

Cáncer de mama hereditario: variantes patogénicas en una cohorte de pacientes con cáncer de mama triple negativo.

Germán Soso¹, Gonzalo Tabares², Alfonso Benítez Gil², Alejandro Alvarez Gardiol², Eduardo Alvarado Arichuluaga², Lucía Beltrán¹; Cristian Micheri³, Sandra Sarancone⁴, Luis Reñé⁵, Marcelo Muñoz⁶, María Soledad Muñoz⁶, Lucas Carbone⁶, Alejandro Carbone³ María Florencia Cuadros³, Lisandro Benítez Gil²

RESUMEN

Objetivo

Estudiar la incidencia de variantes patogénicas (VP+) en test genético en un grupo de mujeres con cáncer de mama triple negativo (CMTN) y comparar características de presentación en mujeres con CMTN con resultado negativo en el test genético (VP-), en un esfuerzo por comprender mejor la contribución de las mutaciones hereditarias.

Resultados

Se estudiaron un total de 97 pacientes. Al 62.9% (n:61) se le realizó estudio para BRCA 1 y 2 y al 37.1% (n:36) panel extendido de múltiples genes para CMTN. La edad promedio ($\pm$ DE) fue de 40.5 ($\pm$ 10.1) años. 32 pacientes obtuvieron resultados VP+ (33.0%). 26 para BRCA1 (81.3%), cuatro para BRCA2 (12.5%) y dos para PALB2 (6.2%). Del total de pacientes VP+ para BRCA1, 73.1% tenían menos de 50 años, mientras que para BRCA2, el 75% tenían 50 años o más. Se halló una relación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama y el resultado del test ($p=0.001$). Un total de 21 pacientes tuvieron una estructura familiar limitada. De éstas, 47.6% obtuvo resultado positivo.

1Ginecología. Centro de Mastología.

2Mastología. Centro de Mastología.

3Oncología Clínica. Centro de Mastología.

4Anatomía Patológica. Quantum. Centro de Mastología.

5Radioterapia. Centro de Radioterapia.

6Diagnóstico por Imágenes. Centro de Mastología.

Centro de Mastología. Dorrego 548. Rosario, Argentina.

Correo electrónico: gersoso@hotmail.com

Conclusiones

Encontramos una incidencia de VP+ del 33% en mujeres con CMTN. Se debe ofrecer análisis molecular a todas las pacientes con CMTN, independientemente de la edad al diagnóstico y de los antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario.

Palabras Clave

cáncer de mama, triple negativo, BRCA, mutación.

ABSTRACT

Objective

To study the incidence of pathogenic variants in a group of women with triple negative breast cancer (TNBC) and to compare presentation characteristics with the group without pathogenic variants, in an effort to better understand the contribution of hereditary mutations.

Results

A total of 97 patients were studied. 62.9% (n:61) underwent a study for BRCA 1 and 2 and 37.1% (n:36) extended panel of multiple genes for TNBC. The average age ($\pm$ SD) was 40.5 ($\pm$ 10.1) years. 32 patients obtained pathogenic variants (33.0%). 26 for BRCA1 (81.3%), four for BRCA2 (12.5%) and two for PALB2 (6.2%). Of the total BRCA1 positive patients, 73.1% were under 50 years of age, while for BRCA2, 75% were 50 years or older. A statistically significant relationship was found between the presence of a family history of breast cancer and the test result ($p = 0.001$). A total of 21 patients reported limited family structure. Of these, 47.6% obtained a pathogenic variants.

Conclusions

We found a 33% incidence of pathogenic variants in women TNBC. Molecular testing should be offered to all patients with TNBC, regardless of age at diagnosis and family history of breast / ovarian cancer.

Key words

breast cancer, triple negative, BRCA, mutation.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres. El cáncer de mama es el más frecuente en la población femenina a nivel mundial. En nuestro país, presenta una incidencia del 31.8%, una prevalencia a 5 años del 41.9% y una mortalidad del 19.1%.¹ Se estima que 1 de cada 8 mujeres de 80 años, padecerá este cáncer. Alrededor del 10% de los cánceres de mama son de origen hereditario. El cáncer de mama triple negativo (CMTN) constituye entre el 12 al 15% de todos los cánceres de mama, y ocurre más frecuentemente en mujeres jóvenes o premenopáusicas.² “Triple negativo” es una descripción inmunohistoquímica de aquellos tumores cuya tinción para receptor de estrógeno, progesterona y Her 2 Neu es negativa y tienen una biología y un comportamiento clínico heterogéneo. A menudo, estas pacientes tienen un peor resultado en comparación con aquellas que presentan otros subtipos moleculares, con una tasa estimada de supervivencia a 5 años del 70% en comparación con más del 80% para los otros subtipos.³

Dentro de este subgrupo de tumores la incidencia de variantes patogénicas (VP+) en genes como BRCA1 y BRCA2 puede variar entre el 11 al 20% independientemente de la historia familiar de la paciente. Estudios adicionales han identificado en pacientes de etnia judía Askenazi que presentan CMTN y VP+ en el gen BRCA1, en hasta un 29%, 20% de estas diagnosticadas a edad joven o con historia familiar de cáncer de mama, y un 8 a 14% no seleccionadas por historia familiar.⁴ Aunque una proporción sustancial de CMTN surge como resultado de VP+ hereditarias en BRCA1 y BRCA2, queda por establecer la contribución de éstas, en pacientes no seleccionadas específicamente por la edad en el momento del diagnóstico o los antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario. Las pacientes VP+ en BRCA2 parecen compartir características patológicas similares con aquellas pacientes VP-. Aunque el desarrollo de test genéticos basados en paneles ha revelado que el 10% de los pacientes de alto riesgo y VP- en BRCA1 o BRCA2 pueden portar variantes en otros genes relacionados a cáncer de mama/ovario, la frecuencia de éstas en los genes

de predisposición no BRCA1 / 2, entre pacientes con CMTN, no se ha determinado aún.⁵

Actualmente, el diagnóstico de CMTN es una indicación de estudio molecular para cáncer hereditario aceptada por múltiples sociedades científicas, incluyendo al Instituto Nacional del Cáncer (INC) de nuestro país.⁶ El objetivo del presente trabajo es estudiar la incidencia de VP en una cohorte de mujeres con CMTN y comparar características de presentación con el grupo de mujeres con CMTN y VP-.

MATERIAL Y MÉTODO

A través de un estudio de corte transversal, se estudiaron 97 pacientes de un total de 112 mujeres con CMTN comprendidas entre el período enero 2014 y diciembre 2019, en el Centro de Mastología de la ciudad de Rosario, a las que se les realizaron estudios moleculares para cáncer hereditario que incluían al menos el análisis de los genes BRCA1 y 2: panel sólo para BRCA1 y BRCA2 ó panel de síndrome de cáncer hereditario (panel extendido). La metodología del mismo se basó en el estudio de mutaciones puntuales por secuenciación de regiones exónicas e intrónicas adyacentes en genes candidatos, seleccionados mediante secuenciación de segunda generación para identificación de variantes genéticas puntuales y screening de variación en el número de copias exónicas asociadas a alta susceptibilidad para el desarrollo del cáncer hereditario. El panel utilizado contenía la siguiente lista de genes: BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDH1, CHEK2, NBN, NF1, PALB2, PTEN, STK11 y TP53. Se excluyeron 15 pacientes que tuvieron indicación de testeo molecular pero no realizaron el estudio, 12 por falta de acceso y cobertura del servicio de salud y 3 porque se negaron a realizar el análisis. Todas las pacientes tuvieron consulta de asesoramiento genético oncológico previo a la toma de muestra de sangre.

El criterio de selección de testeo está ampliamente descripto, las pacientes con CMTN con diagnóstico antes de los 60 años se acepta como criterio único, o mujeres con CMTN diagnosticado más allá de los 60 años e historia familiar con patrón de cáncer hereditario.^{7,8}

Con la aprobación del Comité de Ética del Centro de Mastología, se consultaron las historias clínicas de las pacientes, para obtener las siguientes variables: edad al diagnóstico del cáncer, tipo histológico, grado nuclear (GN), estructura familiar limitada (EFL), historia familiar de cáncer de mama/ovario, antecedentes personales de otras

neoplasias, test genético realizado (BRCA1/2 o panel genético completo), tamaño tumoral, TNM y estadio clínico. La EFL se definió como menos de 2 parientes femeninas de primer o segundo grado que sobrevivieron más de 45 años en cualquier linaje. Esta estructura familiar se asocia a menos probabilidad de expresión de enfermedad en generaciones precedentes, y por lo tanto, a una pérdida del patrón fenotípico de cáncer hereditario.⁹

Se utilizó un test t para la comparación de medias de variables cuantitativas, y se analizó la relación entre variables cualitativas mediante la prueba de independencia Chi-cuadrado de Pearson. Se definió como nivel significativo un $\alpha=0.05$ indicando que las pruebas que arrojaron un p-valor menor a 0.05 se tomaron como estadísticamente significativas. El análisis de los datos se llevó a cabo con el software libre R.

RESULTADOS

En el período comprendido entre enero 2014 y diciembre 2019, se estudiaron mediante análisis molecular, un total de 97 pacientes con CMTN, en el Centro de Mastología de la ciudad de Rosario.

De las 97 pacientes, al 62.9% (n:61) se le realizó estudio para BRCA 1 y 2, de las cuales 36.1% presentaron VP+. Al 37.1% (n:36) restante, se le realizó panel de genes de susceptibilidad para CMTN, con un 27.8% de VP+.

La edad promedio ($\pm$ DE) de las pacientes fue de 40.5 ($\pm$ 10.1) años. En 32 pacientes se obtuvieron VP+ (33.0%), 8 obtuvieron variante de significado incierto (8.2%) y 57 resultados VP- (58.8%). Para el análisis siguiente se considera VP- a aquellas pacientes que no obtuvieron VP+ como aquellas que obtuvieron variante de significado incierto. En la tabla 1, se describen la distribución de paciente según el grupo y las variables analizadas.

Tabla 1. Distribución de pacientes según el grupo y las variables analizadas.

Variables	Total (N=97) N (%)	VP+ por total de variable n (%)	VP+ (n=32) n (%)	VP- (n=65) n (%)	p-valor
Tipo de estudio					
BRCA 1 y 2	61 (62.9)	22 (36.1)	22 (68.7)	39 (60.0)	
Panel	36 (37.1)	10 (27.7)	10 (31.3)	26 (40.0)	
Edad (media $\pm$ DE)	40.5 $\pm$ 10.1		40.5 $\pm$ 10.9	40.5 $\pm$ 9.8	0.992 (0.10)
Edad					
Menor a 50	76 (78.4)	22 (28.9)	22 (68.8)	54 (83.1)	0.107
50 años o más	21 (21.6)	10 (47.6)	10 (31.2)	11 (16.9)	
Antecedente familiar					
Ca Mama	60 (61.8)	27 (45)	27 (84.3)	33 (50.8)	0.001
Ca Ovario	15 (15.4)	10 (66.7)	10 (31.2)	5 (7.7)	0.003*
Otro antecedente	4 (4.1)		2 (6.3)	2 (3.1)	0.459
Estructura familiar limitada	21 (21.6)	10 (47.6)	10 (31.25)	11 (16.9)	0.107
Histología					
Ductal	84 (86.6)	29 (34.5)	29 (90.6)	55 (84.6)	
Alto grado	28 (33.3)	14 (50)	14 (48.2)	14 (25.5)	0.034
Otra	13 (13.4)	3 (23.1)	3 (9.4)	10 (15.4)	0.414
Tamaño tumoral (mm) (media $\pm$ DE)	29.6 $\pm$ 18.1		32.6 $\pm$ 20.9	28.2 $\pm$ 16.5	0.261

P-valor asociado a prueba Chi-cuadrado de independencia o t-Student de igualdad de medias.

** La prueba puede no tener validez debido a que no cumple las condiciones el tamaño de muestra*

mm: milímetros; DE: desvío estándar.

Edad al diagnóstico de CMTN

De las mujeres VP+, 84.3% (n:27) fue diagnosticada con cáncer entre los 30 y 57 años. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las edades medias ($p=0.99$) para ambos grupos, como así tampoco para las desviaciones estándares correspondientes ($p=0.10$). Cuando se analizaron en menores a 50 años y mayores o iguales de 50 años, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre las categorías de edad y el resultado del test, ($p=0.107$). Ver Tabla 1. Se testearon 3 pacientes mayores de 60 años (62, 63 y 77 años), en este caso, porque tenían antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario, y todas arrojaron resultado negativo. Analizando las edades en grupos etarios decenales, no se halló una relación estadísticamente significativa entre las categorías de edad y el resultado del test, ($p=0.119$). Ver Tabla 2.

Tabla 2. Resultado del test según grupo etario.

Grupo etario	Total (N=97) N (%)	VP+ (n=32) n (%)	VP- (n=65) n (%)
20 a 29 años	10 (10.3)	5 (15.6)	5 (7.7)
30 a 39 años	43 (44.3)	12 (37.5)	31 (47.7)
40 a 49 años	23 (23.7)	5 (15.6)	18 (27.7)
50 a 59 años	18 (18.6)	10 (31.3)	8 (12.3)
60 a 69 años	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (3.1)
70 a 79 años	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

Antecedentes familiares

En el grupo de pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama, obtuvieron VP+ el 45.0%, mientras que en el grupo sin antecedentes familiares de cáncer de mama sólo un 13.5%. Mientras que aquellas pacientes VP+, 84.3% presentaron antecedentes familiares de cáncer de mama.

En el caso de antecedentes familiares de cáncer de ovario, un 66.7% presentó VP+ y sólo el 26.8% de quienes no tenían antecedentes.

Sólo 4 pacientes presentaron otro tipo de antecedente oncológico personal. Dos pacientes (50%) obtuvieron VP+ y otras dos VP-. En el grupo VP+ ambas refirieron cáncer de ovario, en el grupo VP- una cáncer de ovario y la otra cáncer de tiroides.

Se halló una relación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama y el resultado del test ($p=0.001$).

Estructura familiar limitada

Un total de 21 pacientes refirieron estructura familiar limitada. De estas 21, un 47.6% (n:10) obtuvo VP+, representando 31.2% del total de VP+. De aquellas que no refirieron estructura familiar limitada, el 28.9% obtuvo VP+. Esta diferencia en los porcentajes no resulta estadísticamente significativa ($p=0.107$).

Histología

Un 86.6% presentaron al diagnóstico carcinoma de tipo ductal "sin especificar tipo" (NOS). De ellas, un 34.5% obtuvo VP+. De las restantes pacientes, un 23.1% obtuvieron VP+. No se halló una relación estadísticamente significativa entre el tipo histológico y el resultado del test ($p=0.414$).

Dentro de las pacientes con cáncer de mama invasor tipo NOS, un 33.3% presentó carcinoma de alto grado nuclear, dentro de este subgrupo, un 50% obtuvo VP+, mientras que en el grupo que no tenía carcinoma de alto grado, sólo el 26.8% arrojó VP+. Esta diferencia en los porcentajes resulta estadísticamente significativa ($p=0.034$).

Tabla 3. Tamaño de tumor (mm) según resultado del análisis molecular.

Resultado	Mínimo	Media	DE	Máximo
VP+	12	32.6	20.9	120
VP-	8	28.8	16.5	100
General	8	29.6	18.1	120

Tabla 4. Variantes patogénicas.

BRCA1	BRCA2	PALB2
c.66dupA	c.3860dupA	c.1653T>A
c.68_69delAG (n:2)	c.5851_5854delAGTT	c.1838delA
c.131G>T (n:2)	c.8463dupT	c.8463dupT
c.181G>T	c.8633-1G>A	c.8633-1G>A
c.190T>C		
c.191G>A		
c.302-1G>A		
c.546G>T		
c.843_846del		
c.3001G>T		
c.3257T>G		
c.3756_3759delGTCT		
c.3841C>T		
c.4117G>T		
c.4128_4129delAA (n:2)		
c.4675+2T>A		
c.4327C>T		
c.5553C>G		
c.4096+1G>A		
c.3120G>T		
c.4484G>T		
c.3485delA		
c.798_799del		

Nomenclatura ACGM 2015.

Tamaño tumoral

La media general fue de 29.6 mm con una desviación estándar de 18.1mm. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los tamaños promedio entre los grupos VP+ vs VP- ($p=0.261$). Ver Tabla 3.

Estadío clínico

Teniendo en cuenta el estadío clínico según TNM, del total de pacientes con estadío I un 27.6% resultó VP+. Un 31.8% de las pacientes con estadío IIA resultaron VP+, y un 28.6% de las pacientes con estadío IIIA resultaron VP+. El 50% de las pacientes con estadío IIB y IIIB resultaron VP+ y sólo 1 presentó estadío IV obteniendo VP- para el test.

Variantes patogénicas

De las pacientes testeadas VP+, 26 lo fueron para BRCA1 (81.3%), cuatro para BRCA2 (12.5%) y sólo dos para PALB2 (6.2%). Ver Tabla 4.

Del total de pacientes VP+ para BRCA1, 73.1% tenían menos de 50 años, opuesto al grupo de pacientes VP+ para BRCA2, el 75% tenían 50 años o más.

De las pacientes VP+ para BRCA1, un 88.5% presentó antecedentes familiares de cáncer de mama y un 75% presentaba antecedentes en el grupo VP+ para BRCA2.

El tamaño tumoral promedio en el grupo de pacientes VP+ para BRCA1 fue de 31.2mm con una desviación de 14mm. En el grupo de pacientes VP+ para BRCA2 la media fue de 50.2mm con una desviación de 47.4mm. No se halló una diferencia estadísticamente significativa para los tamaños promedios pero sí para las variancias ($p=0.001$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, presentamos, en nuestro conocimiento, la serie más grande de pacientes con CMTN analizadas con estudios genéticos en Argentina. En el 33% de las pacientes se obtuvieron VP+ en el estudio molecular, lo cual demuestra la importancia de la indicación del testeo en este grupo de mujeres. De éstas, el 81.3% lo fueron para BRCA1, el 12.5% para BRCA2 y el 6.2% para PALB2, lo cual evidencia la asociación entre VP+ del gen BRCA1 y el CMTN, aunque también subraya la importancia de ampliar el espectro de genes a estudiar en estas pacientes. Así mismo, la alta prevalencia de VP+ en BRCA asociado a CMTN, concuerda con las publicaciones realizadas en poblaciones no argentinas.¹⁰

Con respecto a la edad al diagnóstico del cáncer de mama, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes con VP+ y VP-. Las mujeres con CMTN tienen en promedio una edad de diagnóstico más temprana cuando se compara con el resto de los subgrupos como los luminales o HER2+.¹¹

Una de las limitaciones de nuestro trabajo, probablemente relacionado al tamaño muestral, es que no permitió evaluar diferencias en la prevalencia de VP+ entre mujeres mayores y menores de 50 años.

Múltiples estudios identificaron subgrupos en los que la prevalencia de VP+ BRCA1 y BRCA2 es suficiente para justificar la realización de las pruebas (como las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 40 años, cáncer de ovario seroso papilar, cáncer de mama en el hombre e individuos de ascendencia judía Ashkenazi con cáncer de mama y ovario).^{10,12}

Las guías del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina recomiendan el estudio de BRCA1 y BRCA2 para pacientes que reúnen criterios de cáncer de mama y ovario hereditario o con CMTN diagnosticado antes de los 60 años. Sin embargo, la recomendación de estudiar otros genes no está realmente establecida porque aún no está determinado el riesgo de padecer un CMTN asociado con VP+ en otros genes de predisposición.¹³ En concordancia con la indicación de estudiar pacientes con CMTN menores de 60 años, la mayoría de las pacientes testeadas en nuestro estudio, desarrollaron cáncer antes de los 60 años. Sólo se testearon 3 pacientes mayores de 60 años (62, 63 y 77 años), en este caso, porque tenían antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario, y todas arrojaron resultado negativo.

Se halló una relación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama y el resultado del test ($p=0.001$), es decir, la presencia de antecedentes familiares aumenta la probabilidad de resultado positivo. En un estudio con más de 1800 mujeres con CMTN, las pacientes con historia familiar de cáncer de mama y cáncer de ovario, fueron relacionadas con VP+ en el gen BRCA1 (50%; $p<.001$) y (18%; $p<.001$), respectivamente; mientras que las BRCA2 sólo estuvieron en relación con el antecedente familiar de cáncer de ovario. Sin embargo, aquellas mujeres con VP+ en genes no-BRCA, no fueron asociadas significativamente con una historia familiar de cáncer de mama u ovario. Por esto, muchas pacientes con VP+ en genes de predisposición para CMTN pueden no ser identificadas por su historia familiar.¹⁰ En nuestra serie, evaluamos como uno de los criterios de testeo la “estructura familiar limitada” (EFL), y en estas pacientes, si bien el resultado no fue estadísticamente significativo comparado entre pacientes VP+, encontramos proporcionalmente más VP que el total de nuestra serie (47.6 vs 33%), lo que subraya la importancia de este criterio de evaluación para seleccionar candidatas a testeo. En el estudio que confirmó la utilidad de este criterio, la EFL fue un predictor de resultado positivo (odds ratio, 2.8; IC 95%, 1.19-6.73).⁹ Esto es consistente también con la herencia autosómico dominante de variantes que tienen expresión limitada por el sexo.

Al analizar el tamaño del tumor, la media general fue de 29.6 mm con una desviación estándar de 18.1mm entre las pacientes VP+, no encontramos diferencias significativas en el tamaño tumoral al diagnóstico de cáncer ($p=0.261$). En este punto, la evidencia actual no es concluyente, ya que un metaanálisis indicó que las pacientes portadoras de VP en BRCA1, presentaron al diagnóstico, un tamaño tumoral superior al de las BRCA2 y a las pacientes VP-.¹⁴ Otros estudios han reportado que el tamaño tumoral no fue significativamente diferente entre los tumores en BRCA1 y los tumores en BRCA2 portadoras de VP.^{15,16}

Encontramos una asociación entre el alto grado tumoral y VP+. En un estudio que incluyó 1824 mujeres con CMTN, las pacientes VP+ presentaron tumores de mayor grado que las pacientes VP- ($p=0.001$). Aunque el 83% (1117 de 1351) de todos los CMTN con datos de histología fueron grado 3, esto aumentó al 94% (105 de 112) para los portadores de BRCA1 ($p=0.001$) y al 90% (35 de 39) para los portadores de BRCA2 ($p=0.35$); sin embargo, esto disminuyó ligeramente al 82% (37 de 45) para CMTN en portadoras de VP no BRCA1-2 ($p=0.84$).¹¹

El estudio genético germinal de pacientes CMTN utilizando paneles de genes (extendido), es ahora una práctica común, relacionado a la evolución de las plataformas de análisis, y la identificación de genes de predisposición distintos a BRCA1-2 puede ser del orden del 5% de las pacientes CMTN no seleccionadas por edad al diagnóstico o por historia familiar¹⁷, pero se necesita una mayor comprensión de estos genes que conduzca a un mejor manejo clínico de las personas en riesgo o diagnosticadas con este subtipo molecular. Entre estos genes de predisposición al CMTN, sólo BRCA1 ha sido determinado como gen de susceptibilidad, aunque VP de BARD1, BRIP1, PALB2 y RAD51C y D han sido reportadas en relación a CMTN y a otros subtipos moleculares.¹⁸ En nuestra serie sólo un tercio de las pacientes se testearon con panel extendido para cáncer de mama hereditario. Esto está relacionado a la disponibilidad de paneles en nuestro medio durante la evaluación de las pacientes mediante estudios genéticos a través del tiempo, lo que puede haber limitado el hallazgo de VP+ en genes no-BRCA.

Estos hallazgos sugieren que los criterios para estudiar pacientes con CMTN deberían expandirse para incluir pruebas de todos los genes, independientemente de la edad al diagnóstico y la historia familiar de cáncer.¹³

Aunque las pruebas basadas en paneles pueden identificar a las mujeres no afectadas con mayor riesgo de CMTN y otros tipos de cáncer que pueden beneficiarse de las estrategias de evaluación de riesgos, las pruebas genéticas también pueden identificar a las personas que pueden beneficiarse de estrategias terapéuticas específicas, lo cual nos indica que el análisis molecular cumple los criterios aceptados de “biomarcador”, al mismo nivel por ejemplo, que el dosaje del receptor estrogénico.¹⁹

Encontramos como predictores de mayor probabilidad de resultado positivo, edad al diagnóstico menor a 50 años, presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario, presencia de alto grado nuclear en la muestra de biopsia. Así mismo, demostramos que el criterio “estructura familiar limitada”, se puede aplicar a las pacientes de nuestro medio.

En definitiva, el análisis molecular de las pacientes con CMTN debería considerarse práctica estándar al menos en este subgrupo, en vista de que el resultado puede direccionar no sólo estrategias preventivas, con el objetivo de disminuir incidencia de segundos primarios u otros tumores como cáncer de ovario, sino también porque podría seleccionar candidatas a beneficiarse con medicación específica.

Como conclusión, encontramos un alta prevalencia de VP+ en una serie de pacientes con CMTN, particularmente en mujeres con tumores de alto grado, premenopáusicas al diagnóstico y con antecedentes familiares de cáncer de mama /ovario.

REFERENCIAS

1. The global cancer observatory. Globocan, 2018 [Internet]. International Agency for Research on Cancer 2020, World Health Organization. 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-factsheet.pdf> ◀
2. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938-48. ◀
3. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*. 2010;7(5):e1000279. ◀
4. Comen E, Davids M, Kirchoff T, Hudis C, Offit K, Robson M. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to «triple-negative» breast cancer in Ashkenazi Women. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(1):185-90. ◀
5. LaDuca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2014;16(11):830-7. ◀
6. Núñez LM, Cólica V, Valdez R, Telias D, Schenone G. Ase-soramiento Genético en Oncología. Manual Para la Práctica Clínica. [Internet]. Ministerio de Salud Argentina. [citado 30 de mayo de 2021]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/bancos/materiales-para-equipos-de-salud?field_proble-matica_target_id=40&field_soporte_target_id=129&title= ◀
7. Nuñez LM, Pesce V, Viniegra M, Buffa R, Tabares G. Pautas para la Detección y Estudio de Casos con Alto Riesgo de Cáncer de Mama Heredo-Familiar [Internet]. Banco de Re-cursos de Comunicación del Ministerio de Salud de la Na-ción | Pautas para la Detección y Estudio de Casos con Alto Riesgo de Cáncer de Mama Heredo-Familiar. [citado 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/pautas-para-la-deteccion-y-estudio-de-casos-con-alto-riesgo-de-cancer-de-mama-heredo> ◀
8. Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020: Featured Up-dates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(4):380-91. ◀
9. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, et al. Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. *JAMA*. 2007;297(23):2587-95. ◀ ◀
10. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Inciden-ce and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011;17(5):1082-9. ◀ ◀
11. Carey L, Winer E, Viale G, Cameron D, Gianni L. Triple-ne-gative breast cancer: disease entity or title of convenience? *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(12):683-92. ◀ ◀
12. Hartman A-R, Kaldete RR, Sailer LM, et al. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-ne-gative breast cancer. *Cancer*. 2012;118(11):2787-95. ◀
13. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, et al. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Can-cer Panel Testing. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(8):855-62. ◀ ◀
14. Chen H, Wu J, Zhang Z, et al. Association Between BRCA Status and Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2018;9:909. ◀
15. Xu J, Wang B, Zhang Y, Li R, Wang Y, Zhang S. Clinical implications for BRCA gene mutation in breast cancer. *Mol Biol Rep*. 2012;39(3):3097-102. ◀
16. Yu J-H, Lee JW, Son BH, et al. Characteristics of BRCA1/2 Mutation-Positive Breast Cancers in Korea: A Comparison Study Based on Multicenter Data and the Korean Breast Cancer Registry. *J Breast Cancer*. 2014;17(2):129-35. ◀
17. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large tri-ple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin On-col*. 2015;33(4):304-11. ◀
18. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene pa-nel of hereditary cancer genes. *Cancer*. 2017;123(10):1721-30. ◀
19. Offit K. Personalized medicine: new genomics, old les-sons. *Hum Genet*. 2011;130(1):3-14. ◀

DEBATE

Dr. Billinghamurst: ¿Qué hicieron de distinto después, cuando les dio positivo? ¿Qué conducta cambiaron? ¿Cuál fue el procedimiento específico que hicieron para estas pacientes?

Dr. Soso: Eso habla un poco más del seguimiento. Este no es un trabajo de seguimiento, es un trabajo de corte transversal. El 100% de las pacientes recibieron mastectomía y todas mastectomía bilateral. Si usted se refiere a eso, esta es la respuesta.

Dr. Billinghamurst: Era un dato para saber. ¿Pero no les cambió después? ¿En el ovario, no le hicieron nada?

Dr. Soso: No es parte del trabajo, pero todas las pacientes con el diagnóstico de la variante patogénica, luego de la paridad cumplida, también realizaron salpingooforectomía bilateral.

Dr. Terrier: El trabajo ya tiene un tiempo ¿no? Quería preguntarte sobre lo que ustedes llaman ahí, estudio extendido, que son doce genes. Lo que yo veo, de pacientes propios, que no los asesoro personalmente si no que lo hace el especialista del equipo, es que en la actualidad, prácticamente a todas las pacientes se les hace un test de 30 genes. ¿Cómo se manejan hoy en día, si bien eso no es de este trabajo?

Dr. Soso: Entre fines del año pasado y este año han salido estudios de muchísimas pacientes. Hoy en día tenemos más genes. Este estudio que realizamos es hasta diciembre de 2019, pero se han ido agregando genes como el BRAD51C y el 51D, entre otros. Pero siempre teniendo en cuenta el patrón fenotípico, y más si hay antecedentes de cáncer hereditario. Por eso es importante que todas las pacientes, más allá de tener un cáncer de mama triple negativo y la indicación de un test genético, que sean evaluadas en un consultorio de asesoría genética.

Dr. Cassab: Esta consulta no es del alcance de tu trabajo, parece que te preguntamos todas cosas que no están. Pero me gustaría saber, si afuera del trabajo, en pacientes jóvenes, con antecedentes familiares (hablo de jóvenes menores de 40 años), con cáncer de mama y que son HER o luminales ¿Piden los estudios, los paneles?

Dr. Soso: Habitualmente lo que indicamos es la consulta de asesoramiento. Después, nuestro especialista, el Dr. Tabares, decide si se realiza el test. Es una indicación de asesoramiento genético la que usted menciona. La realidad es que en muchas de estas situaciones, los test genéticos son negativos. Pero lo primordial es la consulta de asesoramiento genético y que luego el genetista haga su evaluación de acuerdo a todo el árbol genealógico.

Dr. Cassab: A todo el árbol genealógico. A los dondeles y los cuadrados.

Dr. Soso: Exactamente.

Dr. Cassab: Bueno, muchas gracias, Dr. Soso.