



**“Avances en cáncer
de mama
hereditario”**

Isabel Chirivella González
Unidad de Consejo Genético en Cáncer
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Valencia, 5 de Febrero de 2015

Índice

1. Factores de riesgo de cáncer de mama
2. Genes de predisposición hereditaria al CMOH
3. Criterios de selección de los genes BRCA1/2. ¿Hemos de modificar los criterios de selección?
4. Seguimiento en portadores de mutación BRCA
5. ¿Impacto en la supervivencia de las cirugías reductoras de riesgo?
6. Paneles de genes. ¿Estamos preparados?
7. Conclusiones

Índice

1. Factores de riesgo de cáncer de mama

2. Genes de predisposición hereditaria al CMOH
3. Criterios de selección de los genes BRCA1/2. ¿Hemos de modificar los criterios de selección?
4. Seguimiento en portadores de mutación BRCA
5. ¿Impacto en la supervivencia de las cirugías reductoras de riesgo?
6. Paneles de genes. ¿Estamos Preparados?
7. Conclusiones

Factores de riesgo de cáncer de mama



el riesgo:

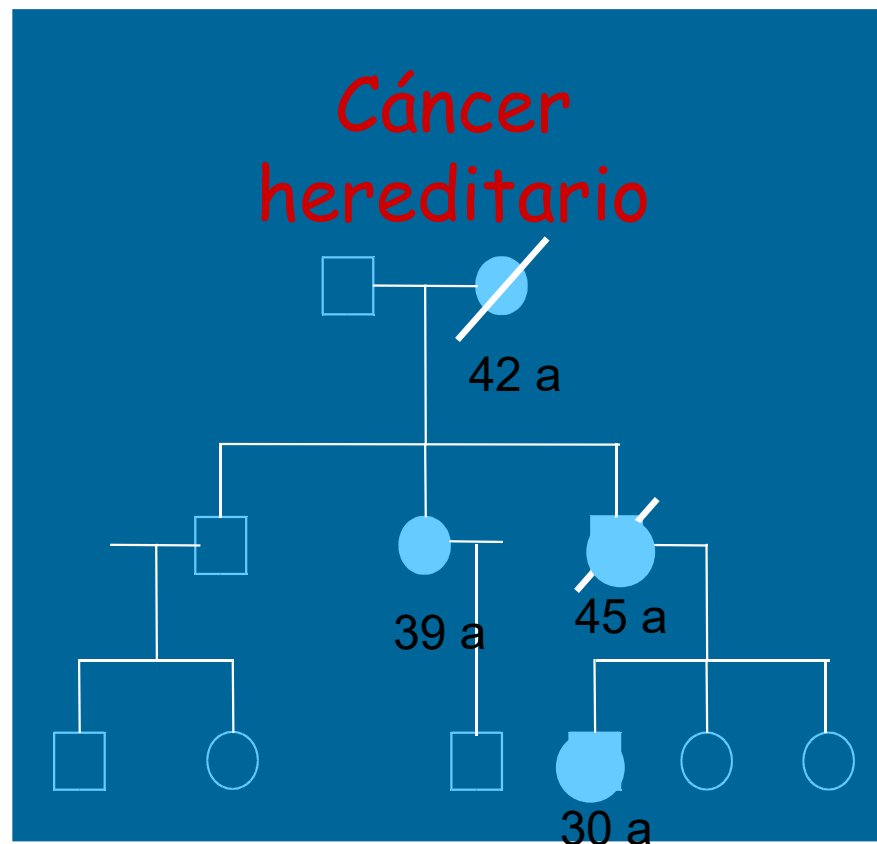
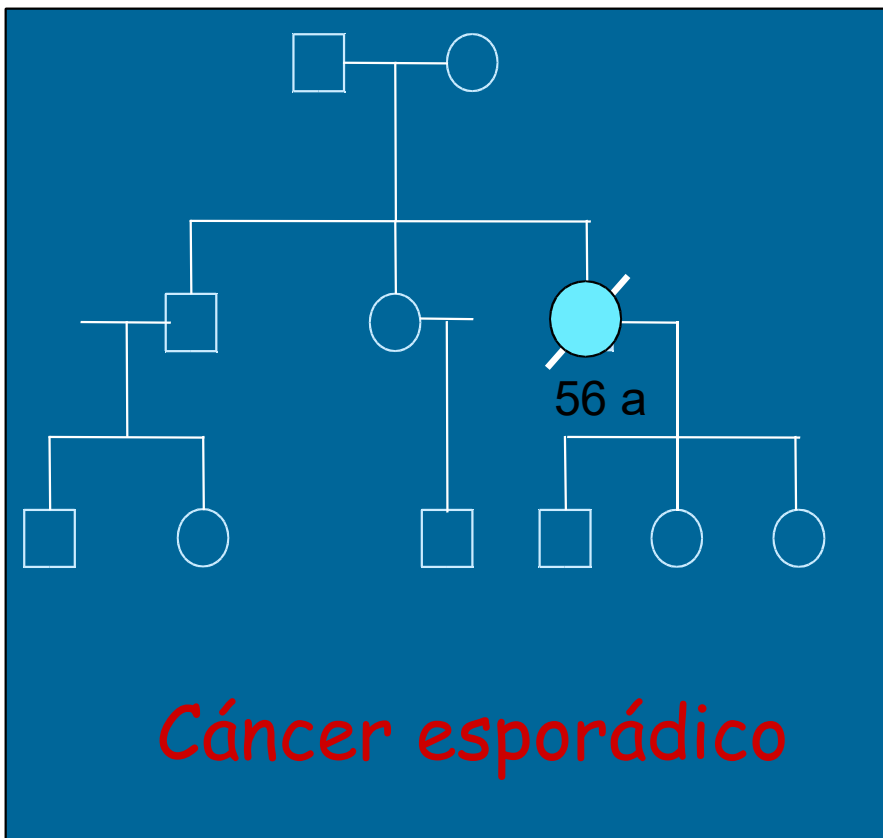
- Menarquia temprana
- THS
- Alcohol
- Radioterapia sobre pared torácica
- Aumento de la densidad mamográfica
- Historia personal de CM

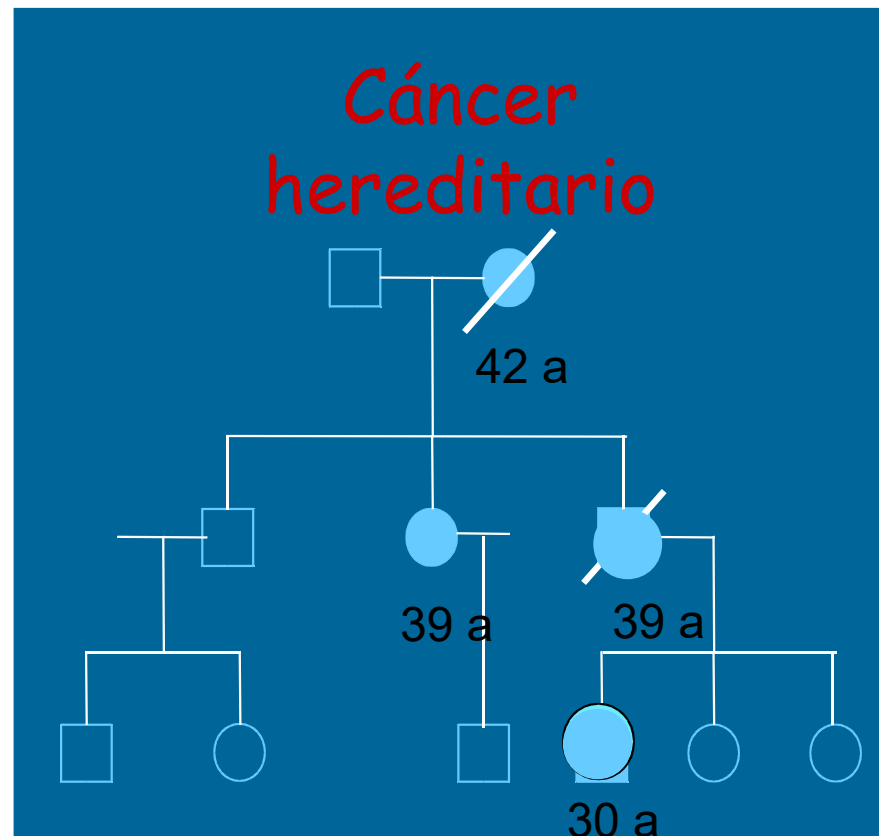
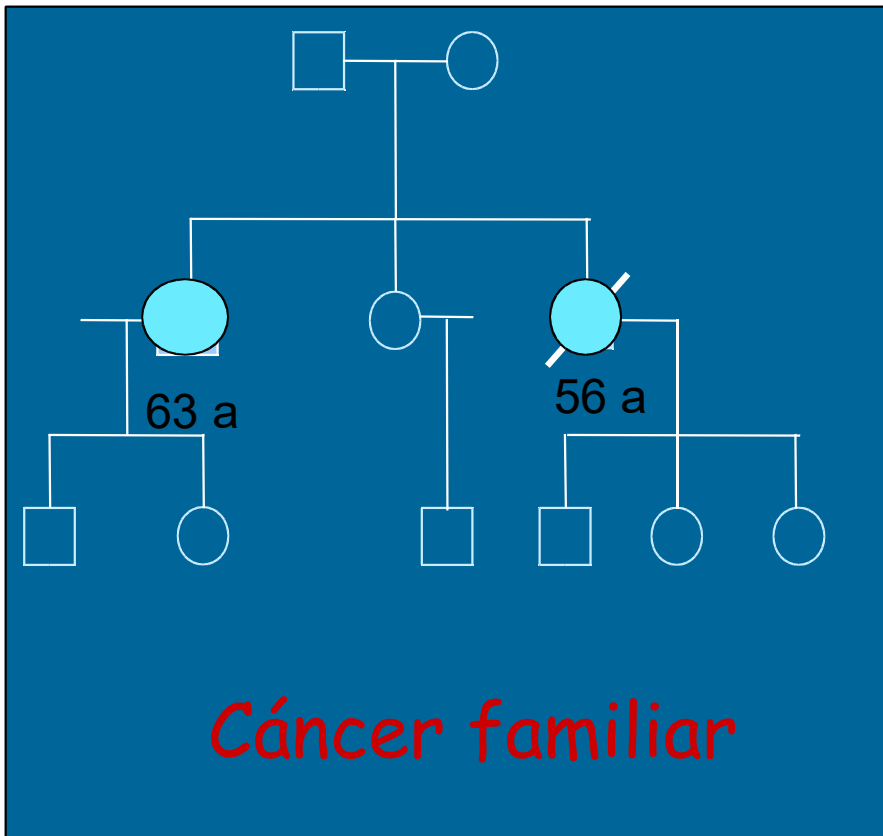


el riesgo:

- Menarquia tardía
- Menopausia precoz
- Embarazo y amamantar a edad precoz
- Ejercicio
- Peso saludable

- Historia familiar de CM

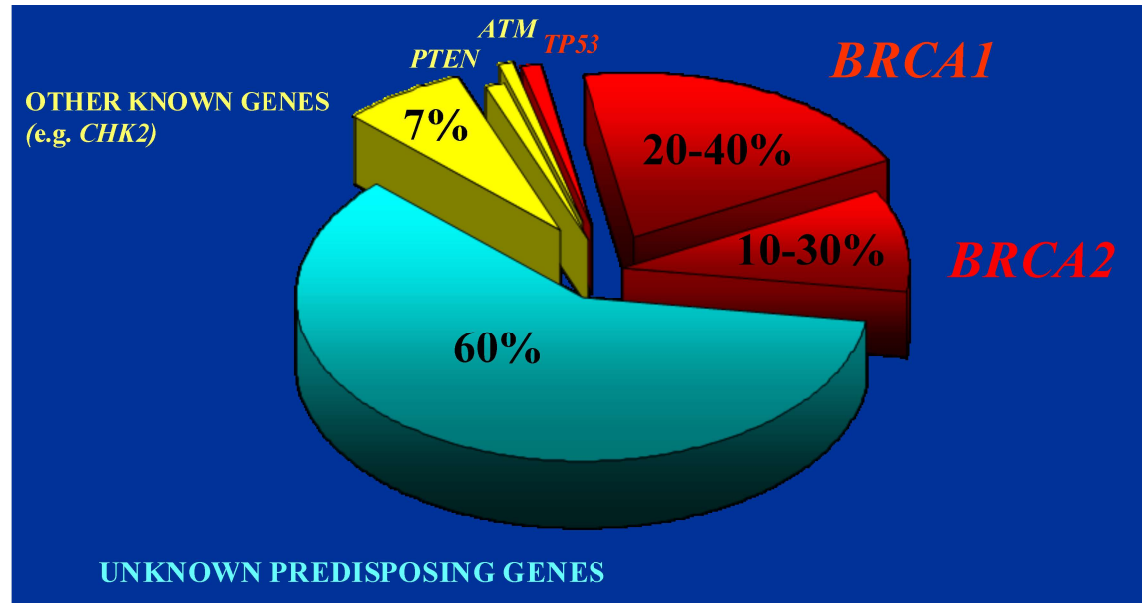




Índice

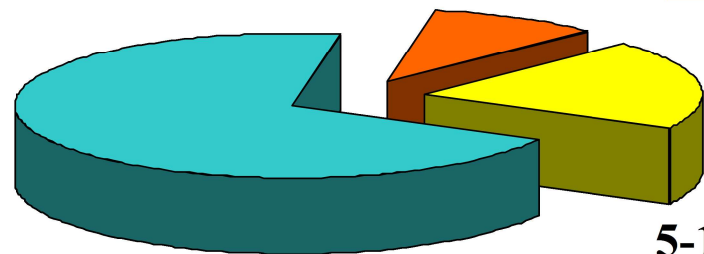
1. Factores de riesgo de cáncer de mama
- 2. Genes de predisposición hereditaria al CMOH**
3. Criterios de selección de los genes BRCA1/2. ¿Hemos de modificar los criterios de selección?
4. Seguimiento en portadores de mutación BRCA
5. ¿Impacto en la supervivencia de las cirugías reductoras de riesgo?
6. Paneles de genes. ¿Estamos Preparados?
7. Conclusiones

Causas de susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama. Modelo antiguo.



Esporádico
75-80%

Familiar
15-20%



Hereditario



Causas de susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama. Modelo actual.

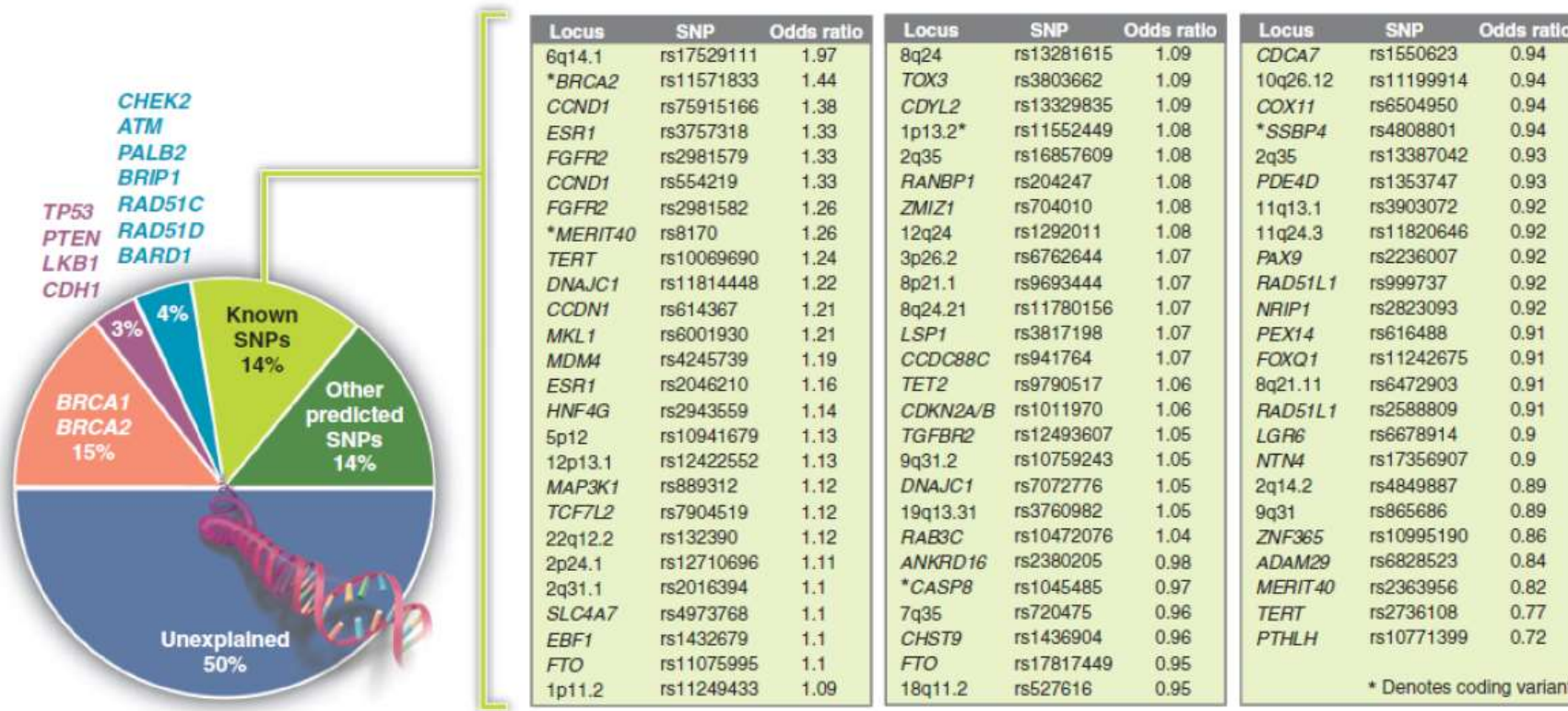


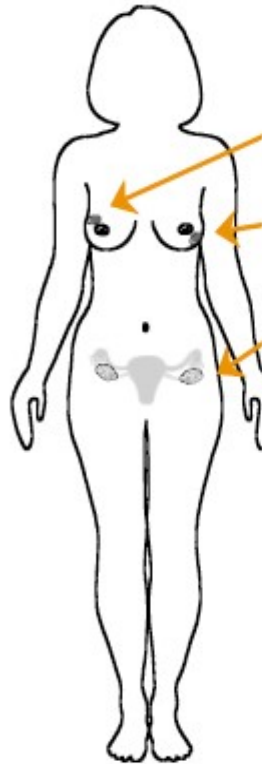
Fig. 1. Genetic variants that predispose to breast cancer. The pie chart on the left shows the estimated percentage contribution of mutations in high-penetrance (*BRCA1/2*, *TP53*, *CDH1*, *LKB1*, and *PTEN*) and moderate-penetrance (e.g., *CHEK2*, *ATM*, and *PALB2*) genes and common low-penetrance genetic variants to familial relative risk. Common genetic variants are denoted as SNPs.

“Known SNPs” are SNPs associated with breast cancer through GWAS, as listed on the right. The odds ratios refer to the increase (or, in some cases, the reduction) in risk conferred by the rare allele of the variants. “Other predicted SNPs” refers to the estimated contribution of all SNPs, other than known loci, that were selected for replication of breast cancer GWAS (5, 39).

Riesgo de cáncer esporádico vs asociado a BRCA

TIPO DE CANCER (%)	INCIDENCIA (casos/año)	MORTALIDAD (casos/año)	RIESGO (casos/año)	C. H. BAS (%)
Colon/recto	19.166	10.952	5	
Pulmón	18.373	17.668	5	
Melanoma cutáneo	2.157	676	2	
Mama	14.934	6.381	10-12	40-85%
Útero	4.041	1.075	2	
Ovario	2.635	1.638	1	15%
Leucemias	3.718	2.807	1	
TOTAL (menos piel)	143.435	92.763	33	

BRCA1 y BRCA2 asociación con cáncer: riesgo a lo largo de la vida



Cáncer de mama (edad temprana)

Cáncer de mama contralateral: 40-60%

Cáncer de ovario: 15-40%

En hombres, aumento del riesgo de cáncer de mama, también de
cáncer de próstata y páncreas

Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1310-1316.

Ford D et al. *Am J Hum Genet.* 1998;62:676-689.

Índice

1. Factores de riesgo de cáncer de mama
2. Genes de predisposición hereditaria al CMOH
- 3. Criterios de selección de los genes BRCA1/2.
¿Hemos de modificar los criterios de selección?**
4. Seguimiento en portadores de mutación BRCA
5. ¿Impacto en la supervivencia de las cirugías reductoras de riesgo?
6. Paneles de genes. ¿Estamos Preparados?
7. Conclusiones

Criterios de identificación de riesgo hereditario (guía C.Valenciana)

- Guía de la Comunidad Valenciana (2008)



Familias con un único caso de cáncer de mama

- Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años, o
- Cáncer de mama primario bilateral antes de los 40 años (al menos uno de los tumores) o
- Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en la misma paciente

Familias con dos casos en familiares de primer grado *

- Dos casos de cáncer de mama o cáncer de mama bilateral, al menos uno diagnosticado antes de los 50 años, o
- Dos o más casos de cáncer de ovario (independientemente de la edad), o
- Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en dos familiares (independientemente de la edad), o
- Un casos de cáncer de mama en varón y otro de mama/ovario mujer (independientemente de la edad)

Familias con tres o más casos afectados por cáncer de mama, al menos dos en familiares de primer grado

No considerar a los varones al contabilizar el grado de parentesco.

*Familiares de primer grado son madres, hijas o hermanas

Criterios de identificación de riesgo hereditario (guía C.Valenciana)

- Guía de la Comunidad Valenciana (nueva edición 2015)



- Mujeres con **cáncer de mama triple negativo < 50 años**
- Mujeres **diagnosticadas de carcinoma epitelial de ovario de alto grado independientemente de la edad**

Cáncer de mama triple negativo. Asociación a BRCA.

Breast Cancer Res Treat (2012) 134:353–362
DOI 10.1007/s10549-012-2021-9

EPIDEMIOLOGY

Prevalence of *BRCA1* mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: implications for genetic screening selection criteria: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study

Florentia Fostira · Marianthi Tsitilaidou · Christos Papadimitriou · Maroulio Pertesi · Eleni Timotheadou · Alexandra V. Stavropoulou · Stavros Glentis · Evangelos Bournakis · Mattheos Bobos · Dimitrios Pectasides · Pavlos Papakostas · George Pentheroudakis · Helen Gogas · Pantelis Skarlos · Epaminontas Samantas · Dimitrios Bafaloukos · Paris A. Kosmidis · Angelos Koutras · Drakoulis Yannoukakos · Irene Konstantopoulou · George Fountzilas

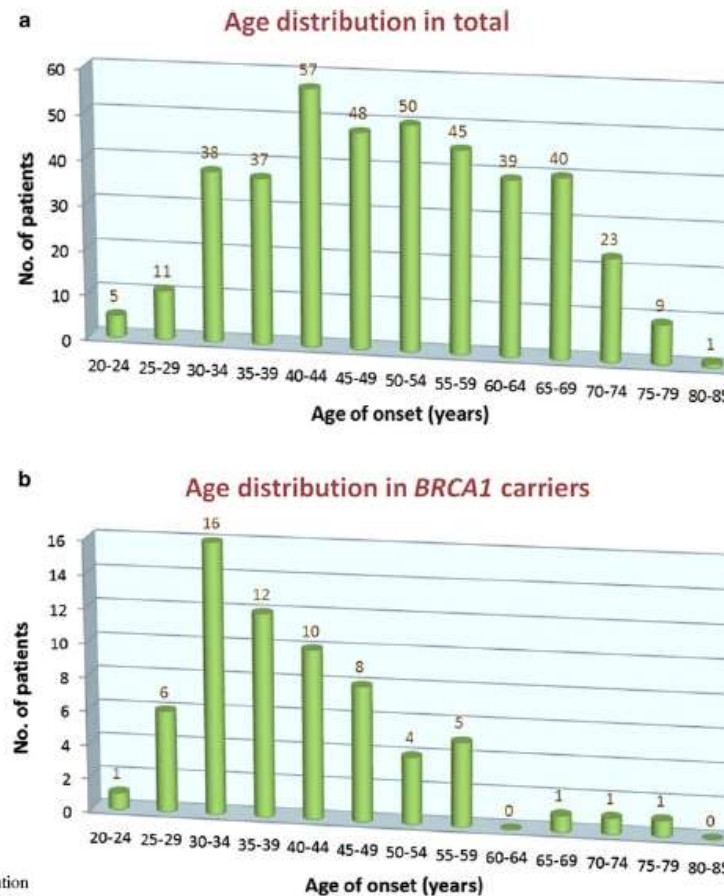
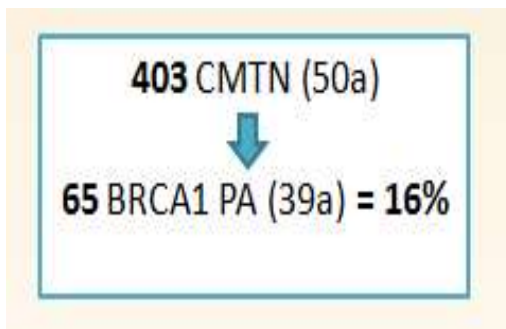


Fig. 1 Age of onset distribution among the total of 403 patients with triple-negative breast cancer screened (a) and among the 65 patients found to carry a *BRCA1* mutation (b)

Índice

1. Factores de riesgo de cáncer de mama
2. Genes de predisposición hereditaria al CMOH
3. Criterios de selección de los genes BRCA1/2. ¿Hemos de modificar los criterios de selección?
- 4. Seguimiento en portadores de mutación BRCA**
5. ¿Impacto en la supervivencia de las cirugías reductoras de riesgo?
6. Paneles de genes. ¿Estamos Preparados?
7. Conclusiones

Seguimiento portadoras de mutación BRCA1/2

- Autoexploración mamaria mensual
- Exploración clínica c/ 6-12 m
- Mamografía anual a partir de los 25-30a
- RNM mamaria a partir de los 30 años
- Ecografía transvaginal y Ca 125 c/ 6-12 m a partir de los 30-35a

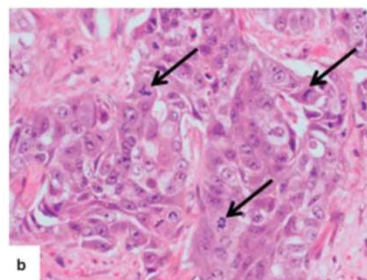
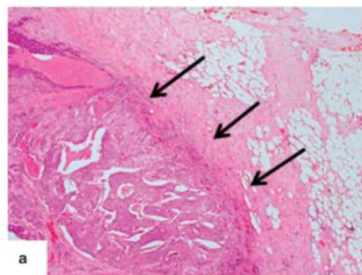
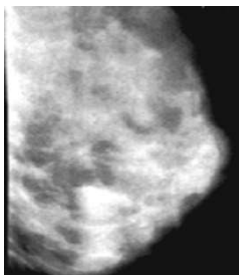


Resultados del screening con mamografía en BRCA1/2

Elevada incidencia de CM, edad joven
Características CM: **40-78%** T > 1 cm
20-56% N+
Alta tasa de CM Intervalo: **35-50%**



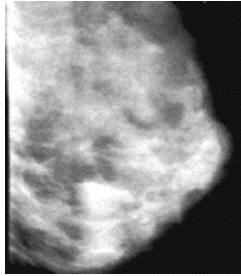
Baja sensibilidad de la Mamografía (33-50%)



Scheuer et al, J Clin Oncol 2002; Brekelmans et al. , J Clin Onco 2001; Tilanus-Linthorst M et al. Int J Cancer, 2002

Resultados cribado en mujeres portadoras de mutación en BRCA y en mujeres de alto riesgo

Mamografía anual
a partir 25 años



S= 37-40%

RMI mamaria Anual
a partir 25 años



S= 88-100%



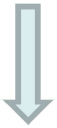
**Estadio más precoz
Disminución Ca
Intervalo
CDIS**

Kuhl et al, 2005; Kriege et al, 2004; Leach et al, 2005; Warner et al, 2004; Trecate et al, 2006; Hartman et al, 2004; Lehman et al, 2007; Sardanelli et al, 2007; Hagen et al, 2007

MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis

Evans D. Gareth · Kesavan Nisha · Lim Yit · Gadde Soujanya · Hurley Emma ·
Nathalie J. Massat · Anthony J. Maxwell · Ingham Sarah · Eeles Rosalind ·
Martin O. Leach · MARIBS Group · Howell Anthony · Duffy Stephen

392 CM



23% CM N+
45% T ≤ 1 cm

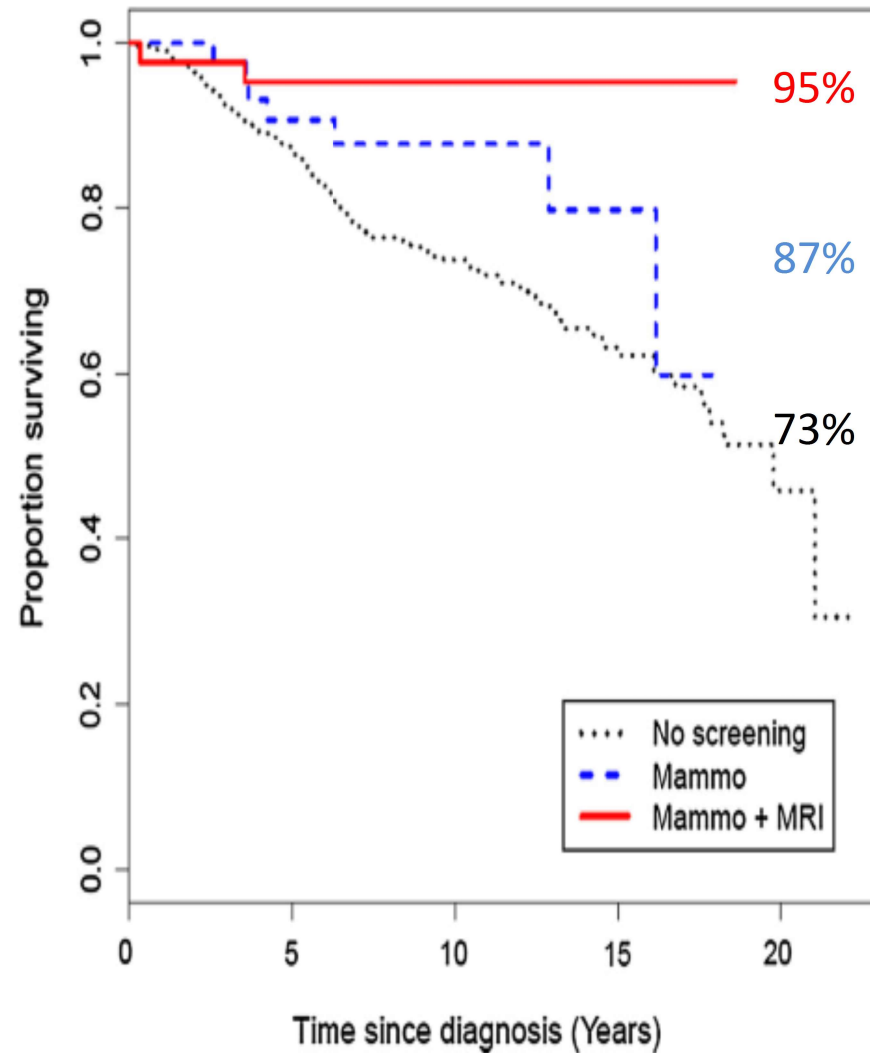


Fig. 1 Overall survival in BRCA women

From L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Em00-06 et Service de Biostatistique de l'Institut Curie, Paris; International Agency for Research on Cancer, Lyon; Centre Paul Strauss, Strasbourg; Centre René Huguenin, Saint Cloud, France; Cancer Research UK, Genetic Epidemiology Unit, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge; Department of Genetics, St Mary's Hospital, Manchester, United Kingdom; Division of Clinical Epidemiology, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany; Departments of

Effect of Chest X-Rays on the Risk of Breast Cancer Among *BRCA1/2* Mutation Carriers in the International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study: A Report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group

Nadine Andrieu, Douglas F. Easton, Jemy Chang-Claude, Matti A. Rookus, Richard Brohet, Elisabeth Cardis, Antonis C. Antoniou, Teresa Wagner, Jacques Simard, Gareth Evans, Susan Peock, Jean-Pierre Fricker, Catherine Nogues, Laura Van't Veer, Flora E. Van Leeuwen, and David E. Goldgar

¿Riesgo de irradiación en *BRCA*?

Breast Cancer Res Treat (2014) 147:113–118
DOI 10.1007/s10549-014-3063-y

EPIDEMIOLOGY

Mammography screening and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a prospective study

Vasily Giannakeas · Jan Lubinski · Jacek Gronwald · Pal Moller · Susan Armel · Henry T. Lynch · William D. Foulkes · Charmaine Kim-Sing · Christian Singer · Susan L. Neuhausen · Eitan Friedman · Nadine Tung · Leigha Senter · Ping Sun · Steven A. Narod

$P = 0.57$). Exposure to mammography in women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations is not associated with an increased risk of breast cancer.

Screening mammography and risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a case-control study

Steven A Narod, Jan Lubinski, Parviz Ghadirian, Henry T Lynch, Pal Moller, William D Foulkes, Barry Rosen, Charmaine Kim-Sing, Claudine Isaacs, Susan Domcheck, Ping Sun, for the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group*

Interpretation These findings do not lend support to the idea that exposure to ionising radiation through routine screening mammography contributes substantially to the burden of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. Prospective studies are needed to confirm the results of this initial report, and, where possible, these studies should assess a more appropriate endpoint of total exposure.

Seguimiento portadoras de mutación BRCA1/2. Modelo actual

- Autoexploración mamaria mensual
- Exploración clínica c/ 6-12 m
- **Mamografía anual a partir de los 30-35a**
- **Resonancia Magnética Mamaria anual a partir de los 25 años y hasta los 70a**
- Ecografía transvaginal y Ca 125 c/ 6-12 m a partir de los 30-35a



Cuestiones pendientes

- ❑ ¿Protocolo óptimo?
- ❑ Evitar sobre-screening y F+
- ❑ ¿Protocolo BRCA1 ≠ BRCA2?
- ❑ ¿Mamografía y RMI alternas cada 6 m o concomitantes?
- ❑ ¿RMI post-mastectomía reductora de riesgo? ¿Sanas o CM?



Futuro del cribado del CM



- Fast RMI
- RMI sin contraste
- Tomosíntesis 3D
- Mamografía digital contraste (CEDM)

Índice

1. Factores de riesgo de cáncer de mama
2. Genes de predisposición hereditaria al CMOH
3. Criterios de selección de los genes BRCA1/2. ¿Hemos de modificar los criterios de selección?
4. Seguimiento en portadores de mutación BRCA
- 5. ¿Impacto en la supervivencia de las cirugías reductoras de riesgo?**
6. Paneles de genes. ¿Estamos Preparados?
7. Conclusiones

Cirugías reductoras de riesgo. Impacto en la mortalidad

MASTECTOMIA PROFILACTICA

BRCA
SANAS

HEEMSKERK-
GERRITSEN
Ann Oncol 2013

BRCA CON
CM est I-II

METCALFE,
BMJ 2014

HEEMSKERK-
GERRITSEN
IJC 2014

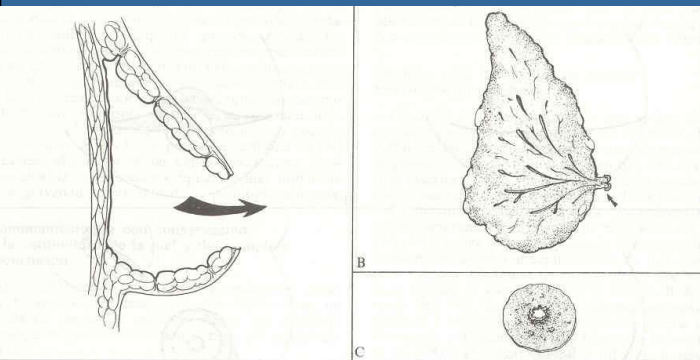
SALPINGO OOFORECTOMIA BILATERAL

BRCA
SANAS

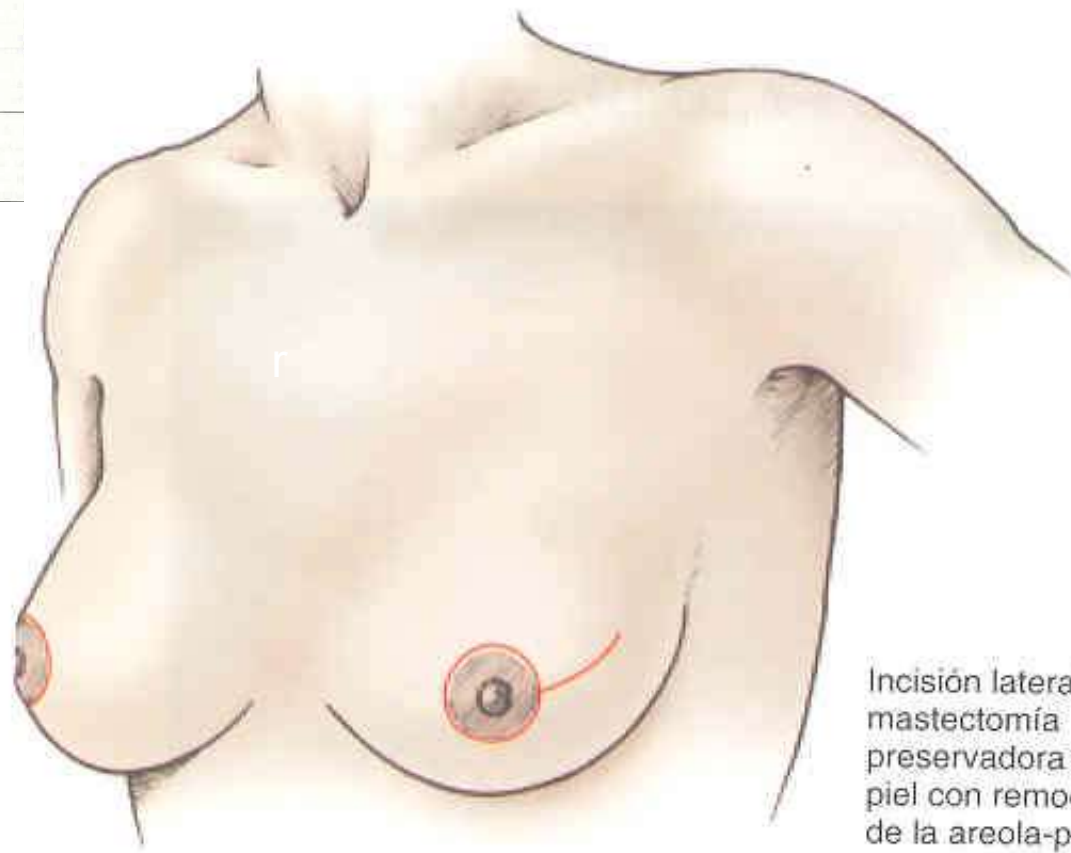
FINCH,
JCO 2014

BRCA CON
CM
ESTADIO I/II

METCALFE,
ASCO 2014



Skin sparing mastectomy



Incisión lateral y mastectomía preservadora de piel con remoción de la areola-pezón

Índice

1. Factores de riesgo de cáncer de mama
2. Genes de predisposición hereditaria al CMOH
3. Criterios de selección de los genes BRCA1/2. ¿Hemos de modificar los criterios de selección?
4. Seguimiento en portadores de mutación BRCA
5. ¿Impacto en la supervivencia del cribado y de las cirugías reductoras de riesgo?
- 6. Paneles de genes. ¿Estamos preparados?**
7. Conclusiones

Multiplex gene panels

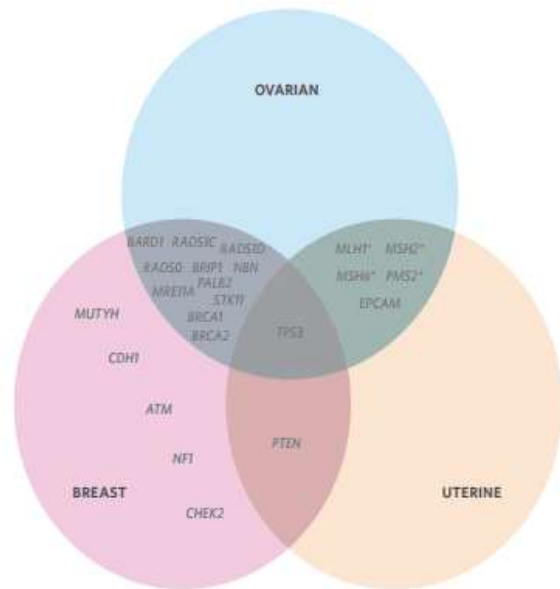


Table 4. Commercially Available Multiplex Gene Panels

Panel	Genes Included
Breast cancer	
BreastNext; Ambray Genetics, Aliso Viejo, CA	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, MRE11A, MUTYH, NBN, PALB2, PTEN, RAD50, RAD51C, STK11, TP53
Colorectal cancer	
ColoNext; Ambray Genetics	APC, BMPR1A, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2, PTEN, SMAD4, STK11, TP53
ColoSeq; University of Washington Laboratory Medicine, Seattle, WA	APC, BMPR1A, CDH1, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2, PTEN, SMAD4, STK11, TP53
Mayo Medical Laboratories; Rochester, MN	APC, AXIN2, BMPR1A, CDH1, CHEK2, EPCAM, GREM1, MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2, PTEN, SMAD4, STK11, TP53
Ovarian cancer	
OvaNext; Ambray Genetics	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, STK11, TP53
Multicancer panels	
CancerNext; Ambray Genetics	APC, ATM, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, SMAD4, STK11, TP53
BRCA Cancer Risk Panel; University of Washington Laboratory Medicine	APC, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK1, CHEK2, FAM175A, GALNT12, GEN1, GREM1, HOXB13, MLH1, MRE11A, MSH2 (+EPCAM), MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PRSS1, PTEN, RAD50, RAD51, RAD51C, RAD51D, RET, SMAD4, STK11, TP53, TP53BP1, VHL, XRCC2
Myriad myRisk; Myriad Genetics, Salt Lake City, UT*	APC, ATM, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A (p16INKA and p14ARF), CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53

NOTE. Listing of laboratory name here does not imply that testing meets regulatory criteria of relevant state health department. Data adapted.¹⁰²
 *Expected to be commercially available later in 2013; published with permission from Myriad Genetics.

Multiplex panel testing for analysis of germline cancer susceptibility

Categoría	Gen	Ambry CancerNest	Myriad myRisk
Genes alto riesgo cáncer de mama.	BRAC1	X	X
	BRCA2	X	X
	CDH1	X	X
	PTEN	X	X
	STK11	X	X
	TP53	X	X

GUIAS CLÍNICAS DISPONIBLES

Genes riesgo moderado cáncer mama y/o ovario.	ATM	X	X
	BARD1	X	X
	BRIP1	X	X
	CHEK2	X	X
	MRE11A	X	
	NBN	X	X
	PALB2	X	X
	RAD50	X	
	RAD51C	X	X
	RAD51D	X	X

**RIESGO CM Y PENETRANCIA
CONTROVERTIDO.
NO GUIAS CLINICAS**

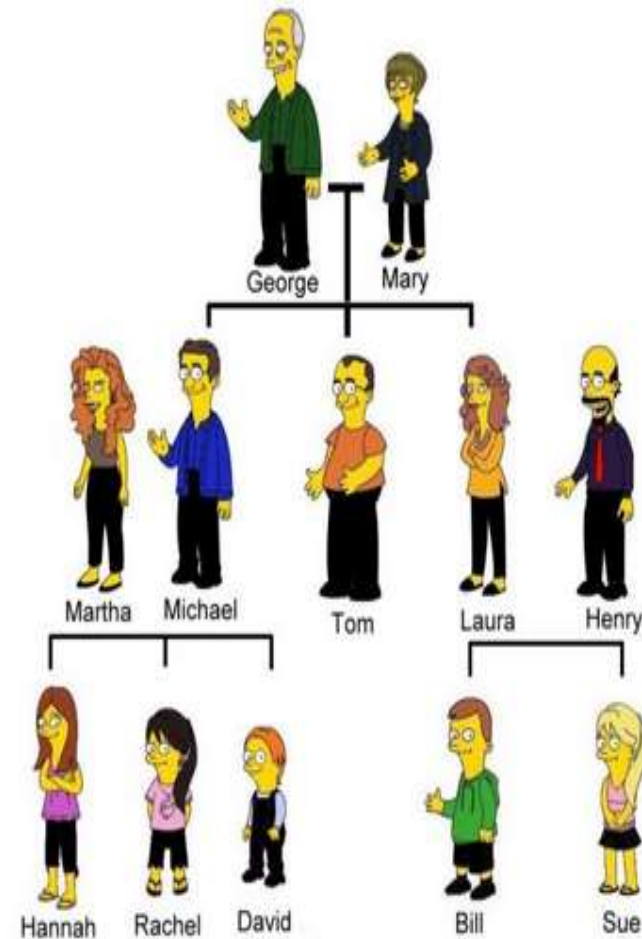
Genes susceptibilidad cáncer de colon u otros.	APC	X	X
	BMPR14	X	X
	MLH1	X	X
	MSH2	X	X
	MSH6	X	X
	MYH	X	X
	PMS2	X	X
	SMAD4	X	X
	CDK4	X	X
	CDKN2A	X	X

**RIESGO DE CM POCO
CLARO/CONTROVERTIDO
RIESGOS Y GUIAS CLINICAS
ESTABLECIDOS PARA OTRAS
NEOPLASIAS.**

Conclusiones

1. La historia familiar de cáncer de mama y ovario aumenta el riesgo de cáncer de mama
2. BRCA1 y BRCA2 predisponen al CMOH
3. Hemos modificado los criterios de selección de los genes BRCA1/2 incluyendo el CM triple negativo menor de 50 años y el cáncer de ovario epitelial de alto grado.
4. Se ha modificado el seguimiento en portadores de mutación BRCA respecto al inicio de las mamografías y la utilidad de la RNM
5. La salpingo-ooforectomía profiláctica y la mastectomía bilateral (en sanas) o contralateral en estadios I-II influye en la supervivencia.
6. Los paneles de genes son “el futuro” pero tenemos todavía mucho que aprender a cómo interpretarlos de forma adecuada.

Recoger los antecedentes familiares es fundamental para la interpretación de los resultados.



Muchas gracias