

Expansión de los perfiles de riesgo de cáncer para las mutaciones patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2

Flora López López¹

¹Oncología Médica. Hospital Universitario del Sureste (Arganda del Rey), Madrid.

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7113519>

Revista original: Vol. 8; N°6. 2022 *Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants.* Yukihide Momozawa; Rumi Sasai; Yoshiaki Usui; Kouya Shiraishi; Yusuke Iwasaki; Yukari Taniyama et al. *JAMA Oncol.* 2022;8(6):871-878. [Acceda al Artículo original](#)

ABSTRACT

Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* se asocian a un aumento del riesgo de determinados tipos de cáncer como el de mama. El desarrollo de fármacos dirigidos a la población portadora de esta diana molecular ha hecho crecer el interés en su asociación con otros tipos de tumores menos frecuentes. En este texto analizamos los perfiles de riesgo de las mutaciones en estos genes.

Especialidad:

- Digestivo
- Ginecología
- Medicina General
- Oncología

BRCA1 and BRCA2 mutations are associated with an increased breast cancer risk among other cancer types. The development of targeted therapy for population carriers of this molecular driver has increased interest in BRCA association with other less frequent tumours. We analyse the cancer risk profile of these gene alterations.

ARTÍCULO

Se trata de un estudio de casos y controles para evaluar la asociación de variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2* con 14 tipos comunes de cáncer y describir sus características clínicas. Para ello analizan muestras de DNA registradas en el biobanco nacional de Japón procedentes de 63828 casos de cáncer y 38153 controles sanos sin antecedentes familiares (AF).

La media de edad de los participantes en ambos grupos estaba en torno a los 63 años, siendo los más jóvenes los casos de cáncer de cérvix (49,7 años) y los mayores los de

Palabras Clave:

- Riesgo cáncer
- Mutaciones BRCA

Keywords:

- Cancer risk
- BRCA mutations

próstata (70,2 años). Los portadores de mutación tenían con mayor frecuencia AF de alguno de los tumores analizados y se observó que los casos de cáncer gástrico eran los que estaban más frecuentemente asociados a AF del mismo tumor (28%).

En cuanto a la distribución por genes, las mutaciones en *BRCA1* se asociaron con 5 tipos de cáncer con un riesgo a lo largo de la vida del 72,5% de cáncer de mama, 65,6% ovario, 21,3% estómago, 16% páncreas y 11,2% de la vía biliar.

Las mutaciones en *BRCA2* se asociaron a 7 tipos de cáncer con un riesgo a lo largo de la vida del 58,3% para cáncer de mama (alta frecuencia en varones respecto a *BRCA1*), 24,5% próstata, 19,3% estómago, 14,8% ovario, 13,7% páncreas y 5,2% esófago. El resto de los tumores incluidos no se asociaron de forma significativa, posiblemente por pequeña representación en la muestra.

COMENTARIO

La asociación de las mutaciones en *BRCA1/2* con el cáncer de mama y ovario hereditarios (CMOH) se conoce desde los años noventa¹. Su estudio no sólo proporcionaba información a la familia portadora sobre el riesgo individual de cáncer y el seguimiento recomendado, sino que además, se convirtió en una nueva diana terapéutica con el descubrimiento y desarrollo de los inhibidores de la poliadenosina ribosa polimerasa (iPARP), fármacos que interfieren en la reparación del daño al DNA por la vía complementaria a la recombinación homóloga que controla *BRCA* entre otros genes².

Gracias a los resultados positivos obtenidos con iPARP en cáncer de mama y ovario *BRCA* mutados^{3,4}, se ha extendido el estudio de estos genes a tumores frecuentemente relacionados con CMOH como la próstata y el páncreas, alcanzando también un beneficio terapéutico con estos fármacos^{5,6}.

Esto ha motivado el interés en el estudio de déficits de la recombinación homóloga para detectar los casos que potencialmente puedan beneficiarse de los iPARP independientemente de la histología⁷ en la era de la medicina personalizada de precisión. Este estudio nos amplía el foco de búsqueda de alteraciones en esta vía, fuera de los 4 tipos habituales de cáncer asociados.

Como limitaciones, hay que tener en cuenta que es un estudio en población asiática, cuyos resultados no serán extrapolables a población occidental, pero es un punto de partida para promover la secuenciación molecular en tumores menos frecuentes.

REFERENCIAS

Vol. 5 N°2; págs. 92-98. 2003. Armstrong K, Weiner J, Weber B, Asch DA. Early adoption of BRCA1/2 testing: who and why. *Genetics in Medicine*. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000250506.15979.0c>

Vol. 30 N°9; págs. 1437-1447. 2019. Mateo J, Lord CJ, Serra V, Tutt A, Balmaña J, Castroviejo-Bermejo M, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Annals of Oncology*. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz192>

Vol. 16 N°3; págs. 255-282. 2021. Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Targeted Oncology*.

Vol. 31 N°9; págs. 1148-1159. 2020. Mirza MR, Coleman RL, González-Martín A, Moore KN, Colombo N, Ray-Coquard I, Pignata S. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. *Ann Oncol*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.004>

Vol. 383 N°24; págs. 2345-2357. 2020. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. PROfound Trial Investigators. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*.

Vol. 381 N°4; págs. 317-327. 2019. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*.

Vol. 11 N°7; págs. 612. 2021. Wagener-Rydzek S, Merkelbach-Bruse S, Siemanowski J. Biomarkers for Homologous Recombination Deficiency in Cancer. *Journal Personalized Medicine*. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11070612>

AUTOEVALUACIÓN

1. De acuerdo con el artículo, cuál le parece FALSA en cuanto al *BRCA1/2*:
 - a) Las guías actuales recomiendan testar las principales variantes patogénicas de *BRCA* a todos los tumores sólidos con independencia de su historia familiar.
 - b) Son genes implicados en la reparación del DNA por la vía de la recombinación homóloga.
 - c) Se asocian con mayor frecuencia a cáncer de mama y ovario hereditarios.
 - d) Pueden estar alterados en tipos de tumor menos frecuentes como estómago, vía biliar y esófago.

2. De acuerdo con el artículo sobre los perfiles de riesgo de *BRCA* señale la afirmación VERDADERA:
 - a) El riesgo de cáncer de ovario a lo largo de la vida es casi 4 veces superior para portadores de mutaciones en *BRCA1* que en *BRCA2*.
 - b) El cáncer de mama en varones está más asociado a mutaciones en *BRCA2*.
 - c) El riesgo de cáncer gástrico es de alrededor de un 20% tanto para mutaciones en *BRCA1* como *BRCA2*.
 - d) Todas son verdaderas.