



## ORIGINAL

# Portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *2* en familias de alto riesgo del área de Ciudad Real (España): prevalencia mutacional y características clínico-patológicas del cáncer de mama y ovario



Maria del Carmen Manzanares Campillo<sup>a,\*</sup>, Virginia Muñoz Atienza<sup>a</sup>,  
Eva María Sánchez Tapia<sup>b</sup> y Jesús Martín Fernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>b</sup> Laboratorio 14, Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-Centro Superior de Investigaciones Científicas, Salamanca, España

Recibido el 27 de febrero de 2018; aceptado el 21 de abril de 2018

Disponible en Internet el 5 de junio de 2018

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama hereditario;  
Cáncer de ovario;  
Mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*;  
España

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la prevalencia mutacional en *BRCA1* y *2* de mujeres afectas por cáncer de mama/ovario en el área de Ciudad Real y describir las características clinicopatológicas de dichas neoplasias.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo. Se evaluaron 111 pacientes de familias de alto riesgo y se analizaron los antecedentes oncológicos, familiares y las mutaciones halladas en *BRCA1* y *2*.

**Resultados:** La prevalencia de mutaciones patogénicas en *BRCA* fue del 21,6% (16 en *BRCA2* y 8 en *BRCA1*). En las portadoras de mutaciones en *BRCA1* predominó el cáncer de mama: 10 casos (90,9%), tipo ductal infiltrante: 8 (72,7%), estadio II: 6 (54,5%), luminal A: 4 (36,4%), triple negativo: 4 (36,4%) y grado histológico 2: 3 (27,3%) y 3: 3 (27,3%). Las portadoras de mutaciones en *BRCA2* desarrollaron cáncer de mama en 16 casos (80%), tipo ductal infiltrante: 11 (55%), estadio II: 11 (55%), luminal A: 10 (50%) y grado histológico 2: 5 (25%).

**Conclusiones:** En nuestro análisis, la prevalencia de mutaciones en *BRCA2* fue superior a la registrada en *BRCA1*, en correspondencia con algunos estudios previos nacionales. Las características clinicopatológicas de los cánceres de mama/ovario en las portadoras de estas mutaciones fueron similares al perfil descrito en la literatura.

© 2018 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carmenmc2010@gmail.com](mailto:carmenmc2010@gmail.com) (M.d.C. Manzanares Campillo).

**KEYWORDS**

Hereditary breast cancer;  
Ovarian cancer;  
*BRCA1* and 2 mutations: Spain

## Carriers of *BRCA1* and 2 mutations in high-risk families from Ciudad Real (Spain): mutational prevalence and clinical-pathological characteristics of breast and ovarian cancer

**Abstract**

**Objective:** To determine the mutational prevalence in *BRCA1* and 2 among women with breast/ovarian cancer in Ciudad Real and to describe the clinical-pathological characteristics of these neoplasms.

**Patients and methods:** Descriptive study. A total of 111 patients from high-risk families were evaluated and the oncological history, family history, and *BRCA1* and 2 mutations found were analysed.

**Results:** The prevalence of pathogenic mutations in *BRCA* was 21.6% (16 in *BRCA2* and 8 in *BRCA1*). In *BRCA1* mutations, breast cancer was predominant: 10 cases (90.9%), infiltrating ductal type: 8 (72.7%), stage II: 6 (54.5%), luminal A: 4 (36.4%), triple negative: 4 (36.4%) and histological grade 2: 3 (27.3%) and 3: 3 (27.3%).

Among *BRCA2* mutation carriers, 16 (80%) developed breast cancer: infiltrating ductal type: 11 (55%), stage II: 11 (55%), luminal A: 50% (10) and histological grade 2: 5 (25%).

**Conclusions:** In our analysis, the prevalence of mutations was higher in *BRCA2* than in *BRCA1*, in agreement with some previous national studies. The clinical-pathological characteristics of breast/ovarian cancer in the carriers of these mutations were similar to the profile described in the literature.

© 2018 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

El cáncer de mama (CM) constituye la neoplasia más frecuente descrita en las mujeres a nivel mundial (25%), erigiéndose como la primera causa de muerte por cáncer en este sexo<sup>1</sup>. En España, en 2012 se diagnosticaron 25.215 nuevos casos de CM, con una mortalidad del 15,5% (6.075 casos)<sup>2</sup>.

Por otro lado, el cáncer de ovario (CO) es la séptima neoplasia más prevalente en las mujeres (3,6%), con la misma posición en cuanto a mortalidad, a nivel mundial<sup>1</sup>. En nuestro país constituye el sexto tumor más frecuente en mujeres (3,7%), con 3.236 nuevos casos diagnosticados en 2012 y la sexta causa de muerte por cáncer (4,7%)<sup>2</sup>.

Aunque la mayor parte de estas neoplasias son esporádicas, del 5 al 10% de los casos de CM y del 10 al 15% de los CO presentan una historia familiar y se engloban dentro del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario<sup>3,4</sup>. Aproximadamente el 20% de estos casos se asocian a mutaciones germinales en los genes *BRCA1* (*Breast Cancer susceptibility gene 1*, MIM # 113705) y *BRCA2* (*Breast Cancer susceptibility gene 2*, MIM # 600185), aunque estas cifras pueden variar según la población estudiada<sup>5</sup>. Estos genes actúan como supresores de tumores, y en familias de alto riesgo con un patrón de herencia autosómica dominante fueron identificados en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21), el gen *BRCA1* y el *BRCA2*, en el cromosoma 13 (13q12)<sup>3</sup>.

Las portadoras de mutaciones en estos genes presentan un riesgo incrementado de CM y CO. Kuchenbaecker et al.<sup>6</sup>, en un estudio reciente, describieron el riesgo medio acumulado a 80 años para portadoras de mutaciones en *BRCA1* en un 72% para CM y en un 44% para CO. En *BRCA2* el riesgo fue del 69% para CM y del 17% para CO.

Los genes *BRCA1* y 2 muestran un patrón mutacional heterogéneo que varía según los diferentes grupos étnicos y áreas geográficas analizadas<sup>7</sup>. En la base de datos *Breast Cancer Information Core* (BIC) se han registrado más de 1.800 mutaciones en *BRCA1* y más de 2000 en *BRCA2*<sup>8</sup>.

En general, los CM asociados a mutaciones en *BRCA1* son mayoritariamente ductales infiltrantes, de tipo basal (triple negativo), con un alto grado histológico, infiltración linfocitaria y márgenes continuos expansivos. Los CO suelen ser de tipo seroso, de alto grado y bilaterales<sup>9</sup>. Los CM relacionados con *BRCA2* parecen no diferir de los esporádicos<sup>3,10,11</sup>.

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar la prevalencia de mutaciones en los genes *BRCA1* y 2 de mujeres portadoras, afectas por CM/CO, en el área sanitaria de Ciudad Real y Puertollano, pertenecientes a familias de alto riesgo. Como objetivo secundario, planteamos describir las características clinicopatológicas de las neoplasias de mama u ovario en las pacientes portadoras de mutaciones en *BRCA1* y 2 analizadas en nuestra área.

**Pacientes y métodos**

Realizamos un estudio transversal, descriptivo, de noviembre de 2010 a diciembre de 2016, donde evaluamos 370 pacientes, pertenecientes a 347 familias de alto riesgo, estudiados en la consulta de consejo genético del Hospital General Universitario de Ciudad Real, provenientes del área sanitaria de Ciudad Real y Puertollano (337.618 habitantes).

La muestra analizada fue de 111 pacientes (111 familias) que cumplían los criterios de inclusión: mujeres con antecedentes personales de CM/CO evaluadas en la consulta, pertenecientes a familias de alto riesgo, en las que se analizaron las mutaciones en los genes *BRCA1* y 2.

La realización del estudio fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Ciudad Real. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de ser incluidos en el análisis.

El análisis molecular se realizó a partir de muestras obtenidas de sangre periférica de las pacientes en el laboratorio 14 del Centro de Investigación del Cáncer (Universidad de Salamanca-Centro Superior de Investigaciones Científicas) en Salamanca (España).

La muestra fue de 20 ml de sangre periférica recogida en un tubo con EDTA. La extracción de ADN se realizó de forma manual siguiendo los procedimientos estándar fenol-cloroformo y la del ARN total utilizando el reactivo TRIzol® reagent (LTC, California, EE.UU.).

Utilizamos tres aproximaciones diferentes para realizar el estudio de las mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2*:

- Amplificación mediante PCR de ambos genes y secuenciación directa por el método de Sanger mediante el analizador genético ABI PRISM 3130® utilizando para ello el BigDye Terminators® sequencing kit (ambos, Applied BioSystems, Nueva York, EE.UU.), en las 37 primeras pacientes.
- Sistema de resecuenciación BRCA MASTR® (Multiplicom, Niel, Bélgica) y marcado de cada muestra con oligonucleótidos específicos (Multiplicom, Niel, Bélgica) seguido de pirosecuenciación con 454 Junior (Roche, Basilea, Suiza), en las siguientes 52 mujeres.
- Opción b confirmando las mutaciones patogénicas mediante PCR específica de la zona en la que se localizó la alteración, con posterior secuenciación por el método de Sanger, en las últimas 22 pacientes de la muestra.

La confirmación de la mutación c.442\_4357del en *BRCA1* se realizó mediante *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) con el kit P002-C2 (MRC-Holanda, Ámsterdam, Países Bajos).

Las secuencias de referencia utilizadas para los análisis *BRCA1* y *BRCA2* fueron GenBank U14680.1 para *BRCA1* y GenBank NM.000059.1 para *BRCA2* (Base de datos de secuencias genéticas del National Institutes of Health, EEUU. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>). La nomenclatura de mutaciones se describe de acuerdo con la *Human Genome Variation Society* (HGVS)<sup>12</sup>.

La recogida de datos se realizó mediante la revisión de las historias clínicas específicas de los sujetos incluidos en el estudio, pertenecientes a la consulta de consejo genético.

Las variables analizadas fueron:

- Generalidades:** número de familia y edad de evaluación en la consulta de consejo genético.
- Antecedentes familiares de CM/CO:** número de antecedentes familiares de CM y CO.
- Estudio genético:** resultado de estudio genético, gen mutado, mutación específica según la nomenclatura de HGVS y BIC.
- Antecedentes oncológicos:** tipo cáncer, localización, edad diagnóstico, estadio postoperatorio en CM según *American Joint Committee on Cancer* 2010<sup>13</sup>, estadio

postoperatorio en CO según *International Federation of Gynecology and Obstetrics*<sup>14</sup>, anatomía patológica, subtipo de CM e inmunofenotipo<sup>15</sup>, grado histológico.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS® versión 18.0. Se utilizó el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

## Resultados

Analizamos 111 pacientes con una edad media al diagnóstico de su neoplasia de  $40,6 \pm 9,2$  años (intervalo: 23-63 años). De ellas, 45 (40,5%) eran premenopáusicas y 25 (22,5%) y 34 (30,6%) posmenopáusicas antes y después de los 45 años, respectivamente.

La prevalencia de mujeres con mutaciones en *BRCA* que observamos fue del 27,9% (31), siendo patogénicas 24 (21,6%) y 7 (6,3%) variantes de significado desconocido.

Centrándonos en las mutaciones objetivadas en *BRCA1* (tabla 1), cuya prevalencia fue del 9,9% (11), de ellas 8 (72,7%) fueron patogénicas. Los exones afectados con mayor frecuencia fueron el 2 y el 11, en 2 y 3 casos, respectivamente, predominando las mutaciones tipo *frameshift* (3 casos).

La prevalencia de mutaciones en *BRCA2* (tabla 2) fue del 18% (20), en 16 (80%) casos patogénicas. El exón 11 fue el implicado con mayor frecuencia (9 casos), así como el tipo de mutación *frameshift* (9 casos), la más usualmente registrada. Analizamos 11 mutaciones en 16 mujeres, siendo descrita por primera vez la mutación c.8632+2T>G en el exón 20 y la mutación c.9106delCinsTATC en el exón 23.

La prevalencia de mujeres con variantes de significado desconocido (tabla 3) fue del 6,3% (7), observando en *BRCA1* (dos mutaciones en 3 pacientes, 42,9%) y en *BRCA2* (cuatro mutaciones en 4 mujeres, 57,1%). La mayoría se objetivó en el exón 11 (4 casos) y predominó el tipo *missense* (4 casos).

Las pacientes portadoras de mutaciones en *BRCA1* (tabla 4) presentaron una edad media al diagnóstico de su neoplasia de  $36,6 \pm 7$  años (intervalo: 23-46 años). El CM predominó: 10 (90,9%), y únicamente observamos una mujer con CO. En su historia familiar presentaron uno o dos familiares (de primer, segundo o tercer grado), afectados por CM, en 6 (54,5%) y 3 (27,3%) casos, respectivamente. Solo 2 mujeres (18,2%) contaban con antecedentes de CO.

El CM predominante fue el tipo ductal infiltrante: 8 (72,7%), estadio II y I: 6 (54,5%) y 3 (27,3%) casos, respectivamente. El inmunofenotipo más frecuente fue el triple negativo y luminal A, cada uno observado en 4 casos (36,4%). El grado histológico más común fue el 2 y el 3 con 3 casos (27,3%) en ambos grados.

La edad media al diagnóstico de las mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA2* (tabla 4) fue de  $45,3 \pm 8,8$  años (intervalo: 34-60 años). En este grupo predominó el CM: 16 (80%), registrando 4 casos (20%) de CO. Las pacientes presentaron uno o dos antecedentes familiares de CM, en 7 (35%) y 4 (20%) casos, respectivamente, y solo presentaron antecedentes de CO las 4 pacientes que desarrollaron esta neoplasia.

El carcinoma ductal infiltrante fue el CM más común: 11 (55%), estadio II: 11 (55%), luminal A: 10 (50%) y grado

**Tabla 1** Mutaciones patogénicas identificadas en *BRCA1*

ID	Nomenclatura HGVS	Nomenclatura BIC	Efecto previsto	Exón/intrón	Frecuencia global, % (n)	Tipo mutación	Referencias
82	c.1A>G	120A>G	p.Met1Val	2	3,2% (1)	M	Sí BIC/Sí Clin Var
142	c.68_69delAG	185delAG/Stop39	p.Glu23Valfs	2	3,2% (1)	F	Sí BIC/Sí Clin Var
89	c.441+1G>A	IVS7+1G>A		Intrón 7	3,2% (1)	S	No BIC/Sí Clin Var
563	c.783T>G	902T>G/Stop261	p.Tyr261Ter	11	3,2% (1)	N	Sí BIC/Sí Clin Var
373	c.3331_3334delCAAG	3450delCAAG/Stop1115	p.Gln1111Asnfs	11	3,2% (1)	F	Sí BIC/Sí Clin Var
820	c.5123C>A	5242C>A/A178E	p.Ala1708Glu	18	3,2% (1)	M	Sí BIC/Sí Clin Var
699	c.5266dupC	5382insC/Stop1829	p.Gln1756Profs	20	3,2% (1)	F	Sí BIC/Sí Clin Var
445	Deleción en exones 8-13			ex8-ex13	3,2% (1)	LGR	Puget N. <sup>30</sup>

BIC: *breast cancer information core*; F: *frameshift*; HGVS: *human genome variation society*; ID: identificación; LGR: *long genomic rearrangement*; N: *nonsense*; S: *splice*.

histológico 2: 5 (25%). Los CO fueron todos bilaterales al diagnóstico, estadio III y tipo cistoadenocarcinoma seroso con grado histológico 3 en 3 (75%) de los casos.

Se compararon las características clinicopatológicas de las neoplasias de mama y ovario en las mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA1* con respecto de *BRCA2*, sin hallar diferencias estadísticamente significativas.

## Discusión

La prevalencia de mutaciones en *BRCA1* y 2 en familias con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario se ha descrito en diferentes regiones de España, mostrando datos heterogéneos tanto a nivel global como en relación a las mutaciones recurrentes, según el área geográfica analizada<sup>16</sup>. Esta prevalencia —directamente relacionada con los criterios de selección del estudio, las características demográficas y étnicas de las poblaciones analizadas y las técnicas de detección empleadas<sup>17</sup>— puede variar en nuestro país del 20-40%<sup>18-20</sup>. Las mutaciones patogénicas, con un amplio rango registrado, del 5,6-37%<sup>21,22</sup>, se describen sobre todo en familias con tres o más casos de CM/CO, existiendo una menor prevalencia en familias con solo 2 casos de CM (10-15%) o en pacientes muy jóvenes sin antecedentes familiares (<5%). Asimismo, la existencia de un caso de CO se relaciona con una elevada probabilidad de mutaciones en *BRCA*, sobre todo *BRCA1*<sup>3</sup>. Nuestro estudio, el primero desarrollado en el área sanitaria de Ciudad Real y Puertollano que analiza la prevalencia de mutaciones en *BRCA* en sujetos afectados por CM/CO pertenecientes a familias de alto riesgo, registró una prevalencia del 27,9% (31), ubicándose estas cifras entre los rangos citados previamente.

Las mutaciones en *BRCA1* parecen ser las responsables del 45% de las familias con agregación de casos de CM y de la mayoría de los síndromes de cáncer de mama y ovario hereditarios. Por otro lado, hasta el 35% de las familias con agregación de CM pueden explicarse por mutaciones en *BRCA2*,

así como el CM en el varón<sup>20</sup>. Por ello, aunque parece congruente que la prevalencia de mutaciones en *BRCA1* hallada en estudios internacionales y algunos nacionales sea superior a la observada en *BRCA2*<sup>19,20,23,24</sup>, en muchos análisis españoles, así como en nuestro estudio, se aprecia la situación inversa, predominando las mutaciones en *BRCA2*<sup>18,21,25</sup>.

A nivel nacional, la prevalencia de mutaciones en *BRCA1* muestra un intervalo de 0,7-30% y en *BRCA2* de 4,2-24,8%<sup>18-20,26</sup>. Nuestros resultados, aunque enmarcados dentro de estos intervalos, se encuentran más próximos al límite superior en *BRCA2* que en el caso del *BRCA1*.

La mayoría de las mutaciones que registramos fueron patogénicas, tipo *frameshift*, en correspondencia con la literatura<sup>19,20</sup>. En *BRCA2*, de las 11 mutaciones que estudiamos (en 16 pacientes), la mutación c.8632+2T>G (exón 20) y la mutación c.9106delCinstATC (exón 23) se han descrito por primera vez en la literatura. En nuestro estudio hallamos varias mutaciones recurrentes a nivel nacional, en *BRCA2*: c.6275\_6276delTT así como en *BRCA1*: c.5123C>A, c.5266dupC y c.68\_69delAG. Estas dos últimas constituyen unas de las mutaciones fundadoras principales en la población judía Ashkenazi, descritas también en España por la histórica presencia de judíos en nuestro país.

Aunque la literatura se centra en las mutaciones deletéreas en *BRCA*, las variantes de significado desconocido también son investigadas, presentando una prevalencia en ambos genes en nuestro país del 6,8-32,8% (mayor en *BRCA2* que en *BRCA1*)<sup>20,24,26</sup>. La prevalencia hallada en nuestro análisis fue inferior a la descrita en dichos estudios.

En las pacientes portadoras de mutaciones en *BRCA1* de nuestro estudio que presentaron CM, con una edad media de 36,6 ± 7 años, predominó el tipo ductal infiltrante, estadio I y II, inmunofenotipo triple negativo, luminal A, y el grado histológico más común fue 2 y 3. Estos datos se correlacionan con la literatura, donde el CM acontece en mujeres jóvenes (edad media 40 años); el más común es el tipo ductal infiltrante (87,5%) e *in situ* (12,5%), con inmunofenotipo agresivo y poco diferenciado, triple negativo (hasta en un

**Tabla 2** Mutaciones patogénicas identificadas en BRCA2

ID	Nomenclatura HGVS	Nomenclatura BIC	Efecto previsto	Exón	Frecuencia global, % (n)	Tipo mutación	Referencias
18	c.28081-2811delACAA	3036delACCA/Stop959	p.Ala938Profs	11	3,2% (1)	F	Sí BIC/Sí Clin Var
881	c.3068_3068delA	3068delA	p.Asn1023Thrfs	11	3,2% (1)	F	No BIC/Sí Clin Var
90	c.3264dupT	3492dupT/Stop1098	p.Gln1089Serfs	11	3,2% (1)	F	Sí BIC/Sí Clin Var
62	c.4889C>G	5117C>G/Stop1630	p.Ser1630Ter	11	3,2% (1)	N	Sí BIC/Sí Clin Var
9	c.5720_5723delCTCT	5948delCTCT	p.Ser1907Terfs	11	3,2% (1)	F	No BIC/Sí Clin Var
947	c.5823_5823delA	6051delA	p.Val1942Phefs	11	3,2% (1)	F	No BIC/Sí Clin Var
23, 268, 510	c.6275_6276delTT	6503delTT/Stop2089	p.Leu2092Profs	11	9,7% (3)	F	Sí BIC/Sí Clin Var
87	c.7518delG	7746delG	p.Gln2506Hisfs	15	3,2% (1)	F	No BIC/Sí Clin Var
24,52,55,171	c.8632+2T>G	IVS20+2T>G		20	12,9% (4)	S	No BIC/No Clin Var
2	c.9106delCinsTATC	9334delCinsTATC	p.Gln3036Tyrfs	23	3,2% (1)	F	No descrita
151	c.9286G>T	9514G>T/Stop3096	p.Glu3096Ter	25	3,2% (1)	N	Sí BIC/Sí Clin Var

BIC: breast cancer information core; F: frameshift; HGVS: human genome variation society; ID: identificación; N: nonsense; S: splice.

**Tabla 3** Variantes de significado desconocido en *BRCA1* y 2

ID	Nomenclatura HGVS	Nomenclatura BIC	Efecto previsto	Exón	Frecuencia global, % (n)	Tipo mutación	Referencias
<b>BRCA1</b>							
14	c.736T>G	855T>G	p.Leu246Val	11	3,2% (1)	M, UV	Sí BIC/Sí Clin Var
1,3	c.4304A>G	4423A>G	Asp1435Gly	13	6,5% (2)	M, UV	No BIC/Sí Clin Var
<b>BRCA2</b>							
49	c.3655T>C	3883T>G	Phe1219Leu	11	3,2% (1)	M, UV	Sí BIC/Sí Clin Var
780	c.4584C>T	4812C>T	p.Ser1528=	11	3,2% (1)	S, UV	Sí BIC/Sí Clin Var
4	c.5640T>G	5868T>G	p.Asn1880Lys	11	3,2% (1)	M, UV	Sí BIC/Sí Clin Var
81, 4 <sup>a</sup>	c.7795_7797delGAA	8023delGAA	p.Glu2599del	16	6,5% (2)	IF, UV	Sí BIC/Sí Clin Var

BIC: *breast cancer information core*; HGVS: *human genome variation society*; ID: identificación; IF: *in frame*; M: *missense*; S: *splice*; UV: *unclassified variant*.

<sup>a</sup> Paciente con dos mutaciones diferentes.

**Tabla 4** Características clinicopatológicas de los CM/CO en portadoras de mutaciones en *BRCA1* y 2

ID	Nomenclatura HGVS	Edad	CM/CO	AP	Estadio	Luminal	Grado	N.º AF CM	N.º AF CO
<b>BRCA1. Mutaciones patogénicas</b>									
82	c.1A>G	32	CM	CDI	I	TN	2	2	0
142	c.68_69delAG	30	CM	CDI	I	TN	3	2	1
89	c.441+1G>A	32	CM	CDI	II	TN	3	0	0
563	c.783T>G	46	CO	CS	III	—	3	2	0
373	c.3331_3334delCAAG	41	CM	CDI	II	HER2/neu	3	1	0
820	c.5123C>A	44	CM	CDI+CLI	III	LA	NR	1	0
699	c.5266dupC	42	CM	CDI	II	TN	NR	1	0
445	c.442_4357del	40	CM	CDI	II	NR	NR	1	0
<b>BRCA1. VSD</b>									
14	c.736T>G	23	CM	CDI	I	LA	1	0	0
1	c.4304A>G	34	CM	CLI+in situ	II	LA	2	1	0
3	c.4304A>G	38	CM	CDI	II	LA	2	1	1
<b>BRCA2. Mutaciones patogénicas</b>									
18	C.28081-2811delACAA	39	CM	CDI	II	HER2/neu	NR	3	0
881	c.3068_3068delA	36	CM	CDI+in situ	I	LB	NR	3	0
90	c.3264dupT	40	COB	CS	III	—	2	1	2
62	c.4889C>G	57	COB	CA	III	—	3	1	1
9	c.5720_5723delCTCT	52	CM	CDI+CLI	II	LA	1	0	0
947	c.5823_5823delA	35	CM	CDI	III	NR	NR	2	0
23	c.6275_6276delTT	60	CM	CDI	I	LA	1	5	0
268	c.6275_6276delTT	34	CM	CDI	II	LA	2	2	0
510	c.6275_6276delTT	45	CM	CDI	II	NR	2	2	0
87	c.7518delG	41	CM	CDI	II	LA	2	0	0
24	c.8632+2T>G	47	CM	CDI	I	LA	NR	5	0
52	c.8632+2T>G	45	CM	CDI+in situ	II	LA	2	3	0
55	c.8632+2T>G	47	CM	CLI	II	LA	NR	1	0
171	c.8632+2T>G	41	CM	CDI	II	LA	NR	1	0
2	c.9106delCinsTATC	54	CM	CDI+ in situ	II	LA	3	2	0
151	c.9286G>T	59	CM	CDI	I	LA	NR	5	0
<b>BRCA2 VSD</b>									
49	c.3655T>G	34	CM	CDI	II	HER2/neu	2	0	0
780	c.4584C>T	35	CM	CDI	II	HER2/neu	3	1	0
4	c.5640T>G c.7795_7797delGAA	49	COB	CS	III	—	3	1	2
81	c.7795_7797delGAA	57	COB	CS	III	—	3	1	0

AF: antecedentes familiares; AP: anatomía patológica; CA: carcinosarcoma; CDI: carcinoma ductal infiltrante; CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; CM: cáncer de mama; CMB: cáncer de mama bilateral; CO: cáncer de ovario; COB: cáncer de ovario bilateral; CS: cistoadenocarcinoma seroso; HGVS: *human genome variation society*; ID: identificación; LA: luminal A; LB: luminal B; NR: no registrado; TN: triple negativo; VSD: variante de significado desconocido.

80%), con grado histológico 2 y 3, índice mitótico elevado, infiltración linfocítica y alto porcentaje de áreas necróticas. En estas pacientes se registra una proporción elevada de carcinoma medular (hasta en un 11%) con respecto de los casos esporádicos<sup>3,11,27,28</sup>. Los CO en pacientes con mutaciones en *BRCA1* suelen ser posteriores a los CM, en su mayoría de tipo seroso (> 90% *versus* 50% en casos esporádicos), alto grado histológico y bilaterales<sup>9</sup>. Nuestro análisis solo registró un caso de CO, que se ajustó a estas características.

Los CM descritos en las pacientes portadoras de mutaciones en *BRCA2*, a diferencia de las mutaciones en *BRCA1*, constituyen un grupo heterogéneo, sin fenotipo específico, que no muestra diferencias significativas con respecto de los CM esporádicos. Destacar una mayor presencia tubular, menores índices mitóticos y márgenes continuos expansivos<sup>3,9,11,27,28</sup>. En nuestro estudio el perfil fue más semejante a los CM esporádicos, predominando el tipo ductal infiltrante, luminal A y grado histológico 2. En nuestro caso, registramos un mayor porcentaje de CO en este grupo de mujeres.

Comparando las características clinicopatológicas de las neoplasias en ambos tipos de portadoras (*BRCA1* y *2*), a pesar de una edad media inferior y mayor prevalencia de triples negativos en las primeras, no hallamos diferencias significativas. Ello puede explicarse por la muestra de reducidas dimensiones.

En cuanto al pronóstico del CM/CO en portadoras de mutaciones en *BRCA*, los resultados en la literatura son controvertidos. La mayoría de los estudios no muestran diferencias con respecto de controles (cánceres de mama y ovario esporádicos), pero hay análisis que describen tanto un mejor como un peor pronóstico<sup>29</sup>.

Destacar, por último, la importancia del seguimiento exhaustivo de este grupo de mujeres de alto riesgo y de sus familiares de primer grado. En nuestro caso, basándonos en las guías de la NCCN<sup>30</sup> de 2017, iniciamos el seguimiento a los 25 años, y cada 6 meses en la unidad de mama de alta resolución, además de la necesaria exploración clínica, alternamos la realización de mamografía/ecografía y la RM mamaria en un mismo periodo anual, hasta los 70 años.

Como conclusión, la prevalencia de sujetos con mutaciones en *BRCA* que observamos fue del 27,9% (31), siendo superior en *BRCA2* con respecto de *BRCA1*, en correspondencia con algunos estudios previos nacionales. Las características clinicopatológicas de los CM/CO en las portadoras de estas mutaciones fueron similares al perfil descrito en la literatura.

## Autoría

Concepción y diseño: Dra. Manzanares.

Recogida de datos: Dra. Manzanares, Dra. Muñoz.

Interpretación de resultados y borrador del artículo: Dra. Manzanares.

Procesamiento ADN (material y métodos), evaluación de mutaciones: Dra. Sánchez.

Análisis estadístico, tablas: Dra. Manzanares, Dra. Muñoz.

Revisión manuscrito: Dra. Sánchez, Dr. Martín.

Todos los autores aprueban la versión definitiva del manuscrito.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. World Health Organization [consultado 8 May 2017]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. Las cifras del cáncer en España. 2016. Sociedad Española de Oncología Médica [consultado 8 May 2017]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016?showall=1>.
3. Díez O. Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios y susceptibilidad genética al cáncer de mama: aspectos moleculares. En: Cáncer Hereditario. 2.ª ed. Sociedad Española de Oncología Médica, editor. Madrid: Instituto Roche; 2010. p. 383–417, <http://dx.doi.org/10.1007/s10689-009-9301-5>.
4. De Sanjosé S, Viladiu P, Cordón F, Vilardell L, Marcos R, Izquierdo A. Breast cancer and inheritance: Results from a population based case-control study in Girona, Spain. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:370–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2014.12.003>.
5. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, Vega A, Llorca G, de la Hoya M, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in *BRCA1* and *BRCA2* attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res*. 2008;14:2861–9, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4436>.
6. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. *JAMA*. 2017;17:2402–16, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.7112>.
7. Szabo CI, King MC. Population genetics of *BRCA1* and *BRCA2*. *Am J Hum Genet*. 1997;60:1013–20. PMID: 9150148.
8. Breast Cancer Information Core: An open access on-line breast cancer mutation data base [consultado 8 May 2017]. Disponible en: <https://research.nhgri.nih.gov/bic/>.
9. Llorca G. Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditarios. Aspectos clínicos. En: Cáncer hereditario. 2.ª ed. Sociedad Española de Oncología Médica editor. Madrid: Instituto Roche; 2010. p. 419–77. ISBN: 978-84-614-5232-3.
10. Narod SA, Rodríguez AA. Genetic predisposition for breast cancer: *BRCA1* and *BRCA2* genes. *Salud Publica Mex*. 2011;53:420–9. S0036-36342011000500010.
11. Cazorla A, Osorio A, Martínez A, Benítez J, San Román JM, Rivas C. Morphology and immunophenotype of cancer of the breast and ovary in patients with *BRCA-1* and *BRCA-2* mutations. *Rev Senol Patol Mam*. 2002;15:53–63, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e31817d74a7>.
12. Human Genome Variation Society [consultado 8 May 2017]. Disponible en: <http://www.hgvs.org/>.
13. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:3628–36, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2002.02.026>.
14. Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133:401–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.04.013>.
15. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol*. 2010;23 Suppl 2:S60–4, <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2010.33>.
16. Díez O, Gutiérrez-Enríquez S, Balmana J. Heterogeneous prevalence of recurrent *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Spain according to the geographical area: Implica-

- tions for genetic testing. *Fam Cancer*. 2010;9:187–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s10689-009-9301-5>.
17. El Saghir NS, Zgheib NK, Assi HA, Khoury KE, Bidet Y, Jaber SM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in ethnic Lebanese Arab women with high hereditary risk breast cancer. *Oncologist*. 2015;20:357–64, <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0364>.
  18. Osorio A, Barroso A, Martínez B, Cebrián A, San Román JM, Lobo F, et al. Molecular analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in 32 breast and/or ovarian cancer Spanish families. *Br J Cancer*. 2000;82:1266–70, <http://dx.doi.org/10.1054/bjoc.1999.1089>.
  19. De la Hoya M, Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Pérez-Segura P, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in Spanish breast/ovarian cancer families: Implications for genetic testing. *Int J Cancer*. 2002;97:466–71, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.1627>.
  20. Díez O, Osorio A, Durán M, Martínez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: A high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat*. 2003;22:301–12, <http://dx.doi.org/10.1002/humu.10260>.
  21. Martínez-Ferrandis JI, Vega A, Chirivella I, Marín-García P, Insa A, Lluch A, et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 in Mediterranean Spanish women with early-onset breast cancer: Identification of three novel pathogenic mutations. *Hum Mutat*. 2003;22:417–8, <http://dx.doi.org/10.1002/humu.9188>.
  22. Llorc G, Muñoz CY, Tuser MP, Guillermo IB, Lluch JR, Bale AE, et al. Low frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Spain. *Hum Mutat*. 2002;19:307, <http://dx.doi.org/10.1002/humu.9014>.
  23. 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, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2002.20.6.1480>.
  24. Velasco E, Esteban E, Infante M, Durán M, Lastra E, García C, et al. Estudio molecular de los genes BRCA1 y BRCA2 en 153 familias con cáncer de mama de Castilla y León (España): identificación de nueve variantes de efecto desconocido no descritas. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:441–5, [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)73450-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(02)73450-7).
  25. Ortiz M, Lafuente-Sanchís A, Cuevas JM, Zúñiga A. Prevalencia mutacional de los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes con cáncer de mama y ovario atendidos en el Área de Salud de la Ribera (Comunidad Valenciana, España). *Rev Esp Patol*. 2016;49:214–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2016.05.004>.
  26. Beristain E, Martínez-Bouzas C, Guerra I, Viguera N, Moreno J, Ibáñez E, et al. Differences in the frequency and distribution of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast/ovarian cancer cases from the Basque country with respect to the Spanish population: implications for genetic counselling. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106:255–62, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-006-9489-0>.
  27. Van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011;34:71–88, <http://dx.doi.org/10.1007/s13402-011-0010-3>.
  28. Wittersheim M, Buttner R, Markiefka B. Genotype/phenotype correlations in patients with hereditary breast cancer. *Breast Care (Basel)*. 2015;10:22–6, <http://dx.doi.org/10.1159/000380900>.
  29. de la Hoya M, Gutiérrez-Enríquez S, Velasco E, Osorio A, Sánchez de Abajo A, Vega A, et al. Genomic rearrangements at the BRCA1 locus in Spanish families with breast/ovarian cancer. *Clin Chem*. 2006;52:1480–5, <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2006.070110>.
  30. Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, et al. NCCN Guidelines insights: Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian, version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:9–20. PMID: 28040716.