



## Frecuencia de alteraciones germinales en genes de riesgo alto/moderado para riesgo de cáncer de mama hereditario. Estudio multicéntrico en población no seleccionada

»William Armando Mantilla Durán<sup>1,2</sup>  
»Diana Carolina Sierra Díaz<sup>3</sup>  
»Adrien Morel<sup>3</sup>  
»Nora Contreras<sup>3</sup>  
»Mariana Angulo Aguado<sup>3</sup>  
»Valentina Balaguera<sup>3</sup>  
»Kevin Llinás Caballero<sup>3</sup>  
»Isabel Munévar<sup>4</sup>  
»Mariana Borrás Osorio<sup>4</sup>  
»Mauricio Lema<sup>5</sup>  
»Camila Lema<sup>5</sup>  
»Carlos Restrepo<sup>3</sup>  
»Dora Janeth Fonseca<sup>3</sup>  
»Jairo de la Peña<sup>6</sup>  
»Wilson Rubiano<sup>6</sup>  
»Henry Idrobo<sup>7</sup>  
»Daniela Trujillo<sup>7</sup>  
»Norma Serrano<sup>8</sup>  
»Ana Isabel Orduz<sup>9</sup>  
»Gustavo Rojas<sup>10</sup>  
»Paula Andrea Londoño de los Ríos<sup>10</sup>  
»Ray Manneh<sup>11</sup>  
»Catalina Quintero<sup>12</sup>  
»Rodrigo Cabrera<sup>4</sup>  
»Jaime González<sup>10</sup>  
»Diego Lopera<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Fundación Cardioinfantil  
<sup>2</sup> Centro de Tratamiento e Investigación en Cáncer  
<sup>3</sup> Universidad del Rosario  
<sup>4</sup> La Cardio  
<sup>5</sup> Astorga  
<sup>6</sup> Méderi  
<sup>7</sup> Oncología Christus Sinergia  
<sup>8</sup> Fundación Cardiovascular  
<sup>9</sup> Foscal  
<sup>10</sup> Oncólogos del occidente  
<sup>11</sup> Sociedad de Oncología y Hematología del Cesar  
<sup>12</sup> Integrative IPS

**Objetivos:** el cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente en Colombia. La supervivencia global a 5 años es <80 %, siendo el país latinoamericano con el peor pronóstico. Las estrategias preventivas como la identificación de población con riesgo

de síndrome de CM y ovario hereditario (HBOC), tiene el potencial de reducir la incidencia de CM y disminuir los diagnósticos en estadios avanzados. La mayoría de los estudios publicados en población colombiana, han evaluado variantes reportadas

**Autor para correspondencia:** William Armando Mantilla Durán

**Correo electrónico:** [wmantillad@lacardio.org](mailto:wmantillad@lacardio.org)

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

como fundadoras, denominadas el “Perfil Colombia” o en población seleccionada con alta probabilidad de presentar HBOC. En este estudio realizamos un análisis genómico a gran escala para evaluar mutaciones germinales en pacientes con CM no seleccionadas, en múltiples regiones del país.

**Métodos:** realizamos un estudio prospectivo multicéntrico incluyendo pacientes con nuevo diagnóstico de CM, sin estudios genéticos para CM hereditario y sin historia familiar conocida de mutaciones en genes de alto riesgo. El protocolo fue aprobado por el comité de investigaciones y ética de la Fundación Cardioinfantil. El ADN genómico fue extraído de sangre periférica y se procesó mediante WES (Novogene Inc. Beijing, China). Las variantes se filtraron utilizando el software VarSeq v2.1.1, siguiendo los criterios: variantes missense, non-sense, frameshift e intrónicas; adicionalmente se consideró un MAF= 0.01 para ATM, CHEK2 y PALB2. La significancia clínica fue clasificada según las guías ACMG/AMP y ENIGMA. Se realizó MLPA utilizando el kit SALSA MLPA Probemix P002-D1 para BRCA1 y P090-C1 para BRCA2 (MRC-Holland, Amsterdam). El estudio fue financiado mediante subvención irrestricta de Pfizer.

**Resultados:** se incluyeron 399 pacientes de múltiples regiones de Colombia, el 44 % era menor a 50 años. El 61 % presentaba sobrepeso u obesidad. El 80 % tenía receptor de estrógeno (ER) y/o progestágeno (PgR) positivo, el 24 % era Her2 positivo y el 11.7 % triple negativo (TNBC) (Tabla 1). Identificamos mutaciones patogénicas en BRCA1/2 en el 3.8 % de las pacientes (15 pacientes, IC 95 % 2.3-6.2 %): 5 pacientes en BRCA1 y 10 en BRCA2 (1.3 %, IC 95 % 0.5-3 %, y 2.5 %, IC 95 % 1.4-4.6 % respectivamente). Encontramos 31 pacientes con mutaciones no

relacionadas con BRCA1/2 (7.8 %, IC 95 % 5.5-10.9 %). ATM fue el gen más frecuentemente mutado (18 pacientes, 4.5 %, IC 95 % 2.8-7.1 %) (Tabla 2). No identificamos grandes rearrreglos genéticos (LGR) en los genes BRCA1/2. Las alteraciones de BRCA1 y PALB2 fueron más frecuentes en población TNBC, mientras que las alteraciones en ATM y CHECK2 fueron exclusivas de población ER y/o PgR positivo. Los criterios NCCN aumentan la probabilidad de detectar mutaciones en BRCA1/2, sin embargo, no se habrían detectado el 20 % de las alteraciones patogénicas en estos genes (3/15). El perfil Colombia corresponde solo al 20 % de las alteraciones detectadas en BRCA1/2.

**Discusión y conclusiones:** la frecuencia de alteraciones patogénicas/probablemente patogénicas fue del 11.3 % en un set de genes de riesgo alto/moderado para CM hereditario, hallazgo similar a otros estudios descritos en población seleccionada (9.1-18.7 %). En nuestra cohorte, el 67.4 % de las alteraciones fueron detectadas en genes no-BRCA1/2 lo cual apunta a la importancia de genes de riesgo alto/moderado en población no seleccionada. Las variantes en ATM tuvieron una prevalencia del 4.5 %, representando el 39.1 % de todas las variantes encontradas, por lo cual consideramos importante explorar de manera más profunda este hallazgo para determinar el riesgo asociado a esta alteración en población colombiana. Consideramos que los LGR no corresponden a una causa molecular importante en los casos de CM no hereditario en nuestra población. Nuestros hallazgos destacan la importancia del WES como herramienta de diagnóstico molecular en el estudio del CM hereditario en población no seleccionada. Sugerimos que se considere la realización de pruebas genéticas germinales de manera no seleccionada en pacientes con CM.