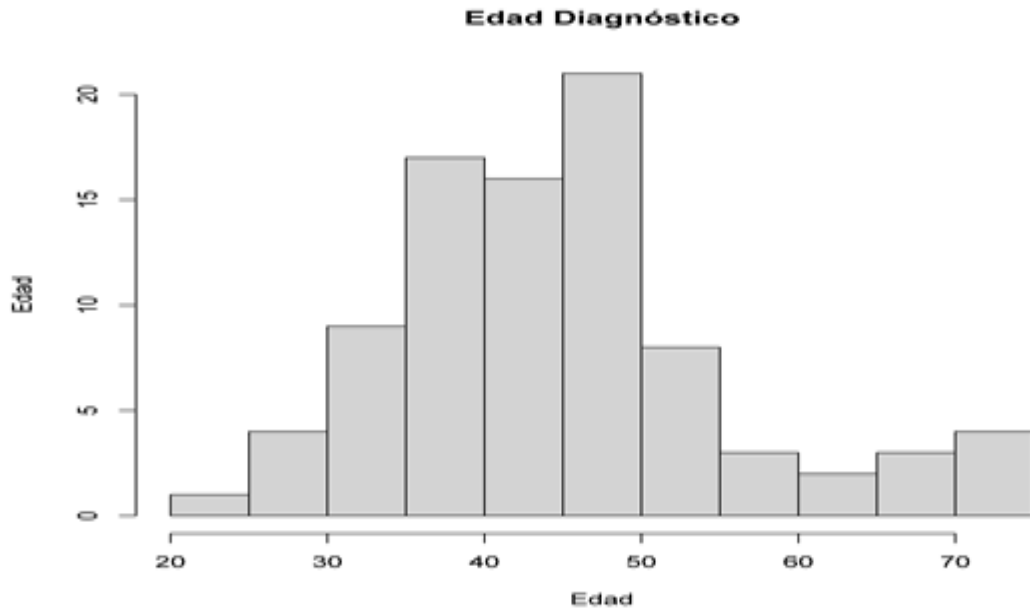


Figura 2: Diagrama de barras que representa la edad de las pacientes de nuestro estudio en el momento del diagnóstico, presentando una mediana de edad al diagnóstico de 45 años.

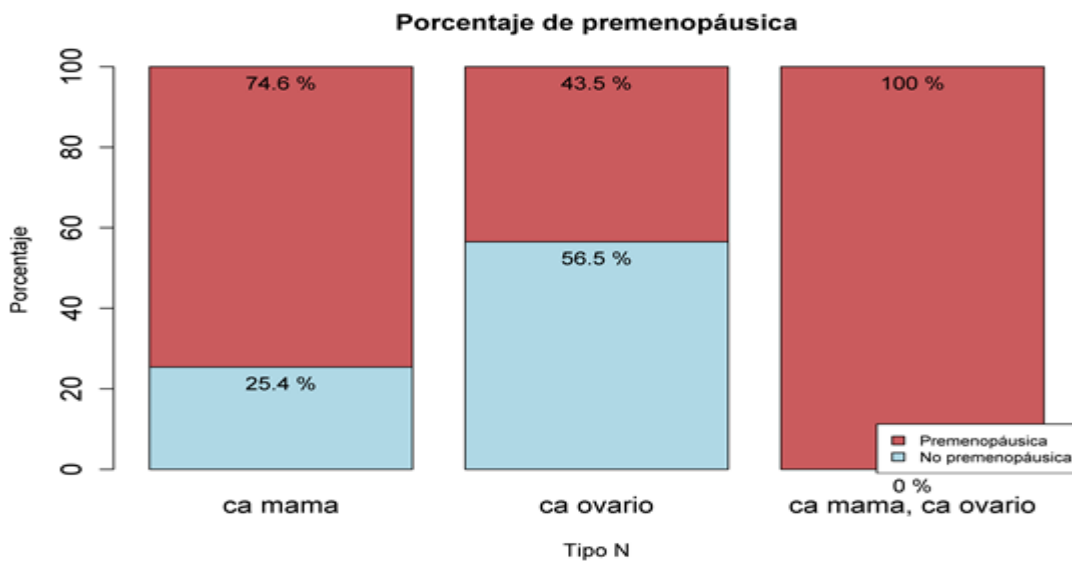


Figura 3: Diagrama de barras, se muestra el porcentaje de las pacientes que, en el momento del diagnóstico, eran premenopáusicas y las que no, según el tipo de cáncer que padecían. De las pacientes de nuestro estudio que padecían cáncer de mama, el 74,6% eran premenopáusicas, de las que tenían cáncer de ovario, el 43,5 %, mientras que todas las que padecían cáncer de mama y ovario simultáneo eran premenopáusicas.

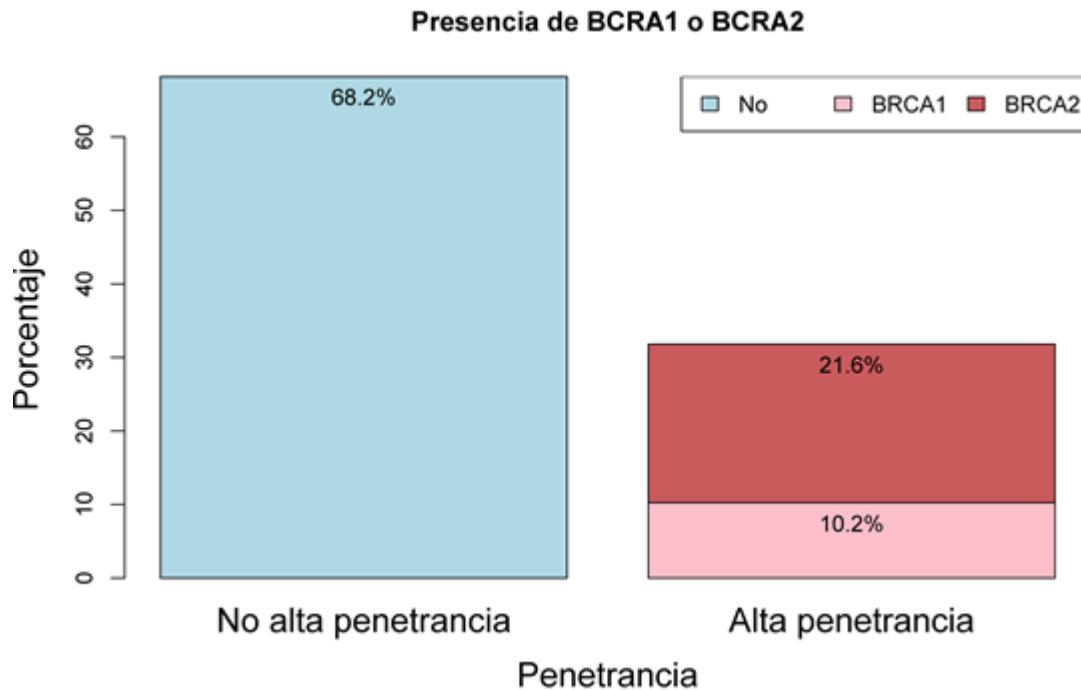


Figura 4: Diagrama de barras, describe el porcentaje de genes que encontramos de alta y moderada-leve penetrancia, diferenciando los porcentajes que encontramos en los genes de alta penetrancia: BRCA 2 (21,6%) y BRCA 1 (10,2%).

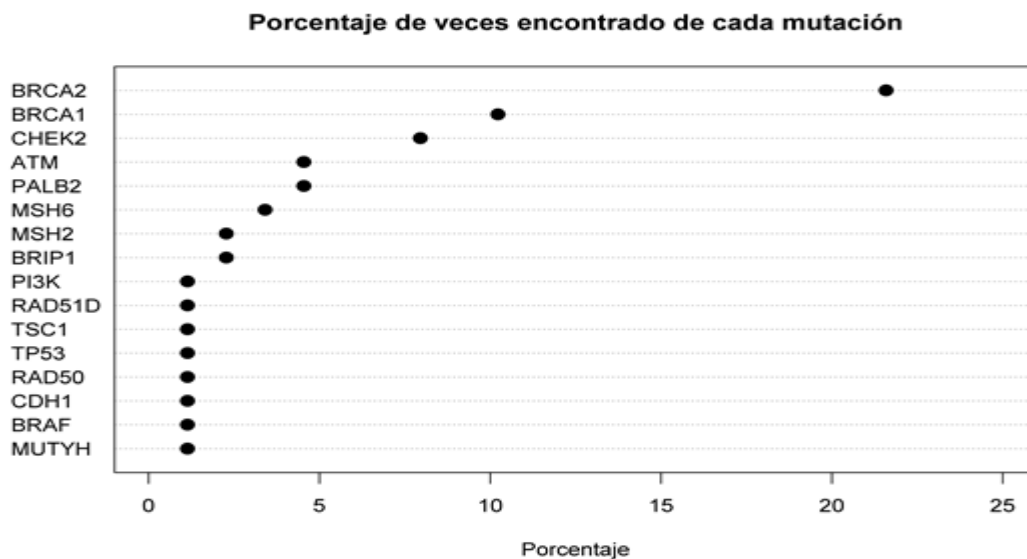


Figura 5: Gráfica de puntos, que relaciona el porcentaje de veces encontrado en cada mutación según el panel de genes estudiados. BRCA 2 (21,6%), BRCA 1 (10,2%), CHEK2 (7,8%), PALB2 (4,5%), ATM (4,5%), BRIP1 (2,3%), MSH2 (2,3%), MSH6 (3,4%), TP53 (1,1%), RAD51D (1,1%), RAD50 (1,1%), MUTYH (1,1 %), BRAF (1,1%), CDH1 (1,1%), PI3K (1,1%) y TSC1 (1,1%).

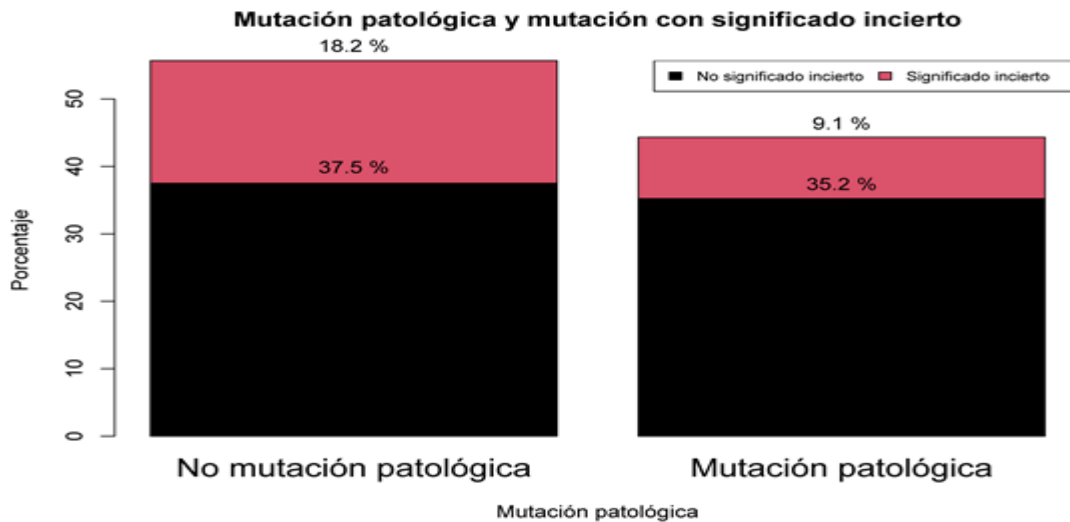


Figura 6: Diagrama de barras, se expone el porcentaje de pacientes con significado incierto y sin significado incierto en relación con si presentan mutación patológica o no. El 9,1% de las pacientes que presentan mutación patológica tienen un significado incierto y, también, el 18,2% de las pacientes que no presentan mutaciones patológicas.

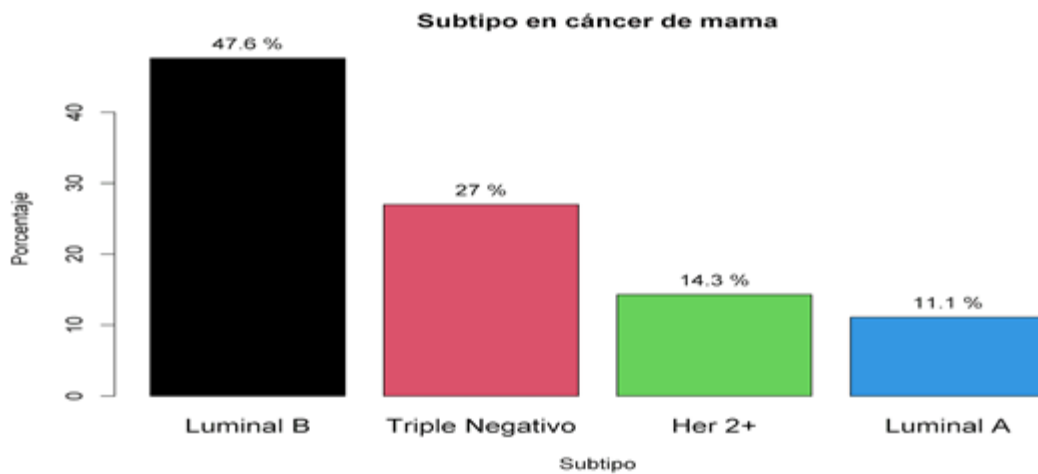


Figura 7: Diagrama de barras, se describen los porcentajes de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama y con criterios de estudio genético, según el subtipo histológico. El subtipo con más incidencia fue el Luminal B (47,6%), el segundo fue el triple negativo (27%), el tercero con más incidencia fue con sobreexpresión de HER 2 (14,3%) y el de menor incidencia con criterios de estudio fue el subtipo Luminal A (11,1%)

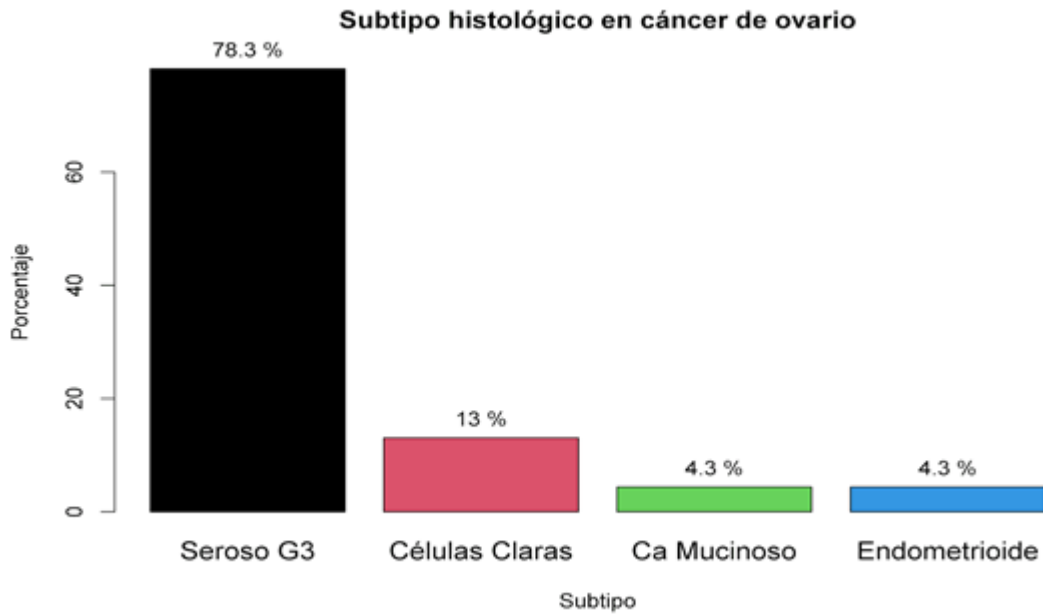


Figura 8: Diagrama de barras según subtipos histológicos de carcinoma de ovario. El porcentaje de carcinomas serosos G3 fue del 78,3%, carcinoma de células claras 13%, carcinoma mucinoso 4,3% y carcinoma endometrioide 4,3%.

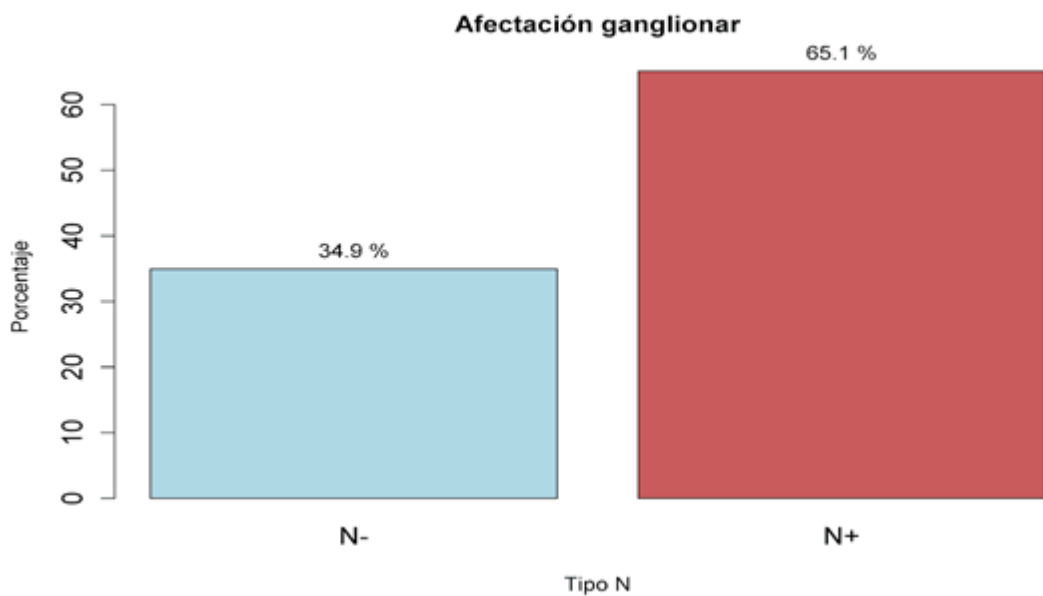


Figura 9: Diagrama de barras según la afectación ganglionar que tuvieron las pacientes de nuestro estudio en el momento del diagnóstico. La mayoría (65,1%) presentaban afectación ganglionar, mientras que el 34,9% no la presentaban.

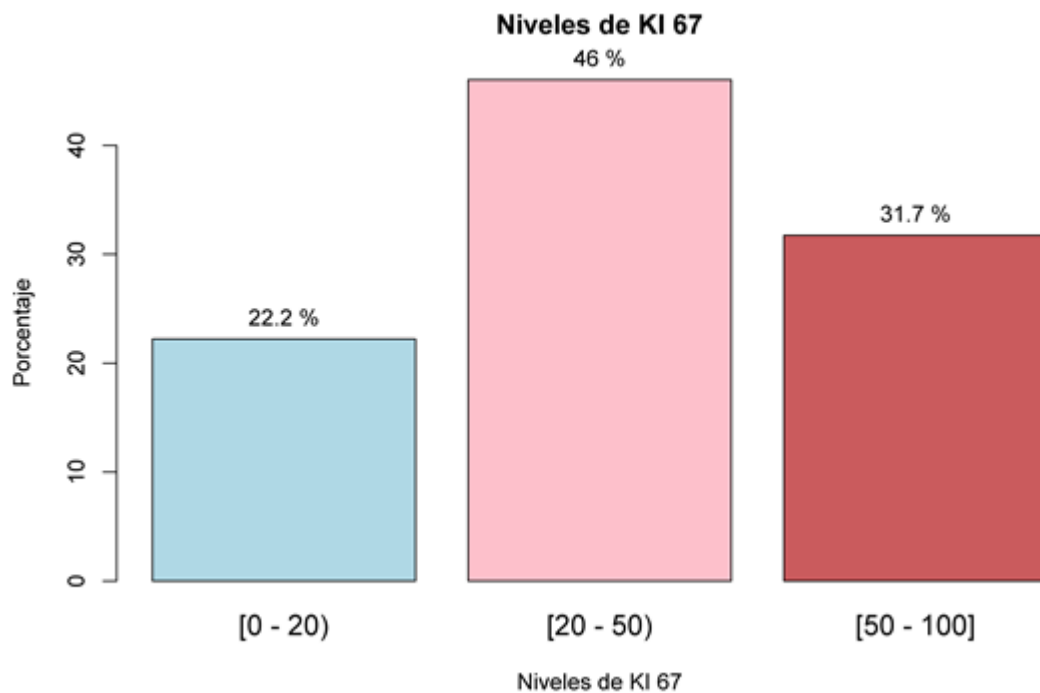


Figura 10: Diagrama de barras en el que se representa los niveles del Ki 67 de las pacientes con cáncer de mama. Pacientes con un Ki 67 < 20% (22,2%), con un Ki 67 entre 20%-50% (46%) y con un Ki 67 > 50% (31,7%).

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 4 de marzo de 2011;144(5):646-74.
2. De la Hoya Mantecon Miguel, Caldés Llopis Trinidad. Módulo I: Bases del Cáncer Hereditario. In: *Cáncer hereditario*. 3ª Ed. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2019; 13-14.
3. Valtueña J, Alonso J, Cívico J. Bloque genética in: *Manual AMIR miscelánea*. 14ª ed. 2020; 55.
4. Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, et al. *An Introduction to Genetic Analysis*. 7th edition. New York: W. H. Freeman; 2000. Penetrance and expressivity.
5. Díez Orland. Módulo III: Síndrome de predisposición hereditaria al cáncer. In: *Cáncer hereditario*. 3ª Ed. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2019; 136.
6. Ramón y Cajal Teresa, Llord Gemma. Módulo III: Bases del Cáncer Hereditario. In: *Cáncer hereditario*. 3ª Ed. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2019; 158.
7. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1117–30.
8. Pajares, B., Porta, J., Porta, J.M. *et al*. Hereditary breast and ovarian cancer in Andalusian families: a genetic population study. *BMC Cancer* 18, 647 (2018).
9. Perez N. Inhibidores PARP en cáncer de Ovario. Servicio de oncología médica CHUNSC. 2020.
10. Ramón y Cajal Teresa, Llord Gemma. Módulo III: Bases del Cáncer Hereditario. In: *Cáncer hereditario*. 3ª Ed. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2019; 166-167.
11. A Redondo et al, SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020) *Clinical and Translational Oncology*. 2021;23:961-968
12. Rubio S, Pacheco-Orozco RA, Gómez AM, Perdomo S, García-Robles R. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Univ Médica [Internet]*. 2020 ;61(2).

13. Miramar MD, Calvo MT, Rodríguez A, Antón A, Lorente F, Barrio E, et al. Análisis genético de BRCA1 y BRCA2 en familias de cáncer de mama / ovario de Aragón (España): dos mutaciones truncadas novedosas y una gran deleción genómica en BRCA1. *Tratamiento para el cáncer de mama*. 2008; 112: 353–8.
14. Esteban Cardeñosa E, Bolufer Gilabert P, Palanca Suela S, Barragán González E, Oltra Soler S, Chirivella González I, et al. Mutaciones BRCA1 y BRCA2 en familias estudiadas en el programa de asesoramiento genético en cáncer de la Comunidad Valenciana (España). *Medicina. Clin. (Barc)*. 2008; 130: 121–6.
15. Infante M, Durán M, Esteban-Cardena E, Miner C, Velasco E. Alta proporción de mutaciones novedosas de BRCA1 y BRCA2 en pacientes con cáncer de mama / ovario de Castilla y León (Centro de España). *J Hum Genet*. 2006; 51: 611–7.
16. Díez O, Gutiérrez-Enríquez S, Balmaña J. Heterogeneous prevalence of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Spain according to the geographical area: implications for genetic testing. *Familial Cancer*. 2010;9:187–91
17. Beristain E, Martínez-Bouzas C, Guerra I, Viguera N, Moreno J, Ibañez E, et al. Diferencias en la frecuencia y distribución de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 en casos de cáncer de mama / ovario del País Vasco con respecto a la población española: implicaciones para el consejo genético. *Tratamiento para el cáncer de mama*. 2007; 106: 255–62.
18. Blay P, Santamaría I, Pitiot AS, Luque M, Alvarado MG, Lastra A, et al. Análisis mutacional de BRCA1 y BRCA2 en familias con cáncer de mama y ovario hereditario de Asturias (norte de España). *BMC Cancer*. 2013; 13: 243.
19. Tung N et al. 2016. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 34, 1460-8.
20. Schroeder C et al. 2015. HBOC multi-gene panel testing: comparison of two sequencing centers. *Breast Cancer Res Treat*, 152, 129-136.
21. Osorio A, Rodríguez-López R, Díez O, de la Hoya M, Ignacio Martínez J, Vega A, et al. The breast cancer low-penetrance allele 1100delC in the CHEK2 gene is not present in Spanish familial breast cancer population: Breast Cancer Allele in CHEK2 Gene. *Int J Cancer*. 2004;108(1):54–6.
22. McInerney, N.M., Miller, N., Rowan, A. *et al.* Evaluation of variants in the CHEK2, BRIP1 and PALB2 genes in an Irish breast cancer cohort. *Breast Cancer Res Treat* 121, 203–210 (2010).

23. Jeffrey N Weitzel et al, Pathogenic and likely pathogenic variants in PALB2, CHEK2, and other known breast cancer susceptibility genes among 1054 BRCA-negative Hispanics with breast cancer, 2019;125(16):2829-2836.
24. Martínez Gómez E, Arnanz Velasco F, Cano Cuetos A, Garrido González N, Zapico Goñi Á, Lluca Abella A. Perfil de pacientes con mutación BRCA y cáncer de mama. Revista senología y patología mamaria. 2017;30(4):155–161.
25. Schmitt FC, Reis Filho JS, Milanezi F, Soares R, Duarte F, Seixas C, et al. Patología del cáncer de mama hereditario. Rev senol patol mamar. 2001;14(1):29–35.
26. Manzanares Campillo M del C, Muñoz Atienza V, Sánchez Tapia EM, Martín Fernández J. Portadoras de mutaciones en BRCA1 y 2 en familias de alto riesgo del área de Ciudad Real (España): prevalencia mutacional y características.