



## Cartas científicas

# Implicaciones quirúrgicas de paneles multigénicos durante el tratamiento quimioterápico neoadyuvante en mujeres de alto riesgo con cáncer de mama



## Surgical implications of multigenic testing during neoadjuvant chemotherapy treatment in high-risk women with breast cancer

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente en la mujer, y la principal causa de muerte por esta motivo<sup>1</sup>. El cáncer de ovario (CO) es el cáncer ginecológico con mayor mortalidad<sup>2</sup>. El cáncer hereditario supone entre un 8-10% del total de los tumores diagnosticados. Aproximadamente el 5-10% de los CM y el 10-15% de los CO son hereditarios, y el 25% se han relacionado con mutaciones en línea germinal en BRCA1/2<sup>1</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es analizar la utilidad de paneles multigénicos (PM) en pacientes afectas de CM en tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (QTN) con criterios clínicos para estudio genético de cáncer hereditario (tabla 1).

Realizamos en el Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, un estudio prospectivo y observacional durante los años 2019-2020. De un total de 98 mujeres con CM localmente avanzado candidatas a tratamiento con QTN, se incluyeron 19 pacientes (19,4%) (tabla 2).

Se realizó mediante estudio de secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) paneles multigénicos por extracción de ADN a través de sangre periférica. Las variantes patogénicas (VP) o variantes probablemente patogénicas (VPP) encontradas fueron confirmadas mediante amplificación de sondas tras ligación múltiple o Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). Se analizaron los genes BRCA1, BRCA2, CDH1, PTEN, STK11, TP53, ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2, MSH6, RAD51C, RAD51D, MSH2, MLH1, MUTYH y PMS2. Las participantes firmaron el consentimiento informado, se han seguido los protocolos de los centros de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes, y se ha respetado la privacidad de los sujetos. El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el programa estadístico SPSS® versión 22.

La mediana de edad fue de 45 años (RIQ: 40-50). En el 31,6% de los casos se identificó una VP: 4 en BRCA1 (21,05%), una en MUTYH (5,26%) y una en CHEK2 (5,26%). Trece pacientes presentaron BRCA no informativo (negativo). Todas las pacientes con VP en BRCA1 optaron por cirugía de su cáncer de mama y mastectomía reductora de riesgo (MRR) de la mama contralateral, y un 75% además salpingooforectomía reductora de riesgo (SORR) en un mismo acto quirúrgico. No se realizó en las pacientes con VP en los genes CHEK2 y MUTYH cirugías reductoras de riesgo (CRR) por no estar indicado tras revisar los antecedentes familiares.

El desarrollo de la NGS ha mejorado la capacidad de estudiar numerosos genes al mismo tiempo disminuyendo los costes. El síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

**Tabla 1 – Criterios clínicos de selección de estudio genético**

Un solo caso. Independientemente de la familia:
Mujer afecta de CM y CO (meta/sincrónico)
CM ≤ 40 años
CM bilateral (el primer tumor ≤ 40) o CM triple negativo ≤ 60 años
CO epitelial no mucinoso alto grado ó tumor de trompa ó peritoneal primario
CM en varón
Dos o más casos. Familiar de primer grado (padres, hijos y hermanos) y segundo grado (abuelos, nietos, tíos, sobrinos):
CM bilateral cualquier edad + CM < 50 años
CM y CO
2 CM < 50 años
Tres o más casos. Familiares directos con CM y/o CO:
≥ 3 CM ± CO

CM: cáncer de mama; CO: cáncer de ovario.  
Llort Pursals y Ramón y Cajal<sup>3</sup>.

Tabla 2 – Características de los pacientes

Individuo	Edad	Inmunohistoquímica	Criterios	Tipo de mutación	MRR	SORR
1	38	Her 2	> 1 caso	BRCA1	Sí	Sí
2	42	Triple negativo	> 1 caso	BRCA no informativo	No	No
3	41	Triple negativo	Caso único	BRCA no informativo	No	No
4	48	Triple negativo	> 1 caso	BRCA1	Sí	Sí
5	53	Luminal B1	> 1 caso	BRCA1	Sí	Sí
6	46	Luminal B1	> 1 caso	BRCA1	Sí	No
7	50	Triple negativo	> 1 caso	BRCA no informativo	No	No
8	48	Luminal B2	> 1 caso	BRCA no informativo	No	No
9	28	Triple negativo	Caso único	MUTHY	No	No
10	45	Luminal B2	Caso único	CHEK2	No	No
11	42	Triple negativo	> 1 caso	BRCA no informativo	No	No
12	45	Luminal B2	Caso único	BRCA no informativo	No	No
13	51	Luminal A	> 1 caso	BRCA no informativo	No	No
14	37	Luminal B1	> 1 caso	BRCA no informativo	No	No
15	50	Triple negativo	> 1 caso	BRCA no informativo	No	No
16	32	Triple negativo	Caso único	BRCA no informativo	No	No
17	40	Luminal A	> 1 caso	BRCA no informativo	No	No
18	48	Triple negativo	Caso único	BRCA no informativo	No	No
19	50	Luminal A	> 1 caso	BRCA no informativo	No	No

MRR: mastectomía reductora de riesgo; SORR: salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo.

(SCMyOH) está vinculado a VP/VPP en genes de penetrancia alta (BRCA1/2, TP53, PALB2, PTEN) y moderada (CHEK2, CDH1, entre otros)<sup>4,5</sup>.

En nuestro caso, se obtuvo el resultado previo a la intervención quirúrgica, por lo que el estudio genético fue de utilidad en aquellas portadoras de VP en genes de alto riesgo para SCMyOH. Se planificó la intervención del tumor y la CRR de la mama contralateral y SORR en aquellas que lo desearon. Todas las intervenciones se realizaron en pacientes portadoras de BRCA1, ya que no se encontraron VP en otros genes de alto riesgo (BRCA2, PALB2, TP53, entre otros). Se debe a la baja prevalencia de estos en la población, que se sitúa en torno al 6% de las familias con síndrome de cáncer hereditario<sup>5</sup>. En los casos de resultado negativo (no informativo), no estaba indicada la MRR. El beneficio de CRR en genes de riesgo moderado (ATM, CHEK2, etc.) es controvertido y se consensuará en base a historia familiar y preferencias de la paciente tras explicar detalladamente los riesgos y beneficios. No está demostrado que en estos casos se aumente la supervivencia global de las pacientes intervenidas. En las pacientes portadoras de VP en el gen CHEK2, se podría ofrecer en aquellos casos con alta carga familiar o valorar en portadoras de una variante de delección (del1100C) a pesar de baja carga familiar. La del1100C parece contribuir a incrementar el riesgo de CM respecto a otras VP en este gen. En un estudio de casos y controles se describió una OR: 2,55 (IC 95%: 2,10-3,10; p < 0,001)<sup>6</sup>. Por otro lado, MUTYH es un gen asociado a la poliposis adenomatosa familiar atenuada cuando se detectan VP en homocigosis, caracterizada por un alto riesgo de cáncer colorrectal (CCR)<sup>7</sup>. El incremento de riesgo de CM y CCR en su forma heterocigótica no se ha podido demostrar tras varios estudios. En estos casos se recomendará seguimiento mediante colonoscopia en función de antecedentes familiares de CCR de primer/segundo grado<sup>8</sup>.

Los genes BRCA1/2 con VP/VPP suponen el 20-25% aproximadamente del total de SCMyOH<sup>9</sup>, lo cual coincide con nuestros hallazgos. Es por ello, que en los lugares donde sea difícil acceder a un estudio genético mediante NGS donde

se prevé que el tiempo de estudio va a ser prolongado, se podría solicitar inicialmente el estudio únicamente de los genes BRCA1/2, mediante MLPA y en caso de obtener un estudio no informativo valorar ampliar el resto de genes en función de los antecedentes familiares. De esta forma se acortaría el tiempo del resultado, disminuyen los costes y mejora el rendimiento del estudio.

Para concluir, el uso de PM mediante NGS es una herramienta útil en el diagnóstico de SCMyOH, dado que encontramos una alta prevalencia de VP que justifica la necesidad de estudiar a estas pacientes, beneficiándose de la intervención del tumor y CRR en un mismo acto quirúrgico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Winters S, Martin C, Murphy D, K Sholkar N. Breast cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl.* 2017;151:1-32.
- Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ.* 2020;371:1-20.
- Llort Pursals G, Ramón y Cajal T. Aspectos clínicos de predisposición hereditaria al cáncer de mama y al cáncer de ovario. En: Aguirre Ortega E, editora. *Cáncer hereditario.* Sociedad Española Oncología Médica. 3.ª ed. Madrid: GoNext Producciones; 2019. p. 155-88.
- Hoang LN, Gilks BC. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome: Moving beyond BRCA1 and BRCA2. *Adv Anat Pathol.* 2018;25:85-95.
- Cornelia Kraus, Hoyer J, Vasileiou G, Wunderle M, Lux MP, Fasching PA, et al. Gene panel sequencing in familial breast/ovarian cancer patients identifies multiple novel mutations also in genes others than BRCA1/2. *Int J Cancer.* 2017;140:95-102.
- Schmidt MK, Hogervorst F, Hien RV, Cornelissen S, Broeks A, Adank MA. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2\*1100delC Carriers. *J Clin Oncol.* 2016;34:2750-60.
- Win AK, Reece JC, Dowty JG, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, et al. Risk of extracolonic cancers for people with

- biallelic and monoallelic mutations in *MUTYH*. *Int J Cancer*. 2016;139:1557-63.
8. Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. NCCN. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Versión 1. 2021 [consultado Ene 2020] Disponible en: <https://www.nccn.org>
9. Maxwell KN, Wubbenhorst B, D'Andrea K, Garman B, Long JM, Powers J, et al. Prevalence of mutations in a panel of breast cancer susceptibility genes in BRCA1/2- negative patients with early-onset breast cancer. *Genet Med*. 2015;17:630-8.

Laura Sánchez Escudero\*, María Yeray Rodríguez Garcés y Francisco Javier Jiménez Ruiz

Servicio de Oncología Médica, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [lsanchezes1992@hotmail.com](mailto:lsanchezes1992@hotmail.com)  
(L. Sánchez Escudero).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2022.03.014>  
0009-739X/

© 2022 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Cooperación internacional para especialistas en cirugía general: resultados de la encuesta nacional sobre la importancia y la implicación de la cirugía española en cooperación internacional



### International cooperation for general surgeons: Results of the national survey about the implication and importance of the Spanish surgery in international cooperation

Según la Declaración de los Derechos Humanos y la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obtención del grado máximo de salud es uno de los derechos fundamentales del ser humano<sup>1,2</sup>. En un mundo de desigualdades crecientes parece que estamos lejos de conseguirlo.

La cirugía, en términos de salud global, ha sido dejada de lado dado el alto coste de sus actividades y al considerarse que su capacidad para disminuir la carga de morbilidad global es relativamente baja. La carga de morbilidad global es una magnitud comparativa de la pérdida de salud como consecuencia de enfermedades, lesiones y factores de riesgo en función de la edad, del sexo y de la ubicación geográfica en momentos específicos<sup>3,4</sup>. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico es necesario para reducir hasta el 30% de esta carga. Los países con mayor carga de morbilidad tienen menor capacidad de gestionarla<sup>5,6</sup>. La dificultad en el acceso, el elevado coste de los tratamientos o las desigualdades entre países de renta alta y renta media-baja son los principales factores limitantes<sup>3,7,8</sup>. La falta de personal sanitario cualificado y el uso de instrumental obsoleto o dañado disminuyen la calidad y aumentan las complicaciones<sup>3</sup>. Por otro lado, la cirugía de calidad es coste-efectiva, aumentando la calidad de vida de los pacientes y disminuyendo el impacto económico por enfermedad en los países con ingresos medios y bajos<sup>9,10</sup>.

Las asociaciones quirúrgicas participan en la realización de campañas formativas, en el desarrollo de campañas quirúrgicas o creando convenios y relaciones bilaterales con

asociaciones internacionales de corte similar. Desde su Grupo de Colaboración Humanitaria (GCH), la Asociación Española de Cirujanos (AEC) promueve iniciativas formativas, alianzas y la sostenibilidad de proyectos, solidificando el papel del cirujano dentro de la Cirugía Global (*Global Surgery*). Es necesario conocer la relación de sus inscritos con la colaboración humanitaria para poder fundamentar las actuaciones y establecer prioridades. Para ello se diseñó una encuesta de 20 preguntas acerca de la participación en proyectos, así como la importancia percibida y la formación en cooperación internacional y colaboración humanitaria (CICH).

La encuesta recibió 570 respuestas. Los encuestados fueron en su mayoría especialistas en activo (80,4%), mujeres (51%), y se dedicaban a la cirugía general (62%) o a la coloproctología (12,5%). La edad media fue de 46 años. Por grupos de edad, se observó un incremento de la presencia de mujeres en las nuevas generaciones. El 73% de quienes habían participado en alguna campaña de colaboración humanitaria lo habían hecho en proyectos quirúrgicos. Hay una diferencia entre los grupos de edad en cuanto a dicha participación y a mostrar un gran interés en formar parte de algún proyecto entre los que aún no lo han hecho (tabla 1).

El 58% de quienes han participado en un proyecto quirúrgico fueron hombres. Solo el 28% de cirujanas ha participado en proyectos quirúrgicos, frente al 40% de varones. El 50% de cirujanas no habían participado en ningún proyecto quirúrgico, pero desearían hacerlo. Hay una tendencia al alza