



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

“CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS Y GENOTÍPICAS DE MUJERES PERUANAS CON CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO CONFIRMADO MEDIANTE UN PANEL NGS DE 94 GENES DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER”

“PHENOTYPIC AND GENOTYPIC CHARACTERISTICS OF PERUVIAN WOMEN WITH HEREDITARY BREAST CANCER CONFIRMED USING AN NGS PANEL OF 94 CANCER PREDISPOSITION GENES”

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN GENÉTICA MÉDICA

AUTOR

BRYAN AUGUSTO GRANDA ARANA

ASESOR

YASSER CIRO SULLCAHUAMAN ALLENDE

LIMA – PERÚ

2022

I. RESUMEN

El cáncer de mama es una patología con alta frecuencia y mortalidad a nivel mundial. El 5 a 10% de casos es de tipo hereditario y está asociado con mayor frecuencia a variantes genéticas germinales en *BRCA1* y *BRCA2*; sin embargo, con el uso de NGS se ha encontrado mayor cantidad de genes, que pueden ser caracterizados de acuerdo a las manifestaciones clínicas y epidemiológicas del paciente. El objetivo de este estudio es identificar las características fenotípicas y genotípicas de mujeres peruanas con cáncer de mama hereditario confirmado mediante un panel NGS de 94 genes de predisposición a cáncer en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se realizará un estudio transversal, observacional y descriptivo. Se seleccionarán mujeres peruanas, mayores de 18 años, con cáncer de mama hereditario, en las cuales se ha identificado una variante patogénica o probablemente patogénica germinal en genes de predisposición a cáncer mediante un panel NGS de 94 genes de predisposición a cáncer, atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se recolectarán los datos de las historias clínicas, se almacenarán en una hoja de cálculo de Excel y se asignará un código a cada paciente. Las variables cuantitativas se presentarán como medias y las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer mama hereditario, Variantes genéticas, Predisposición a cáncer.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una patología de gran repercusión a nivel mundial debido a sus elevadas frecuencia y mortalidad en mujeres (1). Se estima que el CM representa el 11.6% de todos los diagnósticos de cáncer en el mundo. (2) En Perú, el CM representa el 10.3% del total de casos de cáncer notificados, con una incidencia anual y tasa de mortalidad de 28 y 8.5% casos por 100,000 habitantes, respectivamente (3).

El cáncer de mama hereditario (CMH) explica el 5 a 10% de casos de CM, y se caracteriza por la presencia de variantes genéticas germinales que aumentan el riesgo de desarrollar CM, así como otro tipo de tumores, comparado con la población general. (4) Existen criterios de sospecha para CMH, por ejemplo: edad de diagnóstico de CM antes de los 45 años, múltiples CM primarios sincrónicos o metacrónicos, la presencia de otra neoplasia que forma parte de un síndrome específico, antecedentes familiares de CM, candidatos a tratamiento sistémico con inhibidores PARP, entre otros. (5) Los principales genes implicados en el CMH son *BRCA1* y *BRCA2*, que representan del 25 al 28% de los casos, y tienen un riesgo absoluto de CM mayor al 60%. Por ello, existen diversos estudios de la frecuencia de variantes patogénicas en estos 2 genes en mujeres con CMH. (6)

Diversos países de Latinoamérica reportaron una prevalencia de variantes patogénicas germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2* menor al 5%. (7) En el 2014, un estudio peruano realizado en 266 pacientes con CM, reportó una prevalencia de 5%. (8) Hasta la fecha, se han reportado cerca de 190 variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2* en diferentes poblaciones de América Central y del Sur. (9)

En el 2016, en un grupo de familias del Sur y Sudeste de Brasil que desarrollaban cáncer de mama y otros tipos de neoplasias malignas a edades muy tempranas, se identificó la variante patogénica germinal fundadora c.1010G>A p.R337H en el gen *TP53*, confirmando el diagnóstico de Síndrome Li-Fraumeni. (10)

Actualmente, el avance de la secuenciación de siguiente generación (NGS) ha facilitado el análisis de Paneles multigénicos, que son usados en la práctica clínica para identificar individuos con variantes genéticas que predisponen al cáncer, (11) lo cual ha permitido detectar mayor número de variantes asociadas a CMH en genes diferentes de *BRCA1* y *BRCA2*, (12,13) como son *PALB2*, *TP53*, *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *CDH1*, *NF1*, *PTEN*, *STK11*, entre otros, los cuales tienen un espectro de tumores y manifestaciones clínicas asociadas, y su frecuencia puede variar de acuerdo a la población estudiada. (14,15,16)

Con el objetivo de conocer el impacto clínico de las variantes genéticas germinales, la *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), recomendó que se clasifiquen en 5 categorías, de las cuales, las variantes patogénicas y probablemente patogénicas (VP/VPP) son las que modifican el seguimiento clínico de los pacientes. (17) Por ello, la identificación de VP/VPP en mujeres con CM permite iniciar una vigilancia personalizada de riesgos o la posibilidad de realizar una cirugía reductora de riesgos, así como el abordaje de otros familiares sanos portadores de la VP/VPP. (18,19,20)

Este estudio determinará las características fenotípicas y genotípicas de mujeres peruanas con CMH confirmado mediante un panel NGS de 94 genes de predisposición a cáncer en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Los resultados permitirán conocer las características epidemiológicas, clínicas y moleculares de las mujeres peruanas con CMH, y podría aportar información para la creación de Paneles de genes de predisposición a CMH dirigidos a la población peruana.

III. OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

- Identificar las características fenotípicas y genotípicas de mujeres peruanas con cáncer de mama hereditario confirmado mediante un panel NGS de 94 genes de predisposición a cáncer.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar el tipo molecular de cáncer de mama en mujeres peruanas con cáncer de mama hereditario confirmado mediante un panel NGS de 94 genes de predisposición a cáncer.
- Determinar la edad de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres peruanas con cáncer de mama hereditario confirmado mediante un panel NGS de 94 genes de predisposición a cáncer.
- Determinar el lugar de nacimiento de mujeres peruanas con cáncer de mama hereditario confirmado mediante un panel NGS de 94 genes de predisposición a cáncer.
- Determinar el tipo de segundo cáncer primario en mujeres peruanas con cáncer de mama hereditario confirmado mediante un panel NGS de 94 genes de predisposición a cáncer.
- Determinar el número de antecedentes familiares oncológicos en mujeres peruanas con cáncer de mama hereditario confirmado mediante un panel NGS de 94 genes de predisposición a cáncer.
- Determinar la frecuencia de los genes clasificados como variantes patogénicas y probablemente patogénicas germinales en mujeres peruanas con cáncer de mama hereditario confirmado mediante un panel NGS de 94 genes de predisposición a cáncer.
- Determinar los tipos de variantes genéticas clasificadas como patogénicas y probablemente patogénicas germinales en mujeres peruanas con cáncer de mama hereditario confirmado mediante un panel NGS de 94 genes de predisposición a cáncer.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

a. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Transversal, observacional y descriptivo.

b. POBLACIÓN:

Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama hereditario confirmado mediante un Panel NGS de 94 genes de predisposición a cáncer en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre 01 agosto de 2020 y 31 marzo de 2021.

c. MUESTRA

Se incluirá a todas las mujeres que cumplan con los criterios de selección.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama hereditario que se realizaron el Panel de 94 genes de predisposición a cáncer en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Nacionalidad peruana.
- Mayor de 18 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Mujeres con cáncer de mama hereditario sin historia clínica.
- Mujeres con cáncer de mama hereditario con historia clínica incompleta.

d. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES	INSTRUMENTO
Edad de diagnóstico de cáncer de mama	Años cumplidos al confirmarse el diagnóstico por un estudio anatómico patológico	Cuantitativa	Discreta	Edad en años	Ficha de recolección de datos
Lugar de nacimiento	Lugar de nacimiento según Documento Nacional de Identidad	Cualitativa	Nominal	Lima Piura Ancash etc	Ficha de recolección de datos
Tipo molecular de cáncer de mama	Clasificación basada en inmunohistoquímica	Cualitativa	Nominal	Luminal A Luminal B Triple negativo HER2 puro	Ficha de recolección de datos
Tipo de Segundo cáncer primario	Resultado anatomopatológico de la segunda neoplasia maligna primaria en paciente	Cualitativa	Nominal	Mama Ovario Páncreas Leucemia Colon etc	Ficha de recolección de datos
Número de antecedentes familiares oncológicos	Cantidad de familiares de primer o segundo grado con cáncer	Cuantitativa	Discreta	0 1 2 3 etc	Ficha de recolección de datos
Variante patogénica o probablemente patogénica	Resultado del Panel de 94 genes de predisposición a cáncer	Cualitativa	Nominal		Ficha de recolección de datos
Tipo de variantes genéticas clasificadas como VP/VPP	Clasificación de variante genética de acuerdo al cambio en la secuencia de ADN y a su efecto en la proteína	Cualitativa	Nominal	Missense Nonsense Frameshift Splicing Indel	Ficha de recolección de datos

e. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Se identificará los casos que cumplan los criterios de selección a partir de la revisión de historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se reunirá la información y se completará la ficha de recolección de datos (Ver Anexo 1). La información obtenida se almacenará en una base de datos y analizará estadísticamente.

f. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto será evaluado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

La información de los pacientes será anónima, ya que se usará un código para cada número de historia clínica.

g. PLAN DE ANÁLISIS

Los datos obtenidos se almacenarán en una hoja de cálculo de Excel versión 2021 y se asignará un código a cada paciente. Se realizará un análisis descriptivo de los datos. Las variables cuantitativas se presentarán como medias y las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(4):444-457. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0858.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Ministerio de Salud. Plan Nacional para la prevención y control del cáncer de mama en el Perú 2017-2021 (R.M. N° 442-2017/MINSA). 2017 Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf>
4. Bono M, Fanale D, Incorvaia L, Cancelliere D, Fiorino A, Calò V, et al. Impact of deleterious variants in other genes beyond BRCA1/2 detected in breast/ovarian and pancreatic cancer patients by NGS-based multi-gene panel testing: looking over the hedge. *ESMO Open.* 2021;6(4):100235. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100235.
5. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN clinical practice Guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(1):77-102. doi: 10.6004/jnccn.2021.001.
6. Wittersheim M, Büttner R, Markiefka B. Genotype/Phenotype correlations in patients with hereditary breast cancer. *Breast Care (Basel).* 2015;10(1):22-6. doi: 10.1159/000380900.
7. Zavala VA, Serrano-Gomez SJ, Dutil J, Fejerman L. Genetic Epidemiology of Breast Cancer in Latin America. *Genes (Basel).* 2019;10(2):153. doi: 10.3390/genes10020153.
8. Abugattas J, Llacuachaqui M, Allende YS, Velásquez AA, Velarde R, Cotrina J, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Peru. *Clin Genet.* 2015;88(4):371-5. doi: 10.1111/cge.12505.
9. Jara L, Morales S, de Mayo T, Gonzalez-Hormazabal P, Carrasco V, Godoy R. Mutations in BRCA1, BRCA2 and other breast and ovarian cancer susceptibility genes in Central and South American populations. *Biol Res.* 2017;50(1):35. doi: 10.1186/s40659-017-0139-2.
10. Andrade KC, Santiago KM, Fortes FP, Mambelli LI, Nóbrega AF, Achatz MI. Early-onset breast cancer patients in the South and Southeast of Brazil should be tested for the TP53 p.R337H mutation. *Genet Mol Biol.* 2016;39(2):199-202. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2014-0343.
11. Tsaousis GN, Papadopoulou E, Apessos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, Kampouri S, et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations. *BMC Cancer.* 2019;19(1):535. doi: 10.1186/s12885-019-5756-4.
12. Kraus C, 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(1):95-102. doi: 10.1002/ijc.30428.
13. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer.* 2021;28(6):1167-1180. doi: 10.1007/s12282-020-01148-2.
14. Sapkota Y. Germline DNA variations in breast cancer predisposition and prognosis: a systematic review of the literature. *Cytogenet Genome Res.* 2014;144(2):77-91. doi: 10.1159/000369045.
15. Yamauchi H, Takei J. Management of hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(1):45-51. doi: 10.1007/s10147-017-1208-9.
16. Li JY, Jing R, Wei H, Wang M, Xiaowei Q, Liu H, et al. Germline mutations in 40 cancer susceptibility genes among Chinese patients with high hereditary risk breast cancer. *Int J Cancer.* 2019;144(2):281-289. doi: 10.1002/ijc.31601.

17. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, 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;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
18. Mahdavi M, Nassiri M, Kooshyar MM, Vakili-Azghandi M, Avan A, Sandry R, et al. Hereditary breast cancer; Genetic penetrance and current status with BRCA. *J Cell Physiol.* 2019;234(5):5741-5750. doi: 10.1002/jcp.27464.
19. Berger ER, Golshan M. Surgical Management of Hereditary Breast Cancer. *Genes (Basel).* 2021;12(9):1371. doi: 10.3390/genes12091371.
20. Lee A, Moon BI, Kim TH. *BRCA1/BRCA2* Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. *Ann Lab Med.* 2020;40(2):114-121. doi: 10.3343/alm.2020.40.2.114.

VI. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	JUNIO 2022	JULIO 2022	AGOSTO 2022	SETIEMBRE 2022	OCTUBRE 2022	NOVIEMBRE 2022
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO	X					
REVISIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA		X				
RECOLECCIÓN DE DATOS		X	X			
ANÁLISIS DE DATOS			X	X		
ELABORACIÓN DE INFORME FINAL					X	
PUBLICACIÓN DE RESULTADOS						X

RECURSOS NECESARIOS	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (SOLES)	COSTO TOTAL (SOLES)
HUMANOS				
ASESOR	PERSONA	1	-	-
MATERIALES				
LAPICEROS	UNIDAD	20	1	20
PAPEL BOND	MILLAR	1	20	20
FOTOCOPIAS	UNIDAD	300	0.1	30
SERVICIOS				
TRANSPORTE	UNIDAD	10	15	150
INTERNET	MES	10	80	800
TOTAL				1020

VII. ANEXOS

ANEXO 1. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
CÓDIGO: HISTORIA CLÍNICA: FECHA DE RECOLECCIÓN:	
Lugar de nacimiento	
Edad de diagnóstico de cáncer de mama	
Segundo cáncer primario	<input type="checkbox"/> Cáncer de mama <input type="checkbox"/> Cáncer de ovario <input type="checkbox"/> Cáncer de páncreas <input type="checkbox"/> Cáncer de colon <input type="checkbox"/> Leucemia <input type="checkbox"/> Otro:
Número de antecedentes familiares oncológicos	
Tipo molecular del cáncer de mama	<input type="checkbox"/> Luminal A <input type="checkbox"/> Luminal B <input type="checkbox"/> Triple negativo <input type="checkbox"/> HER2 puro
Gen	
Variante patogénica o probablemente patogénica	
Tipo de variante genética	<input type="checkbox"/> Missense <input type="checkbox"/> Nonsense <input type="checkbox"/> Frameshift <input type="checkbox"/> Splicing <input type="checkbox"/> Indel