

# Tests genéticos BRCA1/2 y otros genes de predisposición al cáncer de mama: análisis retrospectivo de 106 pacientes

Ana Nicastro,\*

M. Victoria Colica,\*

Sabrina Barchuk,\*

Astrid L. Margossian\*

## RESUMEN

### Introducción

Si bien el cáncer de mama hereditario representa entre el 5-10% del total de los cánceres de mama, es importante la detección de pacientes portadoras de mutaciones patogénicas en genes BRCA1/2 y otros genes relacionados con el cáncer de mama ya que esta información permitirá tomar conductas adecuadas de prevención y/o tratamiento tanto en la paciente portadora como en sus familiares.

### Objetivo

Llevar a cabo un análisis retrospectivo de 106 pacientes que realizaron estudios genéticos para genes BRCA1/2 y otros genes relacionados con el cáncer de mama.

### Resultados

Del total de 106 pacientes, encontramos: 17 (16,03%) con mutación patogénica; 38 (35,85%) con vus (Variantes de significado incierto) informadas en el reporte original; y 51 (48,11%) con estudios negativos.

De los 38 informes con vus, 7 (6,6%) fueron reclasificadas como vus verdaderas a junio de 2018.

De las 17 mutaciones patogénicas encontradas, 16 correspondieron a mutaciones en los genes BRCA1/2 (15,09%) y 1 a mutación en el CHEK2 (3,77%).

\* Breast Center, Buenos Aires. Argentina.

Correo electrónico de contacto:  
anicaastro@hotmail.com

## Conclusiones

Los estudios genéticos de predisposición en cáncer de mama son, en la actualidad, una herramienta fundamental para la atención multidisciplinaria de la paciente de alto riesgo en un consultorio de patología mamaria.

Es un deber del mastólogo pensar en la indicación de un estudio genético de predisposición al cáncer de mama y derivar al genetista para identificar correctamente al paciente que se va a beneficiar de esta información.

## Palabras clave

Cáncer de mama hereditario. BRCA1/2. CHEK2.

## SUMMARY

### Introduction

Although hereditary breast cancer represents 5-10% of all breast cancers, it is important to detect patients carrying pathogenic mutations in BRCA1/2 genes and other genes related to breast cancer as this information will allow take appropriate prevention and / or treatment behaviors in both the patient carrier and their family members.

### Objective

To make a retrospective analysis of 106 patients who carried out genetic studies for BRCA1/2 genes and other genes related to breast cancer.

### Results

From 106 patients we found 17 (16.03%) with pathogenic mutations, 38 (35.85%) with VUS (variant of unknown significance) in the original report, and 51 (48.11%) negatives.

From 35 VUS, we reclassified as true VUS only 7 (6,6%) in June 2018.

From 17 pathogenic mutations in 106 patients studied (16.03%), we found 16 in the BRCA1/2 genes (15.09%) and 1 mutation in CHEK2 (3.77%).

### Conclusions

Genetic predisposition tests in breast cancer are a fundamental tool for multidisciplinary care of the high-risk patient in a breast center query.

The mastologist has to think in the first place about the indication of a genetic testing of breast cancer predisposition, and refer to the geneticist for a prompt consultation for patients benefit.

### Key words

Hereditary breast cancer. BRCA1/2. CHEK2.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es la primera causa de muerte por tumores en mujeres en Argentina y en el mundo occidental.<sup>1</sup> Es considerado una entidad multifactorial donde herencia, ambiente y hábitos de vida interactúan sobre individuos con grados variables de susceptibilidad.

Este fenómeno se traduce epidemiológica y clínicamente en la presencia de diferentes estratos de riesgo en una misma población, que fueron clasificados históricamente en tres grandes grupos: CM esporádicos, sin antecedentes en la familia (70-75%); CM familiares, con algunos antecedentes familiares de cáncer (25-30%); y CM hereditarios (5-10%) por mutaciones heredadas de los progenitores.

En la bibliografía se describen mutaciones de los genes BRCA1/2 en un 15 a 20% de las mujeres con historia familiar de cáncer de mama y en un 60 a un 80% entre las mujeres con historia familiar de cáncer de mama y ovario.<sup>2, 3</sup>

Las mutaciones germinales en uno de los genes susceptibles al cáncer de mama, como los genes BRCA1/2 de alta penetrancia, son los factores de riesgo más conocidos del síndrome cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC).<sup>4</sup>

Los individuos con mutaciones BRCA1/2 tienen riesgo de desarrollar cáncer de mama en un 50-80% y cáncer de ovario en un 30-50% a lo largo de su vida. BRCA1/2 también están relacionados con predisposición de cáncer de páncreas, próstata y melanoma.<sup>5</sup>

En una parte de los casos de CM familiares, no se detectan mutaciones en los genes BRCA1/2, lo que ha llevado a la búsqueda de otros genes que estén asociados a la enfermedad como son: TP53, PTEN, CDH1, ATM, BRIP1, PALB2 y CHEK2.<sup>6, 12, 15</sup>

El advenimiento y acceso a laboratorios con nuevas tecnologías de diagnóstico genético tales como las plataformas de secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing*, NGS) y la aplicación de paneles multigénicos asociados a síndromes de cáncer hereditario permiten analizar simultá-

neamente pacientes con varios síndromes hereditarios diferentes e incluir el estudio de otros genes de moderada penetrancia en el riesgo del CM, pudiendo identificar la causa genética de un 8 a un 10% más de familias.<sup>7-8</sup> Esto posibilitó un exhaustivo análisis de las mutaciones conocidas y aparición de variantes de significado incierto llamadas VUS, por sus siglas en inglés (Variants of Unknown Significance). Estas se clasifican de acuerdo con el consenso conjunto del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica y la Asociación para Patología Molecular (ACMG).<sup>9</sup>

La recomendación de un estudio genético debe realizarse cuando hay historia personal o familiar de susceptibilidad al CM. El test puede ser interpretado adecuadamente y los resultados van a influir en el diagnóstico o en el tratamiento médico o quirúrgico del paciente o de sus familiares a riesgo.<sup>10</sup>

En estos momentos y más que nunca, el asesoramiento genético pre y post estudio es imprescindible, entendiéndolo como un proceso de información que nace de la necesidad de ayudar a los individuos y sus familias a comprender y adaptarse a las implicaciones de los resultados genéticos, que pueden determinar un diagnóstico de un síndrome o una predisposición a desarrollar un cáncer a lo largo de su vida, así como la probabilidad de transmisión del riesgo a la descendencia y la posibilidad de medidas preventivas y diagnóstico precoz.<sup>11</sup>

## OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es analizar los resultados de los estudios genéticos de BRCA1/2 y otros genes relacionados con la predisposición de cáncer de mama de un centro mamario de la Ciudad de Buenos Aires en 106 mujeres con historia familiar o personal de cáncer de mama y ovario.

Se analizan los criterios de selección, la interpretación de las mutaciones y variantes de los genes, toma de decisiones y cambios de conductas de prevención, desarrollo de cáncer de mama propio, análisis de los tipos de cáncer de mama desarrollado en estas paciente y seguimiento de las mismas.

## MATERIAL Y MÉTODO

Este es un estudio descriptivo, de corte transversal.

Sobre un total de 3.684 pacientes atendidas entre abril de 2009 y junio de 2018 en un consultorio privado dedicado a Patología Mamaria de la Ciudad de Buenos Aires (Breast Center), se solicitaron estudios de los genes BRCA1/2 y otros genes relacionados con la predisposición de CM a 133 pacientes. De ese total, solo 106 pacientes realizaron el estudio cuyos resultados se pudieron analizar.

### Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con antecedentes personales y/o familiares de cáncer de mama/ovario con sospecha de síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario (HBOC) y con un estudio genético realizado, ya fuera:

- Panel Ashkenazi
- Mutación puntual conocida en genes BRCA1/2
- Secuenciación completa BRCA1/2 con o sin estudio de grandes rearrreglos (GR)
- Panel de genes relacionados con cáncer de mama (que incluyen BRCA1/2).

Los estudios de BRCA1/2 se realizaron en diferentes instituciones según su cobertura de salud. Dichas instituciones fueron: CEMIC, Domecq y Lafage, Biomakers, Argenomics, Myriad, Fleming. Cada uno de estos laboratorios describe las técnicas y procedimientos en el informe (véase Apéndice. Material suplementario).

Se evaluó: la edad, la raza, la etnia, los antecedentes personales y familiares de cáncer de mama, el estatus hormonal, el asesoramiento genético, el análisis de las mutaciones patogénicas, VUS (Variantes de Significado Incierto) y hallazgo de variantes benignas, conductas en las pacientes mutadas y con VUS, y el desarrollo de cáncer propio antes o después de realizado el test genético.

Los resultados de los test se informan según la clasificación de variantes genéticas de ACMG:

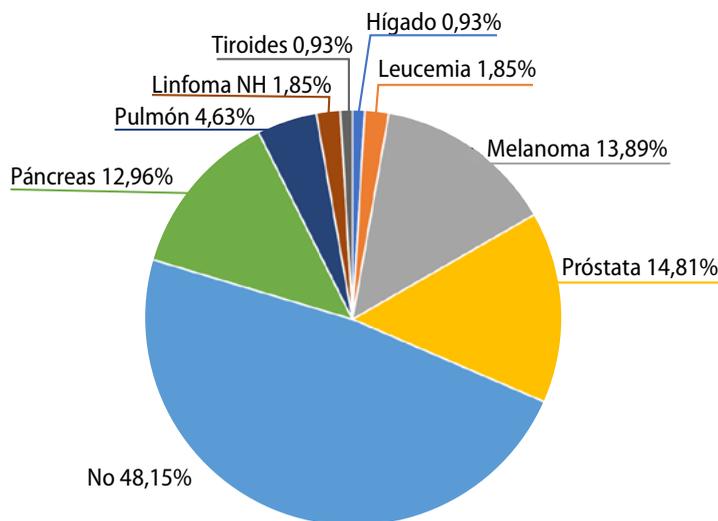
1. Clase 1. No Patogénica
2. Clase 2. Probablemente No Patogénica
3. Clase 3. Variante de Significado Desconocido
4. Clase 4. Probablemente Patogénica
5. Clase 5. Patogénica.

El análisis estadístico se efectuó en la serie general de las 106 pacientes que realizaron estudios genéticos, sobre los resultados de los tests, descripción de mutaciones y VUS encontradas, en el subgrupo de pacientes mutadas y en el subgrupo de las pacientes con cáncer de mama personal.

El análisis de las mutaciones genéticas y el análisis de variantes y VUS fueron reclasificadas por la genetista en junio de 2018 de acuerdo con la información a la fecha de las bases de datos ClinVar, LOVD y BIC.<sup>24, 25, 26</sup>

**Tabla I. Características de las pacientes (n=106)**

Características	Casos	%
<b>Edad al informe</b>		
Hasta 45 años	49	46,23
Mayor de 45 años	57	53,77
<b>Status hormonal</b>		
Embarazada	2	1,89
Premenopáusica	60	56,60
Posmenopáusica	44	41,51
<b>Etnia Ashkenazi</b>		
Sí	16	15,09
No	90	84,91
<b>Antecedente CM Personal</b>		
No	38	35,85
Sí	68	64,15
Unilateral	365	92,65
Bilateral		7,35
<b>Antecedente CM Familiar</b>		
0	19	17,92
1	24	22,64
2	40	37,74
3	15	14,15
4	8	7,55
<b>Otros cánceres propios</b>		
Ovario	4	3,77
Tiroides	3	2,83
Melanoma	1	0,94
No	98	92,45

**Figura 1. Otros cánceres familiares**

## RESULTADOS

Desde abril de 2009 a junio de 2018 en una población de 3.684 pacientes que fueron atendidas en el Breast Center de Buenos Aires, se solicitaron estudios genéticos para genes BRCA1/2 y otros genes a 133 pacientes con sospecha de HBOC. De ellas, 106 (79,69%) pudieron acceder al mismo.

### Características de las pacientes

Las características de las 106 pacientes estudiadas se resumen en la Tabla I.

La media de edad al momento de realizar el estudio genético fue de 47 años, rango de 25 a 78 años.

Con respecto al estatus hormonal, 60 pacientes fueron premenopáusicas (56,60%), 44 postmenopáusicas (41,51%) y 2 embarazadas (1,89%) al momento de realizarse el estudio genético.

Todas las pacientes eran de nacionalidad argentina y raza blanca. Del total, 16 pertenecían a la etnia judía ashkenazi (JA) (15,09%).

De las 106 pacientes 68 tuvieron cáncer de mama propio (64,15%), de las cuales 5 fueron bilaterales (7,35%). Además, 8 pacientes de las 106 (7,55%) tuvieron otros cánceres propios, como ovario, tiroides y melanoma. Sesenta y tres pacientes (59,43%) tuvieron dos o más familiares de primer grado con cáncer de mama. Además, entre los cánceres familiares encontrados se vio que había 13% de cáncer de páncreas, 14% con melanoma y casi 15% con cáncer de próstata. (Figura 1)

### Tipos de estudios genéticos

Todas las pacientes realizaron estudio de los genes BRCA1/2. 83 de ellas (78,3%) fueron testeadas solo para genes BRCA1/2 y 23 pacientes (21,7%) para otros genes además de BRCA1/2, ya sea mutación puntual de CHEK2 o paneles de genes comerciales.

**Tabla II. Tipos de estudios genéticos realizados (n=106)**

Genes Estudiados	Casos	
BRCA 1/2	83	78,30
BRCA 1/2 más otros genes	23	21,70
Tipo de Estudio		
Sec. Completa	50	47,17
Sec. Completa + Grandes rearrreglos	18	16,98
Sec. Completa + Grandes rearrreglos + CHEK 2	15	14,15
Panel Ashkenazi	9	8,49
Sec. Completa + CHEK 2 + Panel de Genes	5	4,72
Mutación Puntual	3	2,83
Sec. Completa + Grandes rearrreglos+ CHEK 2 + Panel de Genes	2	1,89
Panel Ashkenazi + Sec. Completa	2	1,89
Panel Ashkenazi + Sec. Completa + Grandes rearrreglos	1	0,94
Panel Ashkenazi + Sec. Completa + Grandes rearrreglos + CHEK 2	1	0,94

**Tabla III. Resultados de estudios (n=106)**

	Casos	%
Generales		
Estudios con mutaciones	17	16,04
Estudios con VUS	38	35,85
Estudios negativos	51	48,11
BRCA		
BRCA 1 Positivo	12	11,32
BRCA 2 Positivo	4	3,77
VUS BRCA	4	3,77
Negativo	86	81,13
Otros Genes (n=23)		
VUS RAD 51C	1	4,35
VUS RAD 51D	1	4,35
VUS PALB2	1	4,35
Mutación 1100delC CHEK2	1	4,35
Negativo	19	82,61

El 47,17% de las pacientes realizó secuenciación completa de BRCA1/2, el 31,1% secuenciación completa + GR, el 11,32% únicamente mutación puntual (ya sea del Panel Ashkenazi o mutación familiar conocida). (Tabla II)

El primer estudio se realizó en el año 2009. Los primeros 3 años (2009 a 2011) se realizaron solo 3 estudios genéticos, entre el año 2012 y 2015 42 estudios y de 2016 a junio 2018 61 estudios. (Figura 2)

### Resultados Generales

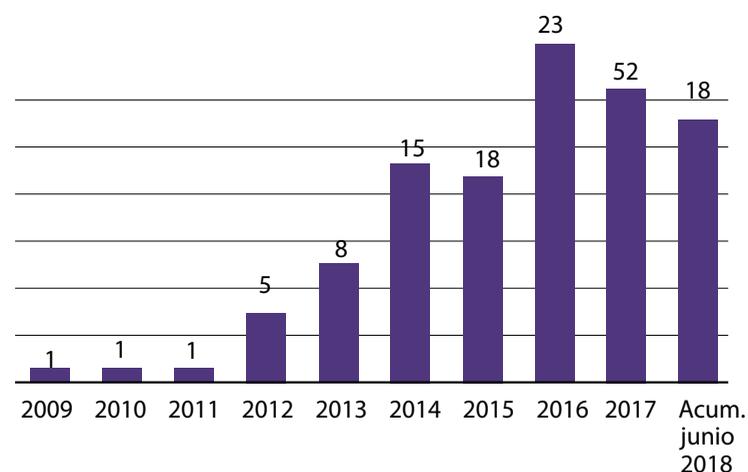
Del total de 106 pacientes que realizaron estudios, 17 (16,03%) arrojaron resultados positivos para mutación patogénica, 38 pacientes presentaron (35,85%) VUS informadas en el reporte original y 51 (48,11%) estudios informados negativos. Por último, hubo 7 (6,6%) VUS verdaderas reclasificadas a la actualidad (junio 2018).

### Resultados Genes BRCA1/2

Del total de 106 pacientes que realizaron estudios, 16 arrojaron resultados positivos para mutación patogénica en BRCA1/2 (15,09%), 86 estudios fueron negativos (81,13%) y 4 estudios correspondieron a resultado incierto (3,77%). (Tabla III)

De las 16 mutaciones encontradas, 12 fueron en el gen BRCA1 (75%) y 4 en BRCA2 (25%).

Todas las mutaciones positivas están clasificadas como patogénicas según ClinVar, BIC y LOVD por el tipo de variante y la consecuencia molecular que producen.

**Figura 2. Cantidad de estudios por año**

De las 16 mutaciones de BRCA1/2, 4 (25%) fueron las mutaciones del Panel Ashkenazi.

En BRCA1 hubo 3 mutaciones Ashkenazis: 1 paciente con la mutación c.5266dupC (p.Gln1756Profs) y 2 pacientes con la mutación c.68\_69delAG (p.Glu23Valfs).

En BRCA2 encontramos la mutación Ashkenazi c.5946delT (p.Ser1982Argfs). (Tabla IV)

Del total de mutaciones encontradas, hay 4 que son consideradas nuevas ya que han sido halladas por primera vez en nuestras pacientes en Argentina.

### Variantes de significado incierto (vus)

De 35 estudios BRCA1/2 con informes de resultados inciertos, solo 4 (11,4%) fueron reclasificados por nuestra genetista como verdaderos inciertos.

En 35 pacientes se encontraron 14 vus diferentes BRCA1/2: 3 pacientes solo en BRCA1, 10 pacientes solo en BRCA2; el resto tuvo vus en ambos genes.

De las 4 pacientes con verdaderas vus halladas en los estudios con resultado incierto, 2 fueron en BRCA1 y las otras 2 en BRCA2. De estas 4 vus, 1 fue clasificada como clase 4, probablemente patogénica y 3 clasificadas como clase 2, probablemente benignas. (Tablas V y VI)

**Tabla IV. Mutaciones BRCA1, BRCA2 y de otros genes**

ID	Gen	c.DNA	Proteína	Tipo de Variante	Consec. Molecular	Reportes en Arg.
1	BRCA1	c.1068delA	p.Asn363Ilefs	DELECIÓN	FRAMESHIFT	NO
2	BRCA1	c.115T>C	p.Cys39Arg	VNU	MISSENSE	NO
3	BRCA1	c.2626_2627DELAA	p.837STOP	DELECIÓN	FRAMESHIFT	Solano
4	BRCA1	c.2626_2627DELAA	p.837STOP	DELECIÓN	FRAMESHIFT	Solano
5	BRCA1	c.3228_3229delAG	P.Arg1067fs	DELECIÓN	FRAMESHIFT	1
6	BRCA1	c.3839_3843del CTCAGinsAGGC	P.Ser1280_Gin1281TerAlafs	DEL - INS	FRAMESHIFT	1
7	BRCA1		p.Glu1346Lysfs	DELECIÓN	FRAMESHIFT	NO
8	BRCA1	c.4117G>T	p.Glu1373Ter	VNU	NONSENSE	1
9	BRCA1	c.4117G>T	p.Glu1373Ter	VNU	NONSENSE	1
10	BRCA1	c.5266dupC	p.Gin1756Profs	DUPLICACIÓN	FRAMESHIFT	NO
11	BRCA1	c.66_67delAG	p.Glu23Valfs	DELECIÓN	FRAMESHIFT	
12	BRCA1	c.68_69delAG	p.Glu23Valfs	DELECIÓN	FRAMESHIFT	FRECUENTE
13	BRCA2	c.9381G>A	p.Trp3127Ter	VNU	NONSENSE	1
14	BRCA2	c.9381G>A	p.Trp3127Ter	VNU	NONSENSE	1
15	BRCA2	c.5946delT	p.Ser1982Argfs	DELECIÓN	FRAMESHIFT	FRECUENTE
16	BRCA2	c.5351dupA	p.Asn1784Lysfs	DUPLICACIÓN	FRAMESHIFT	FRECUENTE
17	CHEK2	1100delC		DELECIÓN	STOPCODON	

VNU: Variante de Nucleótido Único; DEL - INS: Delección - Inserción

Tabla V. VUS BRCA1

Reg. Génica	Cdna	Proteína	Clasificación	Reevaluación	Clase
EXÓN 14	c.7397 C>T		Incierta	Sin significancia clínica	1
INTRÓN 10	c.1909+22delT		Incierta	Sin significancia clínica	1
EXÓN 11	c.2883 C >A	Q961Q	Incierta	Sin significancia clínica	1
EXÓN 11	c.3396 A>G	K1132K	Incierta	Sin significancia clínica	1
EXÓN 11	c.3581 G>A		Incierta	Sin significancia clínica	1
EXÓN 11	c.6513 C>G	V2171V	Incierta	Sin significancia clínica	1
INTRÓN 8	c.681+56 C>T		Incierta	Sin significancia clínica	1
INTRÓN 11	c.6841 +80_6841+83 del ITTAA		Incierta	Sin significancia clínica	1
EXÓN 14	c.7397 C>T	A2466V	Incierta	Sin significancia clínica	1
INTRÓN 16	c.7806-14 T>C		Incierta	Sin significancia clínica	1
EXÓN 11	c.4520G>C	p.R1507T	Incierta	Probablemente Benigna	2
EXÓN 16	c.4776C>G	p.N1592K	Incierta	Probablemente Benigna	2

Tabla VI. VUS BRCA2

Reg. Génica	Cdna	Proteína	Clasificación	Reevaluación	Clase
EXÓN 14	c.7397 C>T		Incierta	Sin significancia clínica	1
INTRÓN 10	c.1909+22delT	IVS10+12 del T	Incierta	Sin significancia clínica	1
EXÓN 11	c.2883 C >A		Incierta	Sin significancia clínica	1
EXÓN 11	c.3316 A>G		Incierta	Probablemente Patogénica	4
EXÓN 11	c.3396 A>G		Incierta	Sin significancia clínica	1
EXÓN 11	c.3581 G>A		Incierta	Sin significancia clínica	1
INTRÓN 8	c.681+56 C>T		Incierta	Sin significancia clínica	1
INTRÓN 11	c.6841 +80_6841 +83 del ITTAA		Incierta	Sin significancia clínica	1
EXÓN 14	c.7397 C>T		Incierta	Sin significancia clínica	1
INTRÓN 16	c.7806-14 T>C		Incierta	Sin significancia clínica	1
INTRÓN 24	c.9257-16 T>C		Incierta	Probablemente Benigna	2
INTRÓN 10		IVS 10+12 del T	Incierta	Sin significancia clínica	1
EXÓN 11		nt 6741 C>G		Sin significancia clínica	1
INTRÓN 11		IVS11+80 del TTAA		Sin significancia clínica	1

## Otros genes

En 1 paciente se encontró mutación patogénica 1100delC en el gen CHEK2; 1 paciente presentó variantes de significado incierto en el gen RAD51C, 1 en RAD51D; y 1 paciente tuvo VUS en PALB2.

Las variantes encontradas para RAD51C fueron c.495G>C (p.Met165Ile) y para RAD51D c.137C>G (p.Ser46Cys).

Para PALB2 se encontró la VUS c.2834+At>C.

## Pacientes con mutación patogénica

Las edades en que fueron testeadas para BRCA1/2 fueron las siguientes: 13 pacientes menores de 45 años (76,47%) y 4 (23,53%) mayores de 45 años.

Sobre un total de 17 pacientes con mutación patogénica (PMP), 12 fueron en BRCA1 (70,58%), 4 en BRCA2 (23,52%) y una en CHEK2 (5,88%).

Había 4 pacientes de etnia ashkenazi entre las 17 PMP (23,53%).

Del total de 17 PMP, 10 (58,82%) tenían más de 2 familiares en primer grado con cáncer de mama.

De las 17 PMP, 3 tenían mutaciones familiares conocidas (puntual), 4 mutaciones en Panel Ashkenazi, 1 mutación en CHEK 2, y 9 fueron mutaciones halladas por secuenciación completa de los genes.

**Tabla VII. Pacientes con mutación patogénica (n=17)**

	Casos	%
<b>Edad al informe</b>		
Hasta 45 años	13	76,47
Mayor de 45 años	4	23,53
<b>Etnia Ashkenazi</b>		
SÍ	4	23,53
NO	13	76,47
<b>Antecedente CM Personal</b>		
NO	4	23,53
SÍ	13	76,47
Unilateral	12	70,59
Bilateral	1	5,88
<b>Edad al CM Personal</b>		
NO	4	23,53
SÍ	13	76,47
Hasta 35 años	5	38,46
Más de 35 y hasta 40 años	3	23,08
Más de 40 y hasta 45 años	2	15,38
Mayor de 45 años	3	23,08
<b>Tipo Histológico</b>		
NO	4	23,53
SÍ	13	76,47
CDIS	2	15,38
Ductal invasor	9	69,23
Lobulillar invasor	1	7,69
Tubular invasor	1	7,69
<b>Subtipo Molecular</b>		
NO	4	23,53
SÍ	13	76,47
Luminal A	6	46,15
Luminal B	1	7,69
Triple Negativo	6	46,15
<b>Antecedente dos o más CM Familiar</b>		
NO	7	41,18
SÍ	10	58,82
<b>Tipo de Estudio realizado</b>		
Mutación Puntual	8	47,06
Secuenciación Completa	9	52,94
<b>Gen Mutado</b>		
BRCA	12	70,59
BRCA 2	4	23,53
CHEK 2	1	5,88
<b>Conducta</b>		
Mastec. Bilateral	3	17,65
Mastec. Bilateral + Ooforectomía bilateral	5	29,41
Seg. Imág. Intensivo	3	17,65
Cirugía s/ tipo de cáncer	4	23,53
Fallecida	2	11,76

De la serie de 17 PMP, 13 tuvieron CM personal (76,47%). La edad promedio al diagnóstico del CM fue de 40 años.

Con respecto al tipo histológico del CM, vimos que había 2 CDIS (15,38%), 9 carcinomas ductales invasores (69,23%), 1 carcinoma lobulillar invasor (7,69%) y 1 tubular invasor (7,69%).

Al observar el subtipo molecular de estos 13 CM, vimos que 6 eran Luminal A (46,15%), solo 1 Luminal B (7,69%) y 6 Triple Negativos (46,15%).

Todos los tumores Triple Negativos se desarrollaron en pacientes con mutaciones BRCA1.

De las 12 pacientes BRCA1 mutadas que desarrollaron cáncer de mama, la mitad (6) fueron Triple Negativos.

Realizamos 8 mastectomías bilaterales de 17 PMP (47%):

- una de ellas fue bilateral de reducción de riesgo;
- 6 fueron mastectomías contralaterales de reducción de riesgo ya que tenían historia personal de CM;
- y una de ellas fue CM bilateral.

Hubo 5 pacientes que realizaron mastectomía bilateral y ooforectomía bilateral (29,41%).

Hay 3 pacientes que continúan en seguimiento imagenológico intensivo. En este punto es importante hacer la siguiente observación: en principio, fueron 4 pacientes en seguimiento imagenológico intensivo, de las cuales una desarrolló CM unilateral (diagnosticado por RMN) a los 4 años de haber sido hallada la mutación.

En la serie de 17 PMP, hay 2 pacientes fallecidas (11,76%), una por CM Triple Negativo a los 27 años y otra por cáncer de ovario a los 60 años.

### Pacientes con vus

Actualmente hay en nuestra serie 7 pacientes con vus, 4 de ellas en BRCA1/2, 1 en RAD51C, 1 RAD51D y una en PALB2.

De estas 7 pacientes, 4 tuvieron CM personal (57,14%).

Una de las pacientes con vus en BRCA2 está clasificada como clase 4 (probablemente patogénica), por lo cual actualmente se encuentra con seguimiento imagenológico intensivo ya que no tuvo CM personal.

Todas las pacientes con vus son citadas anualmente a consulta genética para reclasificación de las mismas.

### Pacientes con CM propio

De las 106 pacientes estudiadas, 70 tuvieron CM antes o después de realizado el estudio.

La edad promedio al momento del diagnóstico del cáncer de mama fue de 43 años; de las 70 pacientes con cáncer de mama, 41 tenían hasta 45 años (58,57%) y 29 eran mayores de 45 años (41,43%).

Solo dos de las 70 tuvieron el cáncer de mama después de realizado el estudio genético. Una de ellas, mutada CHEK2, desarrolló un carcinoma tubular invasor hallazgo de la RMN realizada por seguimiento imagenológico intensivo a los 40 años.

Se observaron los siguientes subtipos moleculares:

- 29 Luminal A (43,94%)
- 10 Luminal B (15,15%)
- 16 Triple Negativo (24,24%)
- 11 HER+++ (16,67%).

En la serie se encontraron 4 CLIS.

El resultado del estudio genético en las pacientes con CM personal fue el siguiente:

**Tabla VIII. Cáncer de mama (CM) personal (n=70)**

	Casos	%
<b>Edad al Informe</b>		
Hasta 45 años	41	58,57
Mayor de 45 años	29	41,43
<b>Subtipo molecular (n=66)*</b>		
Luminal A	29	43,94
Luminal B	10	15,15
Triple Negativo	16	24,24
HER+++	11	16,67
<b>Resultado Est. Genético</b>		
Positivo	13	18,57
Negativo	56	80,00
Incierto	1	1,43

\* n=66 Hay cuatro CLIS en la serie

• Para genes BRCA 1/2, hubo 13 estudios positivos para mutación patogénica (18,57%), 56 negativos (80%) y una VUS (1,43%).

• De las pacientes con CM que realizaron además estudio de otros genes, hubo 1 mutación patogénica en el gen CHEK2 y 2 VUS en el gen RAD51C y RAD51D. (Tabla VIII)

### DISCUSIÓN

La identificación de un portador de una variante patogénica en BRCA1 o BRCA2 y otros genes relacionados con el CM puede tener un impacto significativo en su tratamiento médico así como en el de los familiares en riesgo, ya que existen varias estrategias para reducir el riesgo de cáncer. Además, los verdaderos resultados negativos de las pruebas para los familiares de un portador conocido proporcionan seguridad y permiten la aplicación de pautas de detección de la población general, evitando así pruebas de detección innecesarias y costosas y reduciendo la ansiedad relacionada con el riesgo de cáncer.<sup>13, 14</sup>

En este trabajo se analizaron los estudios genéticos de predisposición al cáncer de mama (BRCA1/2 y otros genes relacionados) que se indicaron en un centro mamario entre 2009 a junio de 2018.

De las 106 pacientes que realizaron el estudio, 68 (64,15%) habían padecido CM previo a la indicación del estudio acorde a la recomendación de las guías de la NCCN de testear al individuo afectado.<sup>16,17</sup> Sin embargo, 38 pacientes realizaron el test genético por poseer antecedentes familiares de CM sugestivos de HBOC y porque el/los familiares afectados no pudieron testarse ya sea por haber fallecido o por no tener acceso al mismo.

En nuestra serie, en 5 (7,35%) de las pacientes con CM personal el cáncer fue bilateral. Los estudios de Lynch y col.<sup>18</sup> reportan una mayor frecuencia de cáncer de mama bilateral en pacientes con HBOC comparada con un 1 a 2,6% de CM bilateral en la mayoría de las series generales.<sup>48</sup>

Hay muchos estudios que coinciden en dar un valor de riesgo a la historia familiar. Al respecto, un metaanálisis de Pharoah y col. encontró que un familiar en primer grado con cáncer de mama confiere un riesgo relativo de 2,1 y que el riesgo varía con la edad de inicio del familiar afectado: a menor edad, mayor riesgo.<sup>19</sup>

En general, se considera que el riesgo de herencia es mayor según el número de familiares afectados y la cercanía del parentesco.<sup>20</sup> En nuestra serie, 63 pacientes (59,43%) tenían al menos 2 familiares en primer grado con cáncer de mama.

En este trabajo se incluyeron 16 pacientes judías ashkenazi (JA) (15,09%). Dada la alta prevalencia de mutaciones hereditarias en esta población, hay distintos criterios para los estudios genéticos que se aplica a los individuos de esa etnia, a diferencia de personas de otra ascendencia. Por ejemplo, todos los pacientes JA con cáncer de mama tienen una indicación de un examen genético, independientemente de la edad del diagnóstico.<sup>17</sup>

Un estudio publicado de Finney Rutten, del año 2012, comenta que los descubrimientos genéticos en curso y la innovación tecnológica durante la última década han ampliado considerablemente la disponibilidad de pruebas genéticas relacionadas con las condiciones de salud. Concomitante con el avance de la ciencia genética, se ha dado el desarrollo de dos tendencias: la comercialización de pruebas genéticas directamente a los consumidores (es decir, a través de anuncios pagados en medios impresos, televisión e Internet) y la información de pruebas genéticas para los pacientes (es decir, a través de Internet).<sup>21</sup>

En concordancia con este estudio, vemos que aumentó considerablemente la solicitud de estudios genéticos en nuestro centro (solo 3 estudios realizados en los primeros 3 años del presente trabajo *versus* 61 en los últimos tres años analizados).

Esta población seleccionada, de un centro de Palermo de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), está integrada mayoritariamente por

argentinas que residen en CABA, todas de raza blanca, etnias europeas o criollas, que poseen cobertura de salud de tipo prepaga, nivel de educación terciaria o universitaria, que están informadas acerca de la existencia de estudios genéticos y tienen acceso a su realización, lo que no es comparable con una población de tipo hospitalaria.

Con respecto a nuestros resultados, en los genes BRCA1/2 se encontraron 16 mutaciones (15,09%), coincidente con el estudio de Frank y col. en el que encontraron un 17,2% de mutaciones en pacientes con historia familiar o personal sugestiva de HBOC y en el que se concluye que las características específicas de los antecedentes personales y familiares se pueden utilizar para evaluar la probabilidad de identificar una mutación en BRCA1 o BRCA2 en individuos evaluados en un entorno clínico.<sup>22</sup>

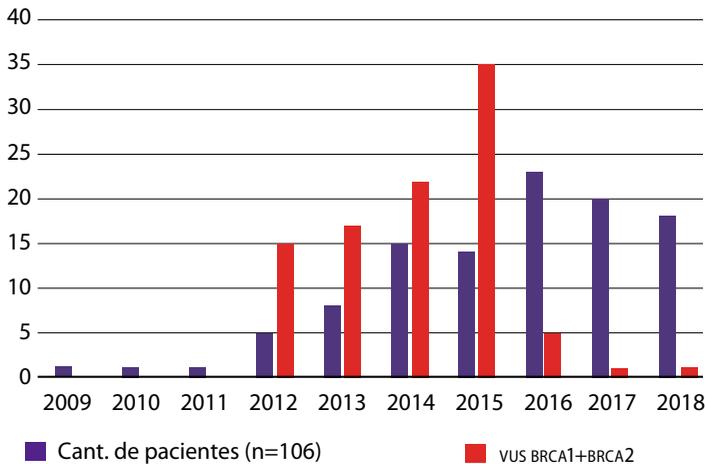
Las variantes de significado clínico incierto son el principal inconveniente a la hora del asesoramiento genético, ya que se tiene poca evidencia disponible acerca de la importancia de este cambio y su relación con el riesgo.

Las variantes de significado incierto (VUS) son alteraciones en la secuencia de ADN de un gen que tienen efectos desconocidos sobre la función del producto génico o el riesgo de enfermedad. El código genético para el gen BRCA1 contiene alrededor de 6.000 pares de bases de ADN codificador y el gen BRCA2 es aún más grande, con más de 10.000 pares de bases de ADN codificante. Debido al tamaño de estos genes, se han identificado muchas alteraciones en la secuencia de ADN que pueden ser únicas para uno o solo unos pocos pacientes y cuya relevancia clínica nunca se ha determinado. A pesar de las pruebas de cientos de miles de pacientes, los laboratorios que analizan los genes BRCA continúan encontrando variantes nuevas o raras en las secuencias genéticas. En individuos de ascendencia europea en los Estados Unidos, los resultados de VUS representan aproximadamente 5% a 6% de las alteraciones informadas en pruebas clínicas, y entre individuos de ascendencia afroamericana, hasta 21% de las pruebas mostrarán una VUS en BRCA1 o BRCA2. Los laboratorios de pruebas en Europa estiman que hasta el 15% de las alteraciones en BRCA1 y BRCA2 son VUS.<sup>23</sup>

En la serie total de 106 pacientes, encontramos originalmente 35 pacientes (33,01%) con estudios genéticos que informaban VUS en BRCA1/2; luego de la reclasificación por nuestra genetista, solo quedan 4 pacientes (3,77%) con VUS verdaderas a 2018 (clase 2-3-4). Esto se debe a que cada vez hay más información acerca de BRCA1/2 y más acceso a las pruebas.

Como señalamos, en nuestra serie encontramos un total de 4 VUS en BRCA1/2 (3,77%), por debajo de las publicaciones internacionales. Cuando el test genético se realiza en Myriad, las VUS clase 1 y 2 no son informadas; ellos refieren un reporte de solo un 2% de VUS clase 3.

Figura 3. VUS en el tiempo



Es muy interesante observar la Figura 3 en donde podemos apreciar las VUS a través del tiempo en nuestra serie. Allí vemos que, cuando aumenta el pedido de estudios genéticos (a partir de 2012), la proporción de VUS por paciente es muy grande y luego disminuye hasta la actualidad en donde se informan cada vez menos VUS.

Todas las pacientes con VUS son citadas anualmente con la genetista para reclasificación de las mismas.

En las 106 pacientes encontramos 16 mutaciones patogénicas de los genes BRCA1/2. Se hallaron 12 mutaciones patogénicas en BRCA1 (75%) y 4 en BRCA2 (25%).

En este punto, la bibliografía es muy heterogénea: hay autores que publican similar frecuencia de mutaciones en ambos genes –como se ve en una publicación de la Dra Solano y col. en 2016–,<sup>27</sup> mientras que otros autores publican solamente mutaciones en BRCA1 o en BRCA2.<sup>28</sup>

Del total de mutaciones encontradas, hay 4 que son consideradas noveles ya que no han sido reportadas aún en Argentina, todas ellas en BRCA1. Hay, en cambio, algunas que son frecuentes en nuestro país y una mutación reportada como novel por la Dra. Solano en 2012.<sup>30</sup>

Está publicado en la literatura que más del 2% de los JA tienen mutaciones en BRCA1 o BRCA2 que confieren un mayor riesgo de cáncer de mama, ovario y próstata.<sup>29,31</sup> Encontramos 4 mutaciones fundadoras ashkenazis (25%) en un total de 16 pacientes ashkenazis, 3 en BRCA1 y 1 en BRCA2. Las 4 pacientes mutadas tenían el antecedente personal de CM.

De nuestras 16 pacientes JA, solo 13 realizaron el panel de las 3 mutaciones; hay 3 que hicieron secuenciación completa de BRCA1/2 directamente. De estas 13 que realizaron el Panel Ashkenazi, 4 dieron mutación patogénica y 9 dieron negativo. De estas 9, solo 3 siguieron el estudio de los genes mediante secuenciación completa y/o GR ya que hay estudios en donde se describen mutaciones patogénicas de hasta un 7% en pacientes JA que no son las 3 mutaciones fundadoras conocidas.<sup>32</sup> Nosotros no encontramos otras mutaciones en las pacientes JA estudiadas con secuenciación completa, como tampoco mutaciones ashkenazis fuera de esta etnia.

Luego de realizar el estudio genético, las pacientes son derivadas a asesoramiento genético de rutina. Se hace especial hincapié en aquellas pacientes con estudios positivos para mutación patogénica y en las pacientes con VUS.

El algoritmo de pedido de estudios en nuestro centro es el siguiente:

- Si la paciente tiene ascendencia ashkenazi, se solicita generalmente el panel de 3 mutaciones; si diera negativo, se solicita secuenciación completa BRCA1/2 y GR.
- Si no tiene ascendencia askenazi, se solicita secuenciación completa de BRCA1/2; y si fuera negativo se solicita GR.

Los GR son frecuentes en algunos grupos étnicos,<sup>33</sup> aunque la Dra. Solano muestra solo el 0,54% del total de casos en su estudio de 940 pacientes argentinas, remarcando que en los Estados Unidos los GR representan hasta el 11% del total.<sup>27</sup>

Es por esto que, en todos los casos en que la secuenciación completa dio negativa, se les indicó a las pacientes continuar con los GR. No obstante, de todas nuestras pacientes solo realizaron GR 42 pacientes (39,62%); esto se debe a que no todos los laboratorios lo hacen de rutina junto con la secuenciación, y muchas veces las pacientes no quieren o no pueden continuar con el estudio. Igualmente, los 42 GR dieron negativos en nuestra serie.

Kapoor y col. reportaron un análisis retrospectivo de 337 mujeres que cumplían los criterios de la NCCN para el estudio de los genes BRCA1/2, en las que no se detectaron mutaciones en ambos genes. Se utilizó un panel multigénico y se detectaron mutaciones en 25 de ellas (7,4%). Las más frecuentes fueron en PALB2 (23%), CHEK2 (15%) y ATM (15%).<sup>34</sup>

Hay un metaanálisis que enfatiza que CHEK2\* 1100delC es un gen importante que predispone al CM, lo que aumenta el riesgo de tres a cinco veces. Debido a que el riesgo acumulado de cáncer de mama a los 70 años entre pacientes familiares para heterocigotos CHEK2\* 1100delC es casi tan alto como para los heterocigotos de mutación BRCA1 y BRCA2, el genotipo para CHEK2\* 1100delC debe considerarse junto con la detección de mutaciones BRCA1 y BRCA2 en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama.<sup>35</sup>

En una de las instituciones CEMIC/H. Alemán/ Domecq-Lafage agregan de rutina a los GR el estudio de mutación puntual 1100delC en CHEK2.

Del total de nuestra serie, 23 pacientes realizaron estudio de esta mutación puntual con los GR o del gen CHEK 2 mediante panel de genes, y encontramos esta mutación 1100del C en una paciente. Ella optó por el seguimiento imagenológico intensivo, desarrollando a los 4 años del diagnóstico de la mutación un carcinoma tubular invasor de 6 mm diagnosticado por Resonancia Magnética.

En algunos casos, se solicitaron paneles comerciales de predisposición a CM, si existían antecedentes familiares de otros cánceres no relacionados con BRCA1/2.

Todas las 106 pacientes fueron testeadas para BRCA1/2, y a 23 pacientes (21,7%) se le testearon además otros genes de predisposición a CM.

Encontramos 16 mutaciones patogénicas de BRCA –16/106 (15%)– y una mutación de CHEK2. En total fueron 17 pacientes con mutaciones patogénicas.

En las pacientes que realizaron paneles de genes, encontramos 3 VUS en 3 genes distintos, RAD51C, RAD51D y PALB2.

### **Evolución histórica de la indicación de estudios genéticos**

En virtud del conocimiento de los médicos y de la accesibilidad del estudio, el pedido de test genético tuvo un alza muy significativa después del año 2013, por el llamado “efecto Angelina Jolie”, quien hizo pública su decisión de realizarse una mastectomía bilateral luego de testear positiva para BRCA1.<sup>36</sup>

La proliferación de laboratorios que ofrecen estudios genéticos realizados en la Argentina y en el exterior, la cobertura de los tests por las prepagas y la información de las pacientes a través de medios públicos, Internet, etc., son factores que aceleran y multiplican el pedido de estos estudios.

### **Pacientes con mutación patogénica**

Como hemos señalado, en nuestro estudio encontramos 17 PMP: 16 para BRCA (94%) y 1 para CHEK2 (6%).

Cabe señalar que la penetrancia de las mutaciones BRCA sigue siendo materia de investigación. Es necesario invertir esfuerzos en determinar la penetrancia del BRCA1/2 ya que la información exacta de los riesgos a la paciente es crucial para que pueda decidir con anticipación qué tipo de medida preventiva va a utilizar.

Recordemos que penetrancia se define como el riesgo de una mujer portadora de desarrollar cáncer a lo largo de su vida (usualmente se calcula hasta los 70 años de edad).<sup>37</sup>

Ambos, BRCA1 y BRCA2, tienen valores de penetrancia que oscilan alrededor del 80%.<sup>38</sup>

En concordancia con la bibliografía antes mencionada, tenemos 12 pacientes (75%) de 16 mutadas para BRCA1/2 con CM personal, una de ellas bilateral (8,33%). Varios estudios muestran el alto riesgo de cáncer de mama contralateral en pacientes con mutación en BRCA.<sup>39</sup>

La otra mutación encontrada fue en CHEK2. El gen CHEK2 (Cell Cycle Checkpoint Kinase 2) es otro de los genes identificados que aumenta el riesgo de cáncer de mama. En un estudio que no detectó mutaciones en BRCA1/2 en mujeres con una fuerte historia familiar de cáncer de mama/

ovario, se detectó variantes en CHEK2 en el 5%.<sup>40</sup> El riesgo acumulado de cáncer de mama en mujeres con mutación de CHEK2 e historia familiar de cáncer de mama se ha estimado entre el 28 y el 37%, siendo mayor en mujeres con antecedentes de cáncer de mama familiar.<sup>41</sup>

Se recomienda hacer seguimiento mediante mamografía anual desde los 40 años y considerar una RMN mamaria anual.

No hay datos sobre el beneficio de reducción del riesgo mediante mastectomía bilateral, por lo que se debe tener en cuenta junto con los antecedentes familiares, según las guías de la NCCN 2018.<sup>17</sup>

En nuestro estudio encontramos una mutación en CHEK2 –sobre un total 17 PMP (5,88%)–. Es la paciente antes mencionada que estuvo en seguimiento imagenológico intensivo hasta su diagnóstico de CM y en la que se optó en la cirugía por una mastectomía bilateral ya que tenía fuerte historia familiar de CM.

Entre las 17 PMP hay 4 JA (23,53%) con antecedente de CM personal, en concordancia lo que se menciona anteriormente respecto del aumento de mutaciones patogénicas en esta etnia.<sup>29</sup>

En este grupo de 17 pacientes, 13 tuvieron CM personal. La edad promedio de CM entre estas 17 PMP fue de 40 años –coincidentalmente con lo que muestran varios autores en cuanto al CM temprano en este grupo de pacientes.<sup>4, 42</sup>

En general, los cánceres asociados con mutaciones BRCA1 son ductales infiltrantes, de tipo basal, con un alto grado histológico, con características medulares, infiltración linfocitaria, patrón de crecimiento sincicial, y resultan ser Triple Negativos. Además, se asocian con un comportamiento más agresivo y tienen un peor pronóstico. Esta es la razón por la cual los cánceres de mama que se diagnostican a temprana edad tienen la indicación de realizar una prueba genética, mientras que los relacionados con el BRCA2 parecen no diferir de los cánceres de origen no hereditario.<sup>37, 43</sup>

Coincidiendo con lo anteriormente citado, en nuestra serie hubo 6 CM Triple Negativos, todos ellos en pacientes con mutaciones BRCA1. También vemos que 9 CM fueron ductales infiltrantes (69,23%), hubo solo 1 lobulillar invasor (7,69%) y 1 tubular invasor (7,69%).

Después del diagnóstico inicial de cáncer de mama, el riesgo de cáncer contralateral es de aproximadamente 4% por año o 40% en 10 años.<sup>44</sup> El riesgo es similar para las mutaciones BRCA1 y las BRCA2.<sup>45</sup> Mientras más joven es la mujer en el momento en que se diagnostica el cáncer de mama, más alto es el riesgo de desarrollar en un futuro un cáncer contralateral.<sup>45</sup> Debido al riesgo elevado, muchas portadoras tienden a optar por la mastectomía bilateral. La incidencia de cáncer contralateral se reduce con la

ooforectomía y con la quimioterapia preventiva en aproximadamente un 40% a los 10 años.<sup>44, 45</sup>

Es por esto que en nuestras PMP tenemos 6 mastectomías contralaterales de reducción de riesgo. Una paciente realizó mastectomía bilateral de reducción de riesgo y otra mastectomía bilateral por CM bilateral. Solo 5 de estas pacientes realizaron mastectomía bilateral y ooforectomía.

Sin embargo, hay 4 pacientes que realizaron cirugía conservadora (cc) a pesar de estar mutadas. Al respecto, hay un metaanálisis que analiza el riesgo de recurrencia ipsilateral (IBR) post CC en portadoras BRCA *versus* no portadoras, sin diferencias significativas en IBR entre portadores y controles.<sup>46</sup>

La mamografía ha demostrado una reducción de la mortalidad del 16%, dentro de la población en general. Sin embargo, en pacientes con mutación del gen BRCA1, existen algunos puntos importantes a tomar en cuenta, por lo que la reducción en la mortalidad podría no ser tan significativa. Como principales puntos tenemos que la presentación del cáncer de mama en estas pacientes se detecta a edad más temprana y, por lo tanto, la densidad mamaria es mayor, además de que los tumores asociados a este gen presentan un crecimiento más rápido. Actualmente, la Resonancia Magnética ha tomado un papel de gran importancia para la detección en mujeres con predisposición genética, como lo señala el estudio UK-MARIBS en 2005, en el que se encontró una sensibilidad del 75% y un valor predictivo positivo superior al 45% en lesiones BI-RADS IV-V.

Así es que, actualmente, 3 de las pacientes de esta serie portadoras de mutaciones se encuentran bajo seguimiento imagenológico intensivo.

En este punto cabe aclarar que hay otra paciente que se encuentra también bajo seguimiento intensivo ya que su estudio genético informó VUS clase 4. Hasta el momento, esta paciente no desarrolló CM.

Por último, es pertinente comentar que hay 2 pacientes fallecidas entre las mutadas: una por cáncer de ovario a los 60 años y la otra por CM a los 27 años.

## CONCLUSIONES

- Los estudios genéticos de predisposición en cáncer de mama son en la actualidad una herramienta fundamental para la atención multidisciplinaria de la paciente de alto riesgo en un consultorio de patología mamaria.
- Las prescripciones de los estudios BRCA1/2 y paneles han aumentado considerablemente desde nuestro primer estudio en 2009, con un punto de quiebre en el año 2013 por el efecto “Angelina Jolie”, siguiendo en franco y sostenido aumento a lo largo del tiempo. La accesibilidad de la prueba por

las aseguradoras de salud y la baja de costos de los estudios han ayudado a este fenómeno global.

- Todas las pacientes mutadas que pertenecían a la etnia ashkenazi poseían una mutación fundadora del Panel Ashkenazi.
- Hubo una mutación encontrada en tía y sobrina que no fue reportada en ninguna base internacional. Fue hallada por primera vez en el mundo en nuestras pacientes argentinas.
- Se encontraron 16% de mutaciones patogénicas, o sea 1 de cada 6 estudios. El 15% fueron mutaciones BRCA1/2.
- El 35,8 % de pacientes presentaban informe de VUS; pero este porcentaje se redujo al 6,6% cuando fueron reclasificadas por nuestra genetista. Esta sobrevaluación de VUS fue disminuyendo a lo largo del tiempo, gracias a las bases de datos de acceso abierto con gran cantidad de información cargada internacionalmente, y al aumento exponencial de secuenciación completa de estos dos genes mundialmente.
- El 50% de las pacientes mutadas BRCA1 desarrollaron un CM Triple Negativo. De todos los cánceres Triple Negativos, el 37,5% tuvo mutaciones en BRCA1. Estos hallazgos sugieren la importancia de la indicación de un estudio BRCA en pacientes con este tipo de CM.
- La indicación de paneles de genes que incluyen genes no BRCA1/2 permitió encontrar un 4% de pacientes con mutación o VUS clase 3 en otros genes, aumentando la sensibilidad de estos estudios. La aplicación práctica de estos hallazgos se irá afinando a medida que se vaya publicando más información internacional, teniendo en cuenta la gran accesibilidad a los mismos en el mundo.
- El cambio de conductas en pacientes mutadas nos permitió encontrar CM muy pequeño detectado por RMN que no hubiera sido diagnosticado sin el seguimiento imagenológico intensivo. Esto, además de torcer el pronóstico de su CM, cambia la visión de la mujer sobre su propio destino.
- En la Argentina hay muy pocas publicaciones de resultados de estos estudios en grandes series. Creemos que este trabajo puede ser de gran ayuda para identificar variantes en nuestra población.
- Es un deber del mastólogo pensar en la indicación de un estudio genético de predisposición a CM, y ser el derivante al genetista para identificar correctamente al paciente que se va a beneficiar de esta información.

## APÉNDICE. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Se describen a continuación brevemente las técnicas utilizadas por los diferentes laboratorios en donde se realizaron los estudios genéticos:

### Myriad®

Realiza la secuenciación de todos los exones traducidos y de las regiones intrónicas inmediatamente adyacentes de los genes BRCA1/BRCA2, como también el análisis de los grandes reemplazamientos (MLPA) de todos los exones de BRCA1 y BRCA2. En los casos en que se encuentran variantes benignas con fuerte evidencia de que no están asociadas a enfermedad, estas variantes no serán reportadas.

### Biomakers®

El método utilizado fue el siguiente: Extracción de ADN con el kit comercial QuiagenQIAmp® DNA kit. Los fragmentos de la librería se construyen por fragmentación del ADN, ligación de código de barras y adaptadores y selección de tamaño de fragmentos. La preparación del templado, PCR en emulsión y el enriquecimiento de Ion Spherparticles (ISP) se realiza utilizando Ion Xpress Template kit. La calidad del ISP se determina a través del Qubit 2.0 Fluorometer, y los ISP se cargan y secuencian en un chip 314/316 utilizando el equipo Personal Genome Machine (PGM, Ion Torrent). La presencia de mutaciones se confirma utilizando la metodología PCR Secuenciación Sanger. El análisis consiste en la secuenciación de todos los exones y las regiones intrónicas inmediatamente adyacentes de los genes BRCA1 y BRCA2. Se utilizan las bases de datos BIC, Exac, ClinVar, NCBI, dbSNP y BreastCancer IARC como fuente principal para categorizar como mutaciones y/o polimorfismos las alteraciones genéticas encontradas en los genes BRCA1 y BRCA2.

- Para las pacientes que realizaron su estudio de secuenciación de genes BRCA1 y BRCA2 en Hospital Alemán, Laboratorio Domecq y Lafage y CEMIC, la muestra utilizada fue sangre periférica, el método se realizó mediante la aislación de ADN y amplificación mediante un *community panel* para BRCA1 y BRCA2 constituido por un pool de *primers* con tecnología Ampliseq™ diseñado y validado por expertos en el área para amplificar los exones y bordes exón-intrón de los genes BRCA1 y BRCA2. Los ampliaciones se analizaron por secuenciación mediante *next generation sequencing* en la plataforma personal Genome Machine® system. La utilización de este pool de *primers* permite amplificar un 100% de la secuencia codificante de los genes BRCA1 y BRCA2, y se cubrieron las escasas lecturas bajas para asegurar el 100% de cobertura de los exones mediante secuenciación con la reacción de Sanger.

Cuando se realizaron los rearrreglos genómicos en el gen BRCA1 y BRCA2, se analizó sangre periférica mediante el método MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe amplification- MLPA probemix kits POO2 BRCA1 y PO45 BRCA2 CHEK2 MrcHolland®) en ADN genómico obtenido de la muestra y análisis por secuenciador automático. Se estudiaron rearrreglos genómicos, duplicaciones y deleciones, en las regiones 5 UTR y codificante del gen BRCA, todos los exones de BRCA2 y región promotora y exón 10 del gen CHEK2.

En el mismo ensayo es posible evaluar la presencia de la mutación 1100delC del gen CHEK2.

- Para las pacientes que realizaron la secuenciación de los genes BRCA1 y BRCA2 en el Instituto Alexander Fleming, se analizó sangre periférica mediante extracción de ADN, se realizó en forma automatizada Magnapure-Roche, secuenciación: NGS-Ion Torrent y secuenciación bidireccional directa de ADN con el sistema ABI3730XL.

Se realizó la cuantificación por PCR en tiempo real. Posteriormente, se amplifican las regiones de interés mediante PCR multiplex utilizando el pool de *primers* para secuenciar BRCA1 y BRCA2 validado por 1ª Ion AmpliseqCommunity, el cual permite amplificar un 100% de las regiones codificantes. Los datos se analizan mediante los plug-ins disponibles en Torrent Suite.

Las variantes detectadas son confirmadas mediante secuenciación automática.

### COLOR®

*Metodología.* La prueba de color está diseñada para evaluar mutaciones clínicamente relevantes en 30 genes asociados con riesgo de cáncer hereditario. El ADN genómico se extrae de una muestra de saliva o sangre periférica usando métodos estándar. Bibliotecas NGS compatibles con la plataforma Illumina se generan y enriquecen para los 30 genes a través de un señuelo Agilent SureSelect diseñado a medida biblioteca. Los fragmentos de ADN enriquecidos a partir de estos genes se recuperan y analizan usando 2x150 pares secuencia final con un instrumento Illumina NextSeq 500. Después del alineamiento al genoma de referencia GRCh37.p12 (hg19), la baja calidad y las lecturas duplicadas se eliminan y las variantes se detectan con GATK Haplotypecaller. Esta prueba detecta sustituciones de nucleótidos únicos, pequeñas deleciones e inserciones, variaciones de números de copias e inversiones ubicadas en las secuencias de codificación de ADN, cercanas regiones flanqueantes (+/- 20 bp) y regiones de empalme conocidas en los genes dirigidos por el panel Color.

La prueba de Color tiene una cobertura del 100% para todas las regiones en nuestro rango reportable > 20X. Nuestra mediana de cobertura a

través de nuestras muestras es > 250X (puede exceder 1000X) y nuestros criterios mínimos de aceptación para la profundidad es: > 99% a > 50X y 100% a 20X. Las variantes se clasifican de acuerdo con los estándares y las pautas para la interpretación de la variante de secuencia del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG).

*Clasificación de variantes:* las categorías incluyen variantes patogénicas, probablemente patogénicas, de significado incierto (VUS), probablemente benigno y benigno. Todas las variantes son evaluadas por un genetista médico certificado o patólogo. Se han identificado variantes probables benignas y benignas identificadas. Todos los VUS y las variantes patogénicas probables se revisan dos veces al año para actualizaciones en la literatura científica. Las variantes clínicamente accionables (es decir, probablemente patogénicas y patogénicas) se confirman usando una tecnología alternativa (secuenciación de Sanger, aCGH o MLPA) en conformidad con el protocolos y lineamientos relevantes de ACMG. Para SNV e indels, un modelo de confianza ([color.com/variantconfidence](http://color.com/variantconfidence)) se usa para identificar variantes de alta y baja confianza. Variantes de baja confianza y variantes estructurales (CNV, inserciones e inversiones) se confirman utilizando una alternativa tecnología. Genes APC, ATM, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4 \*, CDKN2A (p14ARF), CDKN2A (p16INK4a), CHEK2, EPCAM \*, GREM1 \*, MITF \*, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2 \*, POLD1 \*, POLE \*, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53

*Limitaciones.* Esta prueba tiene como objetivo detectar todas las variantes clínicamente relevantes dentro de los genes analizados (definidos anteriormente). La mayoría de estos genes se evalúan para encontrar variantes dentro de todos los exones de codificación (+/- 20 pb en las regiones flanqueantes cercanas). Exones 12-15 de PMS2 y regiones homopolímeras fuera del bacalao. Las regiones indels no pueden ser evaluadas confiablemente con protocolos de enriquecimiento objetivo estándar.

Para los Genes *CDK4*, *MITF*, *POLD1* y *POLE*, el riesgo elevado de cáncer se asocia con distintas regiones genómicas funcionales. Las secuencias de codificación completas de estos genes no se informan, sino solo las siguientes regiones: *CDK4* - chr12: g.58145429-58145431 (codón 24); *MITF* - chr3: g.70014091 (incluidos c.952G> A); *POLD1* - chr19: g.50909713 (incluido c.1433G> A); y *POLE* - chr12: g.133250250 (incluido c.1270C> G). En *EPCAM*, solo grandes eliminaciones y duplicados incluyendo el extremo 3' del gen. Estas son las únicas variantes conocidas para silenciar el gen *MSH2* y, por lo tanto, aumenta el riesgo de cáncer asociado.

Esta prueba no está diseñada para detectar aneuploidía cromosómica o reordenamientos complejos tales como translocaciones. Tampoco detecta confiablemente el mosaicismo. La sensibilidad para detectar eliminaciones y duplicaciones en el rango de 40-250 pb, así como aquellas que no se

eliminan/duplican superposición de más de 250 pb de secuencia de codificación contigua, puede reducirse.

La presencia de una inserción grande puede interferir con la química utilizada para apuntar a los genes de interés, lo que podría disminuir la sensibilidad de detección. Además, la secuencia y la identidad de una inserción grande pueden no estar completamente resueltas. Las inversiones que incluyen al menos un exón de codificación se detectarán solo si los puntos de corte están cubiertos por la prueba de Color. La sensibilidad para detectar variantes en las proximidades de regiones homopolímeras puede reducirse.

El Color solo informa hallazgos dentro de los genes que están en el panel. Es importante entender que puede haber variantes en esos genes que la tecnología actual no puede detectar. A nivel internacional, puede haber genes asociados con el riesgo de cáncer hereditario cuya asociación clínica aún no se ha establecido definitivamente. Por lo tanto, la prueba puede no detectar todas las variantes asociadas con riesgo de cáncer hereditario.

Además, en el caso improbable de que se detecte una variante que sea asociada con un trastorno o enfermedad que no sea cáncer, esta información se incluirá en el informe. El consejo genético y / o la consulta médica pueden estar garantizados para garantizar comprensión de los resultados de su prueba. Se cree que los factores ambientales y otros causan la mayoría de los cánceres. Por consiguiente, las pruebas que no detectan una mutación patógena o probable patogénica no eliminan en un individuo riesgo de cáncer hereditario y no garantizan la salud presente o futura. Además, las causas del cáncer son multifactoriales y pueden ser influenciadas tanto por mutaciones genéticas heredadas como adquiridas.

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–E386. doi:10.1002/ijc.29210.
2. Noblia. Quimioprevención en cáncer de mama. Consideraciones actuales. *Revista Argentina de Mastología* 2014; 33 (120): 291-332.
3. Nathanson KL, Wooster R, Weber BL. Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nat Med* 2001; 7: 552-6.
4. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D *et al.* A strong candidate for breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
5. Mersch J, Jackson M, Park M *et al.* Cancers Associated with BRCA1 and BRCA2. Mutations other than Breast and ovarian. *Cancer* 2015; 121 (2): 269-275.
6. Chirivella González I, Garces Honrubia V. Cáncer de mama hereditario más allá de BRCA1/BRCA2. *Revista Genética Médica y Genómica* 2018. Available at: <<https://revistagenetica-medica.com/2018/02/26/gmgrev-cáncer-de-mama>>.
7. Castellanos E, Gel B, Rosas I *et al.* A comprehensive custom panel design or routine hereditary cancer testing: preserving control, improving diagnostics and revealing a complex variation landscape *Science Rep* 2017; 7: 9348.
8. Schroeder C, Faust U, Sturm M *et al.* HBOC multi-gene panel testing: comparison of two sequencing centers. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 15: 129-136.
9. Richards S, Aziz N, Bale S *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015 May; 17 (5): 405-24.
10. Robson M, Coutnesy D, Storm, Weitzel J, Wollins D. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncology* 2010; 28: 893-901.
11. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL *et al.* A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *Journal of Genetic Counseling* 2006; 15: 77-83.
12. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S *et al.* Heterogeneidad genética y análisis de penetración de los genes BRCA1 y BRCA2 en la mama familias con cáncer. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-689.
13. SM Domchek, Friebel TM, Singer CF *et al.* Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality *JAMA* 2010; 304: 967-975.
14. AP Finch, Lubinski J, Møller P. *et al.* Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation *J Clin Oncol* 2014; 32: 1547-1553.
15. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ y col. Frecuencia de mutaciones en la línea germinal en 25 genes de susceptibilidad al cáncer en una serie secuencial de pacientes con cáncer de mama. *J Clin Oncol* 2016; 34 (13): 1460-8.
16. Gallon Villegas LJ. Cáncer de mama asociado a mutaciones genéticas de los BRCA1 y 2. *CES Med* 2012; 26 (2): 185-199.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practical Guidelines in Oncology. Genetic/ Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian. V.I, 2018 Available at: <[www.nccn.org/professionals/physicians\\_gls](http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls)>.
18. Lynch HT, Linch JFI. Breast cancer genetics: family history, heterogeneity, molecular genetic diagnosis and genetic counseling. *Curr Pobl Cancer* 1996; 20 (6): 332-365.
19. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71 (5): 800-809.
20. Dly M, Orams I. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 1998; 25 (3): 255-264.
21. FinneyRutten LJ, Gollust SE, Naveed S & Moser RP. Increasing Public Awareness of 11Direct-to-Consumer Genetic Tests: Health Care Access, Internet Use, and Population Density Correlates. *Journal of Cancer Epidemiology* 2012; 309109.
22. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B *et al.* Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1480-90.
23. Lindor NM, Goldgar DE, Tavtigian SV, Plon SE, Couch FJ. BRCA1/2 Sequence variants of uncertain significance: a primer for providers to assist in discussions and in medical management. *Oncologist* 2013; 18: 51824.
24. ClinVar. Available at <[www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/)>.
25. Fokkema IF, Taschner PE, Schaafsma GC, Celli J, Laros JF, den Dunnen JT. LOVD v.2.0: the next generation in gene variant databases. *Hum Mutat* 2011 may; 32 (5): 557-63.
26. Breast Cancer Information Core Data base: <<http://research.nhgri.nih.gov/bic/>>.

27. Solano A, Cardoso F, Romano V *et al.* Espectro de variantes de BRCA1 / 2 en 940 pacientes de Argentina, incluidas mutaciones germinales nuevas, nocivas y recurrentes: impacto en la asistencia sanitaria y la práctica clínica. *Oncotarget* 2017; 8: 60487-60495.
28. Arias-Blanco JF, Alonso Ospino-Durán E, Restrepo-Fernández CM. Frecuencia de mutación y de variantes de secuencia para los genes BRCA1 y BRCA2 en una muestra de mujeres colombianas con sospecha de síndrome de cáncer de mama hereditario: serie de casos. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2015; 66 (4): 287-296.
29. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Panadero SM, Berlina M, McAdams *et al.* El riesgo de cáncer asociado con mutaciones específicas de BRCA1 y BRCA2 entre los judíos asquenazíes. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401-8.
30. Solano A, Aceto G, Delettières D *et al.* BRCA1 and BRCA2 analysis of Argentinian breast/ovarian cancer patients selected for age and family history highlights a role for novel mutations of putative south-American origin. *Springerplus* 2012; 1: 20.
31. Tonin P, Weber B, Offit K *et al.* Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations; in Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nat Med* 1996 Nov; 2 (11): 179-83.
32. Solano AR, Liria NC, Jalil FS *et al.* Mutaciones BRCA1 y BRCA2 distintas de las de los alelos fundadores entre judíos asquenazíes en la población de Argentina. *Front Oncol* 2018, 21 de agosto; 8: 323. doi: 10.3389.
33. Sluiter MD, van Rensburg EJ. Grandes reordenamientos genómicos de los genes BRCA1 y BRCA2: revisión de la literatura e informe de una nueva mutación BRCA1. *Tratamiento para el cáncer de mama* 2011; 125: 325-49.
34. Kapoor NS, Curcio LD, Blekeore CA *et al.* Multigene Panel Testing Detects Equal Rates of Pathogenic BRCA1/2 Mutations and has a Higher Diagnostic Yield Compared to Limited BRCA1/2 Analysis Alone in Patients at Risk for Hereditary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015 Oct; 22 (10): 3282-8.
35. Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C *et al.* Genotipo de CHEK2 \* 110delC para la evaluación clínica del riesgo de cáncer de mama: metaanálisis de 26,000 casos de pacientes y 27,000 controles. *J Clin Oncol* 2008; 26 (4): 542-8.
36. D. Gareth Evans, Wisely J, Clancy T, Lalloo F. Longer term effects of the Angelina Jolie effect: increased risk-reducing mastectomy rates in BRCA carriers and other high-risk women. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 143.
37. Narod SA, Rodríguez AA *et al.* Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Pública Méx* 2011; 53 (5).
38. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Loman N *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: 1117-1130.
39. Donaire JM, Peralta O, Bravo E. Manejo quirúrgico de la paciente con cáncer de mama portadoras de mutaciones genéticas. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2017; 28 (4); 604-609.
40. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E *et al.* 2006. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006; 295: 1379-88.
41. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV *et al.* Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015; 372: 2243-57.
42. Saleem M, Ghazali MB, Wahab M, Yusoff N, Mahsin H. The BRCA1 and BRCA2 Genes in Early-Onset Breast Cancer Patients. *Adv Exp Med Biol* 2018 Apr 24.
43. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, *et al.* Breast Cancer Linkage Consortium. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogens receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5175-5180.
44. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivetto I, Warner E *et al.* Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 15: 2328-2335.
45. Garber JE, Mehra G. Contralateral Breast Cancer in BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers: The Story of the Other Side. *J Clin Oncol* 2009; 25: 1652.
46. Valachis A1, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014 Apr; 144 (3): 443-55.
47. Sarin R. A decade of discovery of BRCA1 and BRCA2: Are we turning the tide against hereditary breast cancers? *Editorial. J Cancer Res Ther* 2006; 2: 157-158.
48. Khairy GA, Guraya SY, Ahmed ME, Ahmed MA. Bilateral breast cancer. Incidence, diagnosis and histological patterns. *Saudi Med J* 2005 Apr; 26 (4): 612-5.

## DEBATE

**Dr. Terrier:** Muchas gracias, doctora, muy interesante el trabajo.

**Dra. Noblía:** Dijiste que a las pacientes mutadas con BRCA no es necesario hacerles mastectomía porque el riesgo de recidiva es exactamente lo mismo que un no BRCA. Eso es cierto, pero en el metaanálisis de Baldacci lo que más se dice es que hay más segundos primarios, por eso hay algunos que indican la mastectomía. Eso hay que aclarar. Me pareció muy interesante el trabajo. Lo que quería preguntarte es: hoy en día, cuando tenés una paciente con cáncer de mama y es una paciente de alto riesgo que pensás que puede estar mutada, ¿suspendés la cirugía, no la programás hasta no tener el BRCA o hacés la cirugía y hacés el BRCA después? Porque a veces el BRCA nos hace cambiar la táctica quirúrgica.

**Dra. Nicastro:** Generalmente no posponemos la cirugía. El BRCA lo vamos haciendo mientras se opera y esperamos el resultado porque tarda un mes, y la paciente quiere operarse enseguida; entonces no, generalmente no lo esperamos.

**Dra. Noblía:** ¿Vos creés que no es necesario esperarlo?

**Dra. Nicastro:** Si se puede hacer en un segundo tiempo o en un futuro, la verdad que no, no es necesario para cambiar la conducta de una cirugía conservadora o una mastectomía, en esa primera cirugía del tumor primario.

**Dra. Noblía:** Mi pregunta es si ustedes esperan o no el resultado del BRCA. Eso es lo que quisiera saber.

**Dra. Margossian:** Quiero contestar primero la primera pregunta que hizo la doctora Noblía sobre la cirugía conservadora. Quería aclarar que las pacientes que tienen cirugía conservadora y están mutadas habían hecho la cirugía conservadora antes de enterarse de estar mutadas; son

pacientes que habían sido operadas de cáncer mucho antes de que nosotros les hiciéramos el estudio genético. Si nosotros nos hubiésemos enterado después, no le hubiéramos hecho cirugía conservadora probablemente. Eso por un lado. Segundo, cuando tenemos pacientes de muy alto riesgo... Generalmente hemos tenido chicas muy jóvenes, hace poco tuvimos dos que fueron BRCA mutadas. Hubo tiempo de pedirles la punción y, mientras tanto, les fuimos pidiendo el estudio genético y tuvimos la suerte de hacerles la primera cirugía; vino el estudio genético y decidimos hacer la mastectomía bilateral cuando vino BRCA mutada. Era una chica muy jovencita de 34 años. Entonces, decidimos la conducta quirúrgica con el BRCA en la mano. A veces podemos, a veces no. Si pudiéramos lo haríamos siempre. Ahora cada vez más podemos, porque se tarda menos. Este año tuvimos dos y esperamos a tener el BRCA en la mano para hacerlo. Quería además hacer un comentario: nos llama mucho la atención el tema de cómo se fueron reclasificando las variantes. Al principio, cuando empezamos a pedir los estudios genéticos, teníamos muchas variantes inciertas, especialmente las que se hacían acá. La gran mayoría de nuestros estudios son de CEMIC y Hospital Alemán, todos de la doctora Solano. Al principio, había mucho desconocimiento, muchísimos informes de variantes inciertas, y ahora cada vez bajaron más, lo cual hace que –obviamente, por toda la información que hay dando vuelta– el estudio sea mucho más valioso para todos nosotros, así como la reclasificación del genetista. La otra cosa que quiero señalar es que, cuando nos da negativo, poder agregar paneles, es decir, tener acceso a poder pedir más estudios cuando el brca nos da negativo en pacientes que sospechamos que tienen alto riesgo genético, nos permitió encontrar en un caso un CHECK positivo y en otro caso tres va-

riantes de significado incierto en tres genes que están directamente relacionados con BRCA, que son RAD51 y PALB2. Entonces, las consideramos de altísimo riesgo, a pesar de que no tomamos conductas, y las tenemos en seguimiento imagenológico intensivo. Tener dos vus en RAD51 y una en PALB2 hace que sean pacientes prácticamente mutadas para nosotros. Eso antes no lo teníamos.

**Dr. Terrier:** Nosotros como especialistas sabemos perfectamente bien, y ya desde el interrogatorio y la presentación del caso clínico, la paciente que probablemente puede tener un BRCA. Una

paciente joven que aparece con una tumoración generalmente grande, que en sus controles no aparecía nada, lo primero que uno tiene que pensar es que puede ser un tumor del intervalo, y, si es un tumor del intervalo en una paciente joven, el Triple Negativo “le pega ahí”. Y la diferencia es que tener el gen mutado te cambia el tratamiento también. Seguramente puede tener una respuesta patológica completa al tratamiento previo, y después se hará el tratamiento quirúrgico adecuado.

**Dr. Terrier:** Muchas gracias, doctora, muy interesante el trabajo.