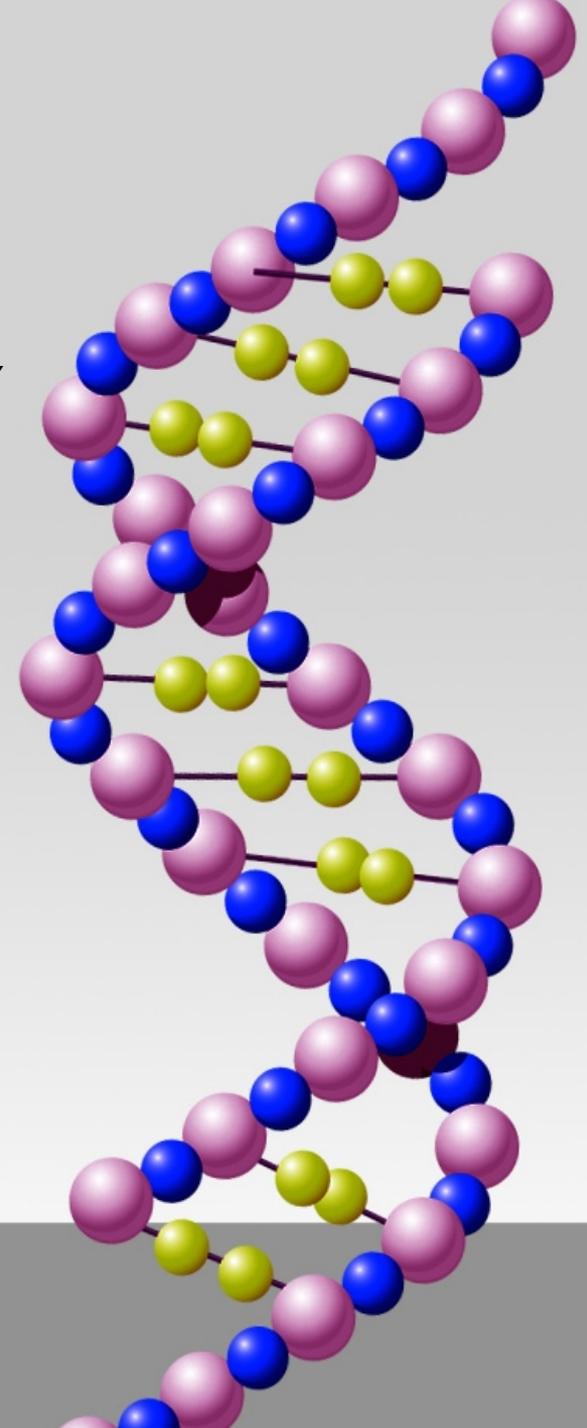


# GENETICA DEL CANCER DE MAMA CONDUCTA CLINICA EN CM FAMILIAR Y HEREDITARIO

**Dra Lilian Jara Sosa.**

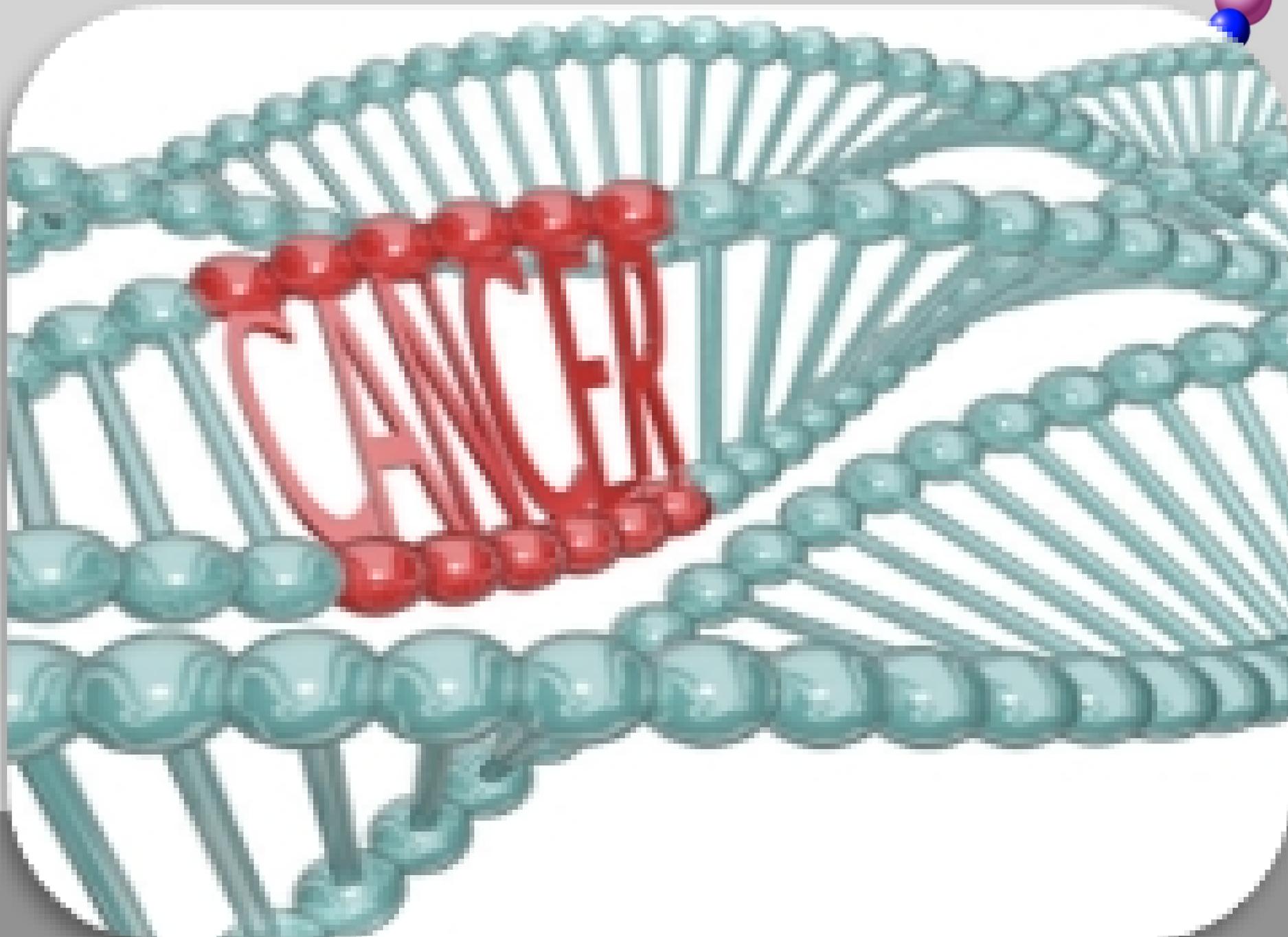
Breast Cancer Chilean Group  
Laboratory of Human Molecular Genetics  
Institute of Biomedical Sciences  
School of Medicine  
UNIVERSITY OF CHILE



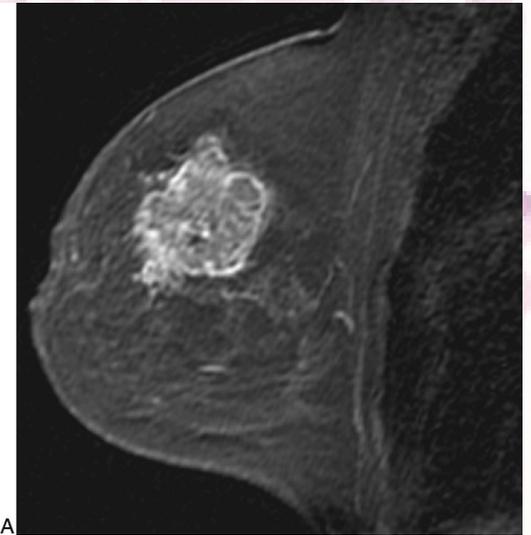
CONAC



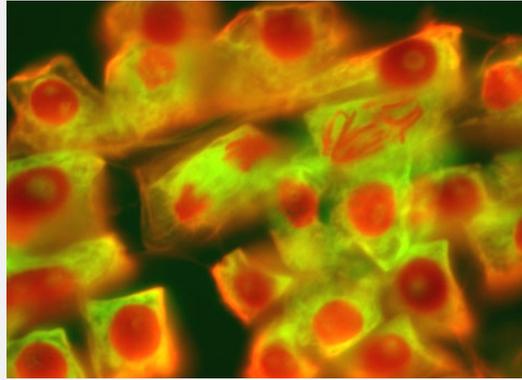
CORPORACION  
NACIONAL  
DEL CANCER



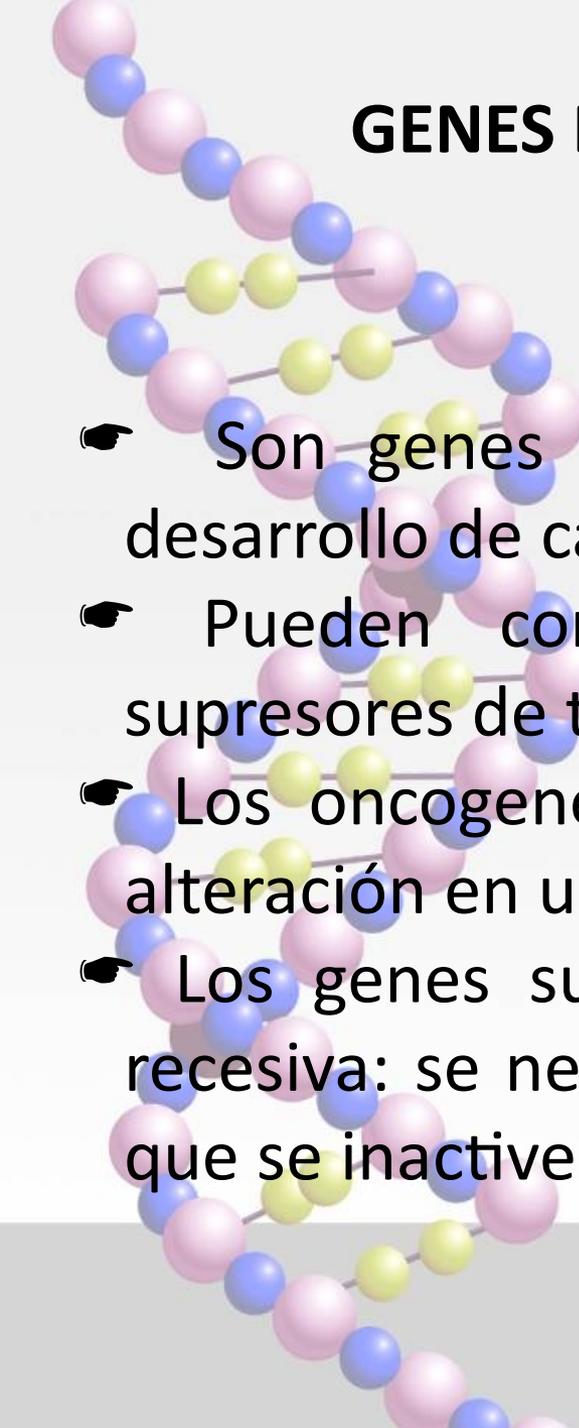
# Cáncer de Mama



A

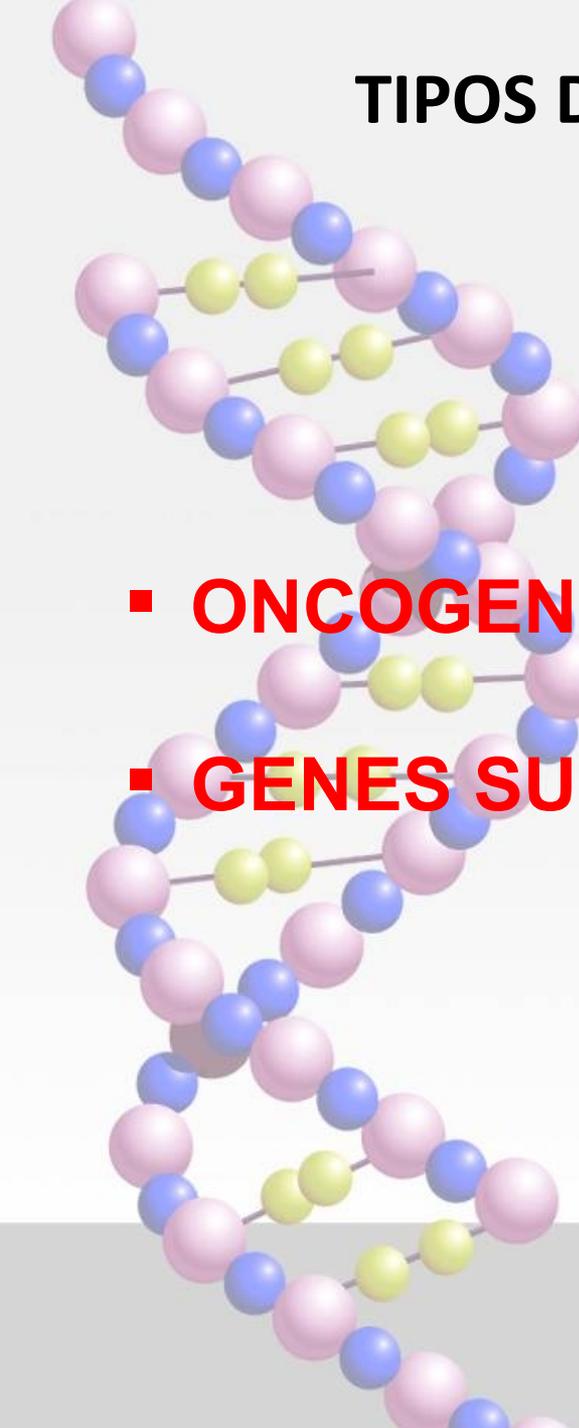


El cáncer se considera una enfermedad genética que involucra mutaciones genómicas, interrumpiendo los controles normales de proliferación, apoptosis, diferenciación y posición.



# GENES DE SUSCEPTIBILIDAD AL CÁNCER

- ☛ Son genes que confieren un riesgo aumentado al desarrollo de cáncer.
- ☛ Pueden corresponder a oncogenes y a genes supresores de tumores
- ☛ Los oncogenes actúan de forma dominante: sólo la alteración en uno de los alelos produce su activación.
- ☛ Los genes supresores de tumores actúan de forma recesiva: se necesita la alteración de ambos alelos para que se inactiven.

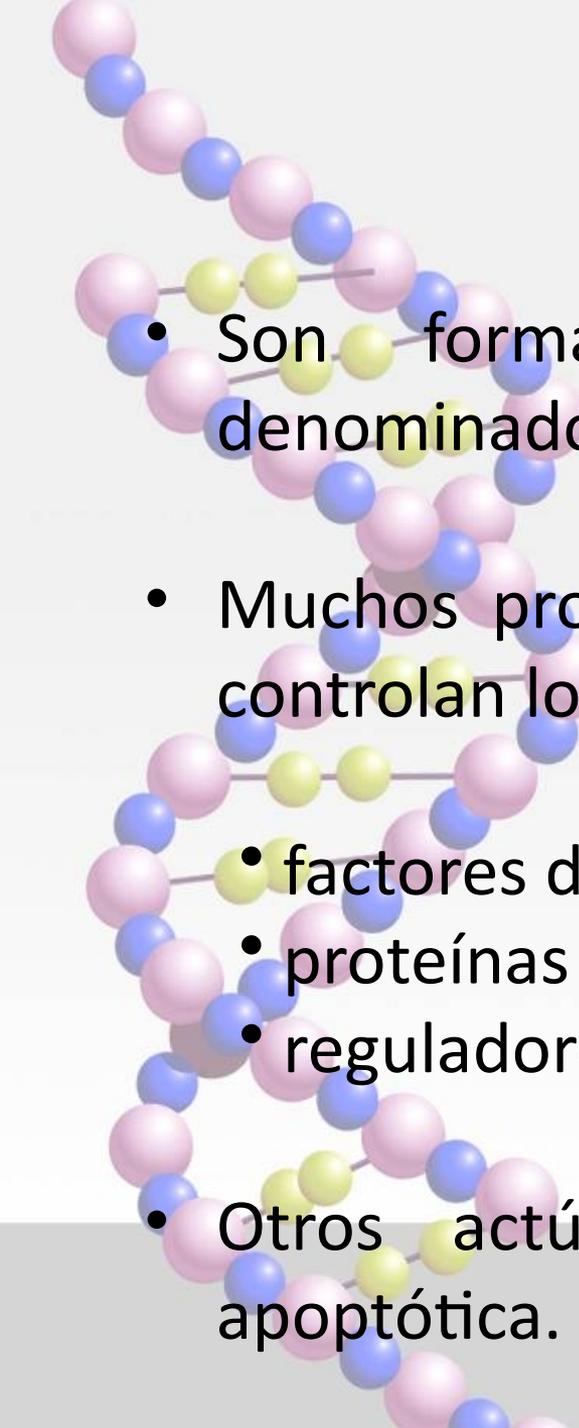


# TIPOS DE GENES INVOLUCRADOS EN LA CARCINOGENÉNESIS

- **ONCOGENES**

- **GENES SUPRESORES DE TUMORES**

# ONCOGENES

- 
- Son formas mutadas de genes normales denominados proto-oncogenes
  - Muchos proto-oncogenes son genes celulares que controlan los procesos proliferación e incluyen a:
    - factores de crecimiento,
    - proteínas de transducción de señales y
    - reguladores transcripcionales.
  - Otros actúan regulando positivamente la vía apoptótica.

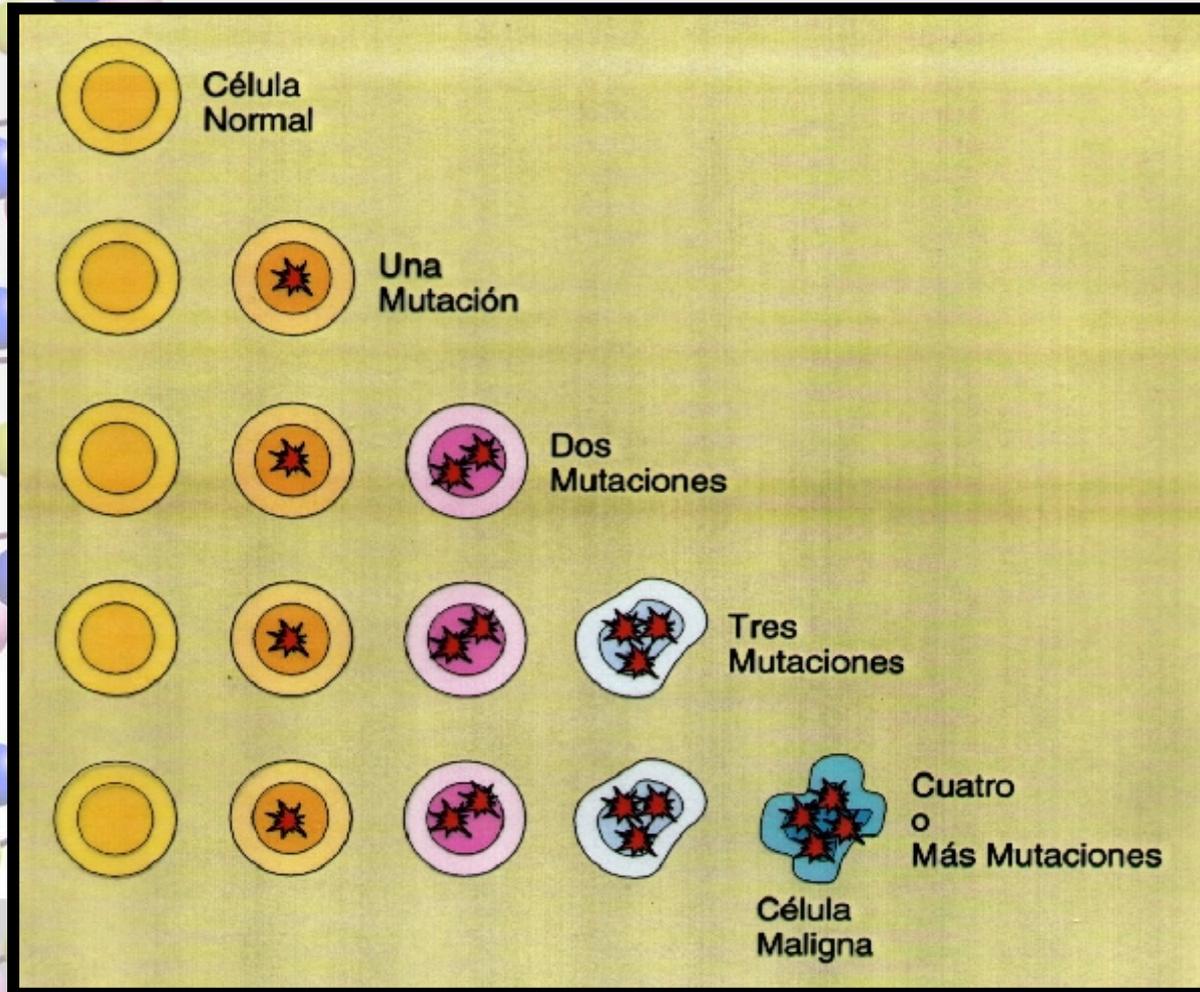


# GENES SUPRESORES DE TUMORES

Son genes que codifican por proteínas que suprimen la formación de tumores

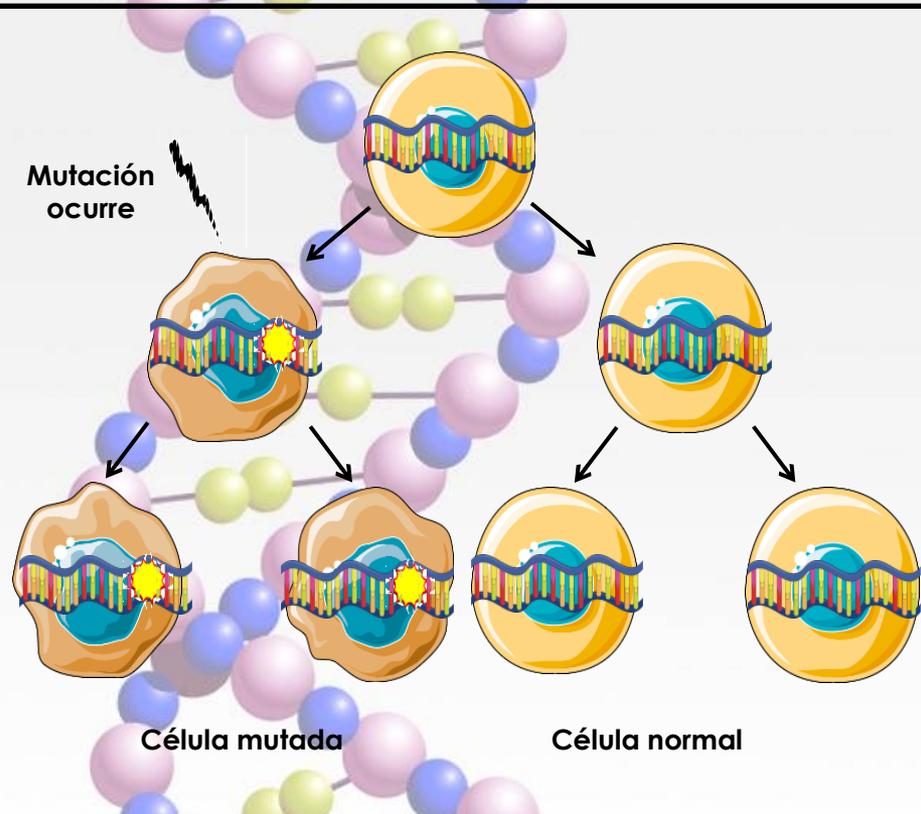
Los alelos normales de éstos genes funcionan como reguladores negativos de la proliferación celular y otros como reguladores positivos de la apoptosis.

# Hipótesis de Knudson

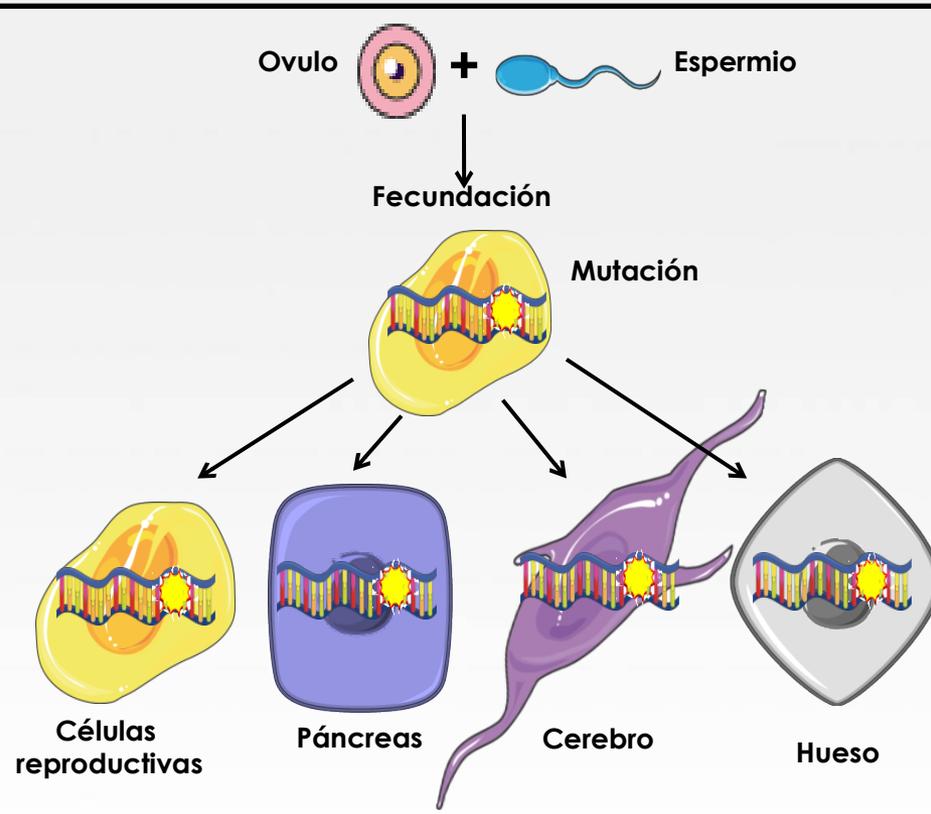


# Cáncer Esporádico y Hereditario

## Cáncer Esporádico

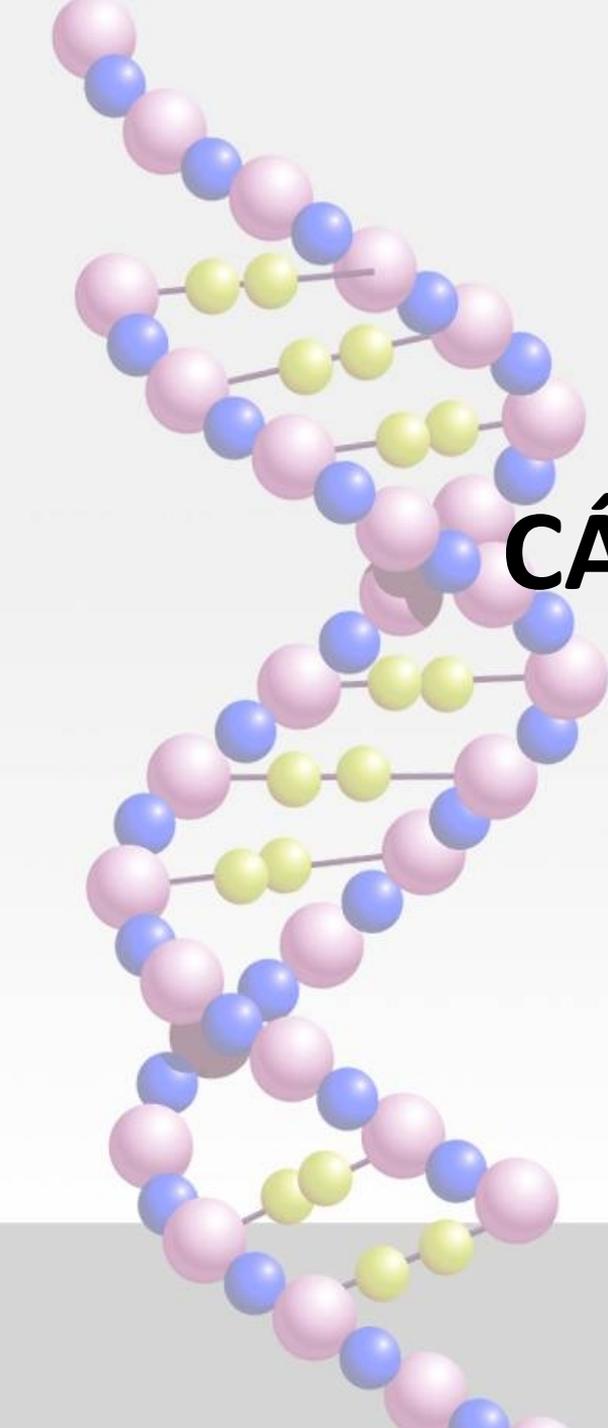


## Cáncer Hereditario



# Factores de Riesgo para CM

Risk Factor	Category at Risk	Comparison Category	Relative Risk
Alcohol intake <sup>7</sup>	2 drinks per day	Nondrinker	1.2
Body Mass Index <sup>11</sup>	80 <sup>th</sup> percentile, age 55 or greater	20 <sup>th</sup> percentile	1.2
Hormone replacement therapy with estrogen and progesterone <sup>23</sup>	Current user for at least 5 years	Never used	1.3
Radiation exposure <sup>25,26</sup>	Repeated fluoroscopy	No exposure	1.6
	Radiation therapy for Hodgkin's disease	No exposure	5.2
Early menarche <sup>27</sup>	Younger than 12 years	Older than 15 years	1.3
Late menopause <sup>27,30</sup>	Older than 55 years	Younger than 45	1.2–1.5
Age at first childbirth <sup>28,29,31</sup>	Nulliparous or 1st child after 30	1st child before 20	1.7–1.9
Current age <sup>2</sup>	65 or older	Less than 65	5.8
Past history of breast cancer <sup>33,34</sup>	Invasive breast carcinoma	No history of invasive breast carcinoma	6.8
Other histologic findings <sup>38,39</sup>	Lobular carcinoma in situ	No abnormality detected	16.4
	Ductal carcinoma in situ	No abnormality detected	17.3
Breast biopsy <sup>40</sup>	Hyperplasia without atypia*	No hyperplasia	1.9
	Hyperplasia with atypia	No hyperplasia	5.3
	Hyperplasia with atypia and positive family history	No hyperplasia, negative family history	11
Cytology (fine-needle aspiration, nipple aspiration fluid) <sup>41,42</sup>	Proliferation without atypia*	No abnormality detected	2.5
	Proliferation with atypia	No abnormality detected	4.9–5
	Proliferation with atypia and positive family history	No abnormality detected	18.1
Family history <sup>47</sup>	1st-degree relative 50 years or older with postmenopausal breast cancer	No 1st- or 2nd-degree relative with breast cancer	1.8
	1st-degree relative with premenopausal breast cancer	No 1st- or 2nd-degree relative with breast cancer	3.3
	2nd-degree relative with breast cancer	No 1st- or 2nd-degree relative with breast cancer	1.5
	Two 1st-degree relatives with breast cancer	No 1st- or 2nd-degree relative with breast cancer	3.6
Germline mutation <sup>45</sup>	Heterozygous for BRCA1, age <40	Not heterozygous for BRCA1, age <40	200†
	Heterozygous for BRCA1, age 60–69	Not heterozygous for BRCA1, age 60–69	15†



# **CÁNCER DE MAMA**

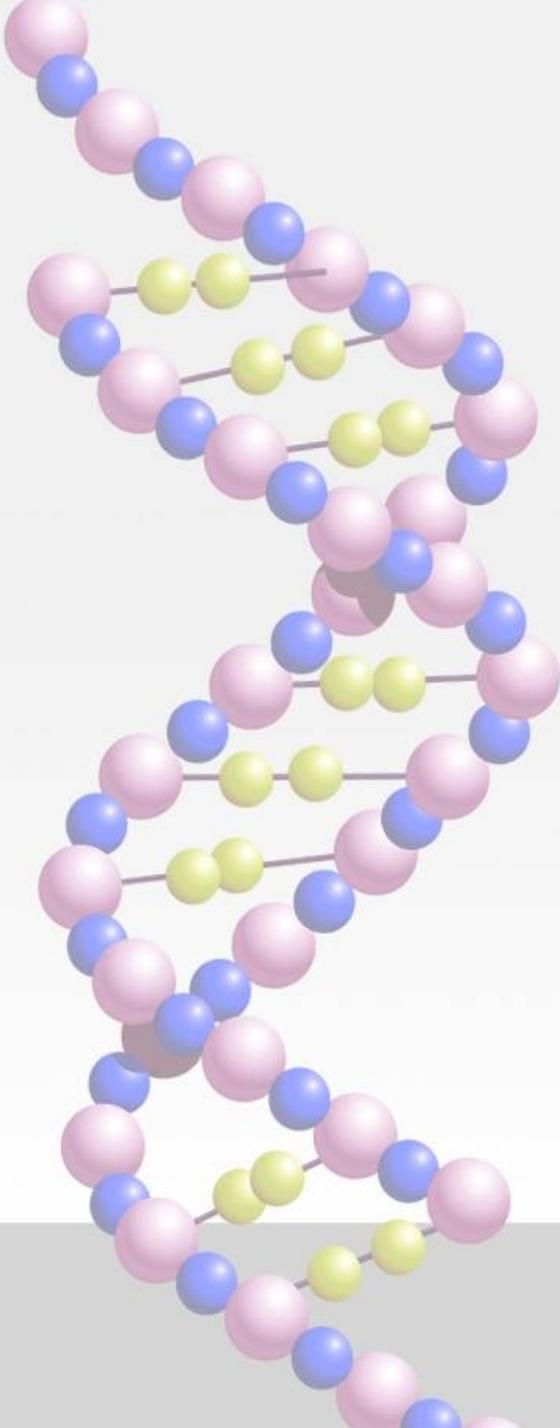
## **EPIDEMIOLOGÍA EN CHILE**



# Atención



***El cáncer de mama es la primera causa de muerte de mujeres en Chile.***



# Epidemiología en Chile

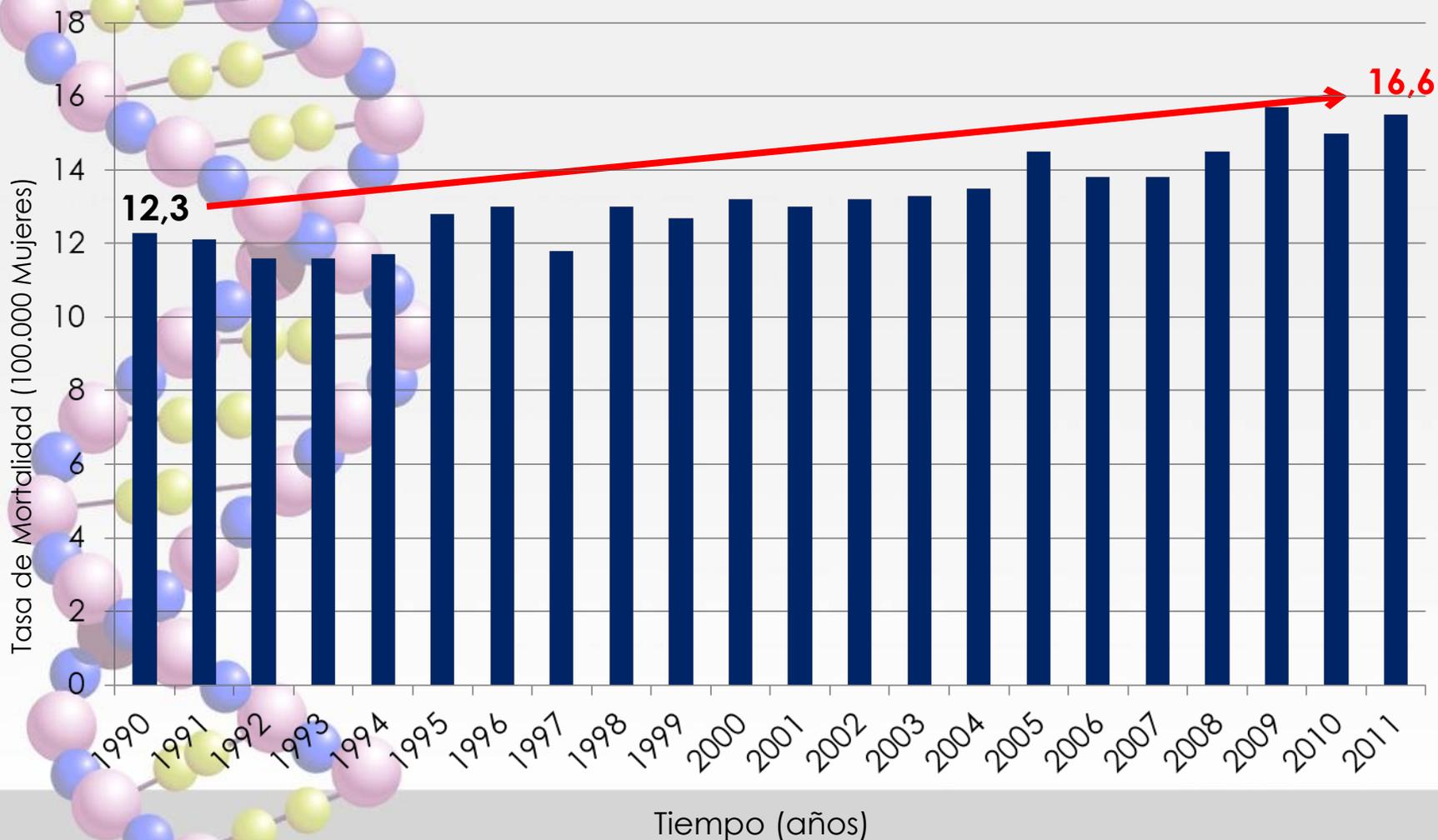


- Cada día mueren 26 mujeres por cáncer.
- Cada 3 horas, es diagnosticado un nuevo caso de cáncer de mama.
- Anualmente, hay cerca de 3100 casos nuevos.

**Cada 8 horas una mujer muere por cáncer de mama**

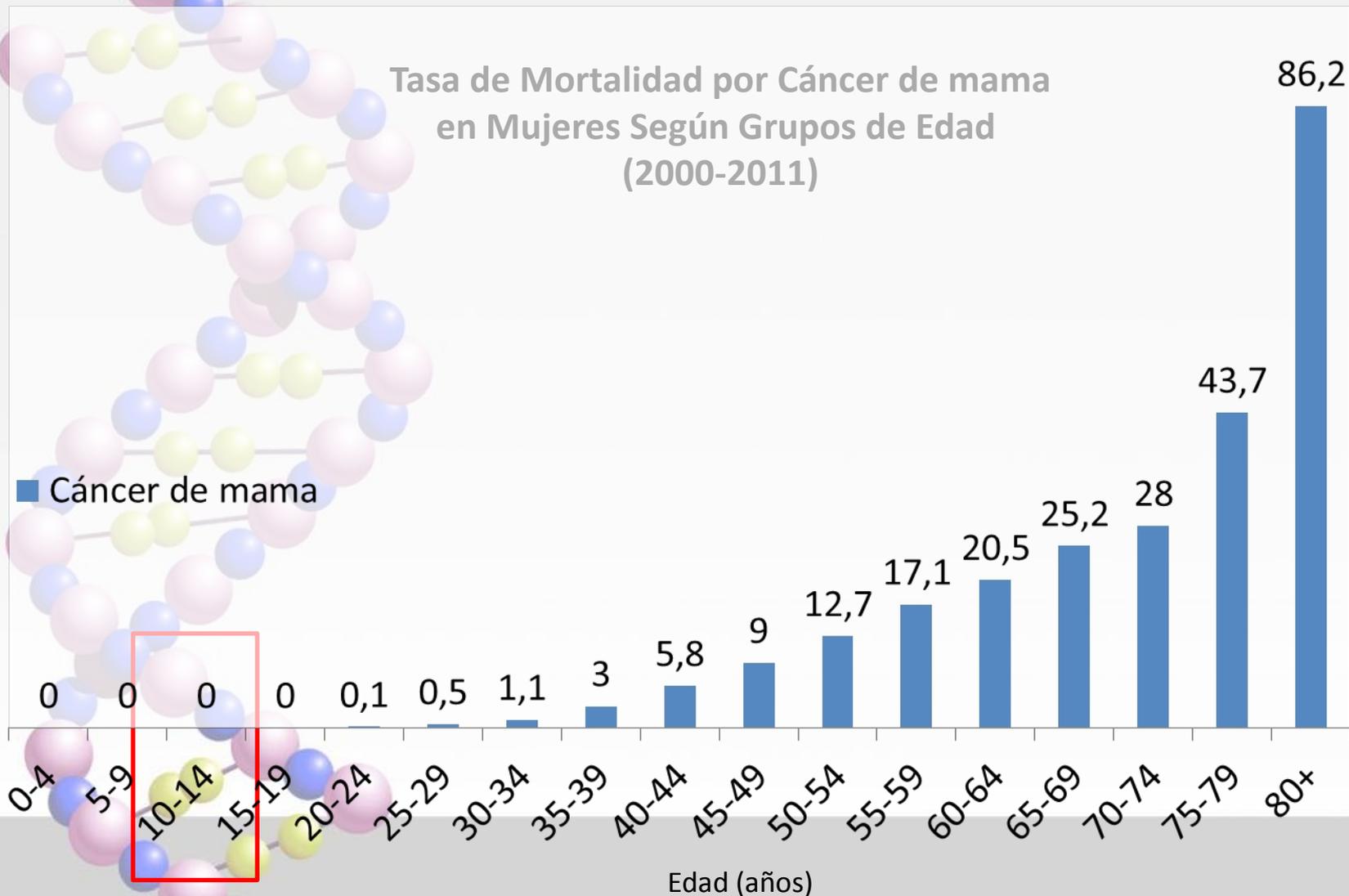
# Epidemiología en Chile

## Mortalidad por Cáncer de Mama



# Epidemiología en Chile

Tasa de Mortalidad por Cáncer de mama en Mujeres Según Grupos de Edad (2000-2011)



# El drama de Javiera: con 13 años, tiene cáncer de mamas

El caso es sumamente inusual: sólo una entre 20 mil adolescentes lo padece.

● Cinthia Matus O.  
cmatus@estrellavalpo.cl

Una mañana de enero, la viñamarina Javiera Morales, de 12 años, le dijo a su madre que le dolía una mama y que la sensación era muy parecida a haber recibido un pelotazo. No le dieron mayor importancia y lo atribuyeron a que tal vez había dormido mal y que por eso tenía el malestar. Pero, al cabo de unos meses, esa molestia se transformó en una pesadilla.

“Como justo se había muerto mi padre de cáncer, aún estábamos con la pena y no le tomé mayor importancia, pero en marzo, cuando ya mi hija entró a clases, me la mandaron de vuelta a la casa porque se sentía muy mal y entonces empezamos a ir al médico”, relata Sandra Lara, mamá de Javiera.

Y así estuvieron un mes yendo a Urgencias del hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar, hasta que lograron que un cirujano las atendiera. “Fue terrible. Como era hombre, conversé con él para que me dejara estar con Javiera mientras la exami-



JAVIERA TENÍA MUCHA PENA Y GRACIAS A LA PELUCA AHORA SALE DE SU HABITACIÓN. NECESITA UNA CAMA Y ALIMENTOS ESPECIALES.

**“Le hicieron unos chequeos y dijeron que tenía cáncer mamario. La peor noticia que una madre puede escuchar”.**

Sandra Lara,  
mamá de Javiera.

naba, ya que debía tocarla y a ella le daba cosa. Él accedió y cuando la empezó a toquetear, sintió unas pelotitas y rápidamente dijo que era mastitis. Yo le dije que eso no podía ser porque mi hija es adolescente y no es madre, pero él entonces preguntó si tenía pololo. Javiera dijo que sí y el doctor respondió: ‘ah, entonces tu pololo te ha estado toqueteano mucho’”, detalla Lara, muy decepcionada.

## CÁNCER DE MAMAS

Como la mujer y su hija

son personas de escasos recursos, junto a la familia que vive en Chorrillos hicieron un esfuerzo para que la niña pudiera atenderse con un médico particular. Fue ahí donde recibieron la triste noticia.

“Le hicieron unos chequeos y luego de la biopsia, nos dijeron que Javiera tenía cáncer glandular mamario. La peor noticia que una madre puede escuchar”, suspira Sandra Lara.

Se trata de un caso en extremo inusual: el cáncer de mamas no es habitual en

niñas. Sólo una de cada veinte mil adolescentes puede resultar afectada de este cáncer, que es una de las principales causas de muerte en mujeres adultas.

Tras el diagnóstico, las quimioterapias, que son gratuitas por el Auge, partieron a la semana siguiente. “La segunda fue el 23 de junio y a Javiera ya se le empezó a caer su pelo... y desde entonces no quiso salir más de su pieza. No quería comer, no quería nada porque su autoestima estaba por el suelo”, comenta la

## ★ SIN CASA

● Sandra Lara es cocinera del comedor San Benito de Chorrillos y gracias a eso puede dar de comer a su familia. Pero pronto se quedarán sin casa. “Nosotros arrendamos y la dueña nos pidió la casa en septiembre, así que eso nos tiene bien afligidos ya que no tenemos dónde ir... pero bueno, esperamos que eso se arregle pronto. Por ahora nos las arreglamos vendiendo sopaipillas, papas fritas y completos, para mantener a Javiera con su dieta”, comentó la viñamarina del sector Los Suspiros. Cualquier ayuda la puede canalizar a través de Fernando Garay y su Twitter @FernandoGarayP.

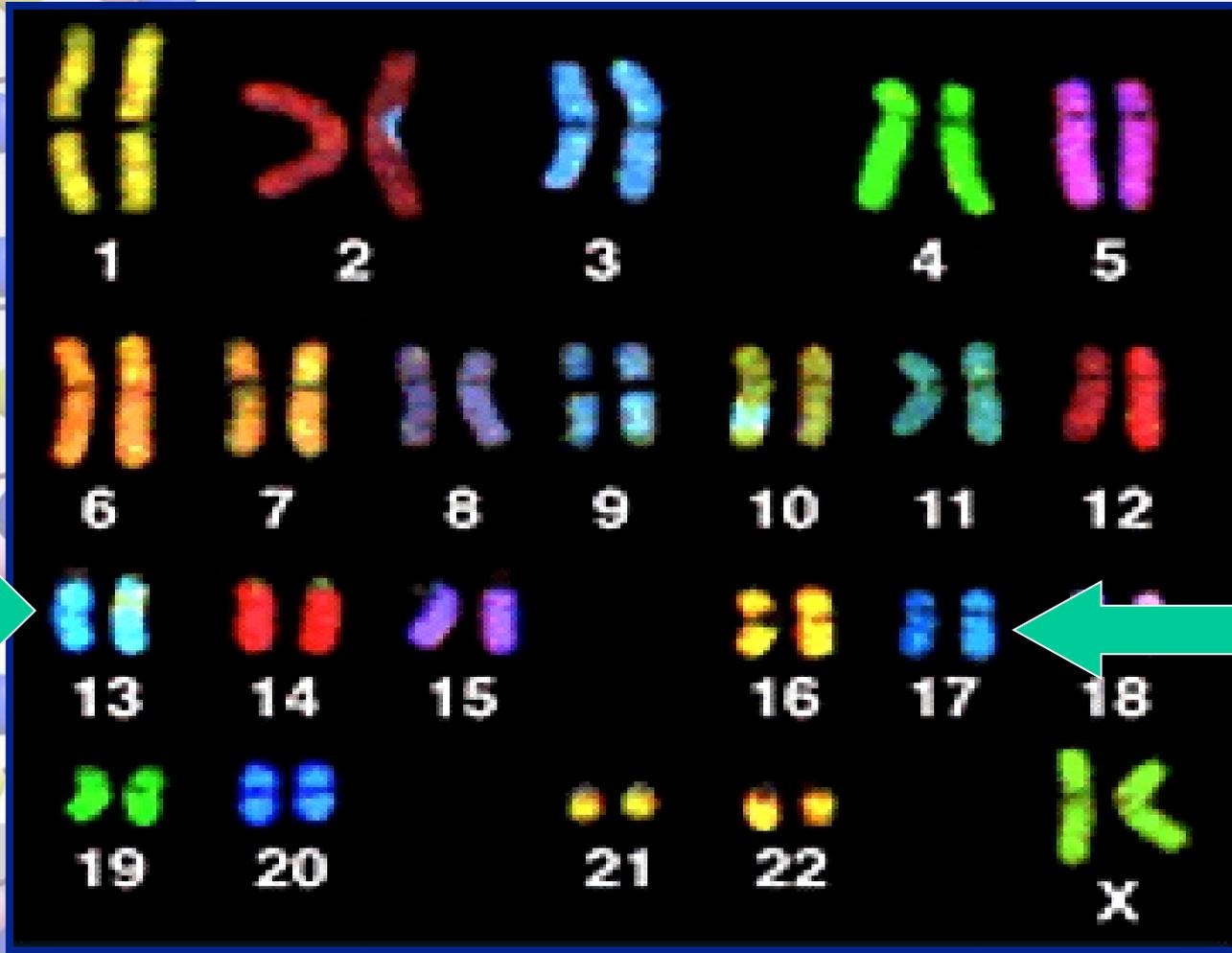
acongojada madre, mientras Javiera asiente con su cabeza.

No obstante, Fernando Garay, el líder de los “Tuiteros solidarios”, apenas se enteró de la situación, movió los hilos para que Javiera pudiera volver a sonreír.

“Me puse en contacto con Marcelo Avatte, de ‘Pelucas Avatte’, y como tiene un gran corazón, no dudó en regalarle una peluca a Javiera, la cual está hecha de cabello natural”, explica Garay.

“Ahora sonrío, estamos muy agradecidos por ese gesto”, manifestó Sandra, la mamá de Javiera. ✪

# Genes de predisposición para cáncer de mama y ovario

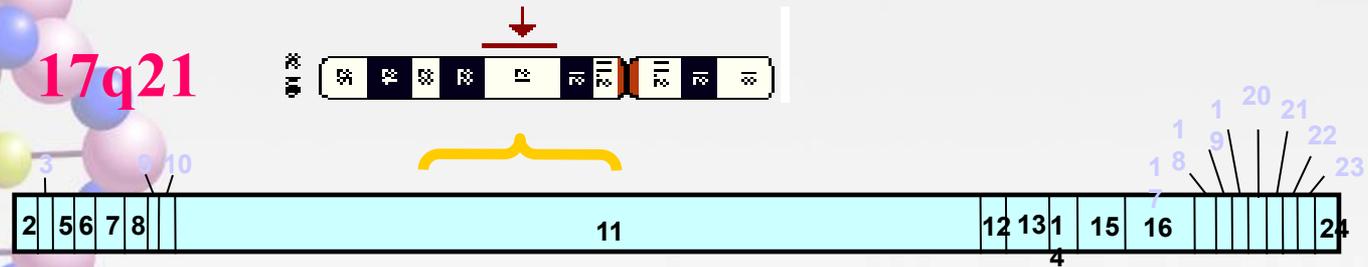


# Genes de predisposición al cáncer de mama: BRCA1 y BRCA2

Análisis de Ligamiento en familias con múltiples casos de cáncer de mama.

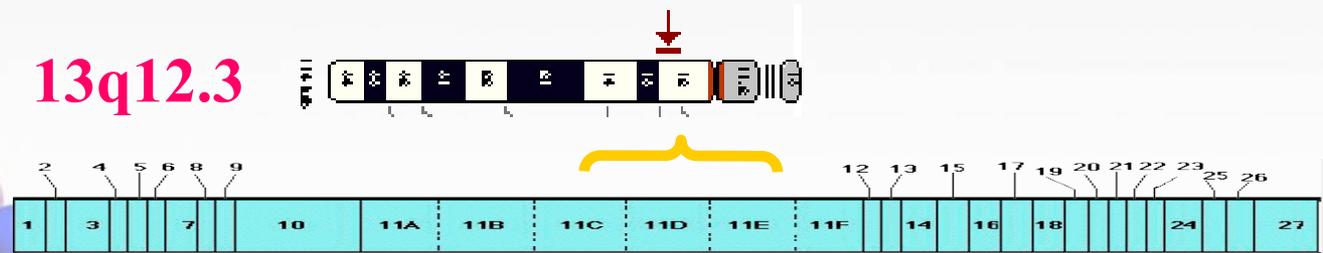
Clonamiento posicional: determinación de la ubicación cromosómica

**BRCA1** **17q21**

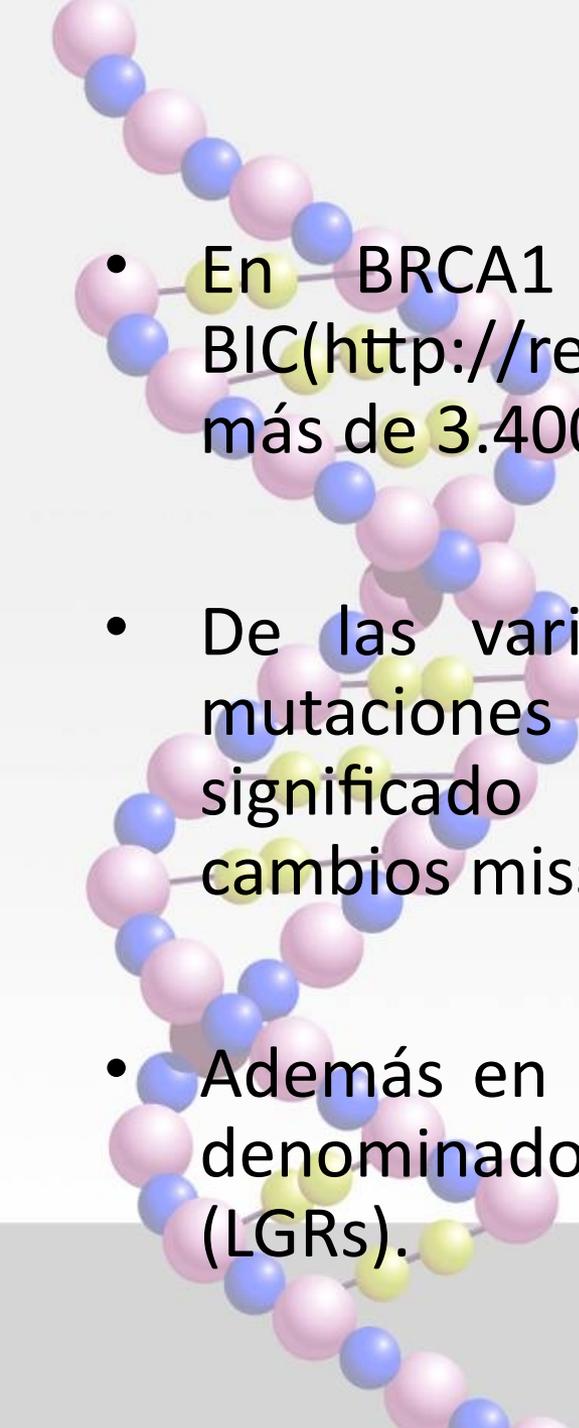


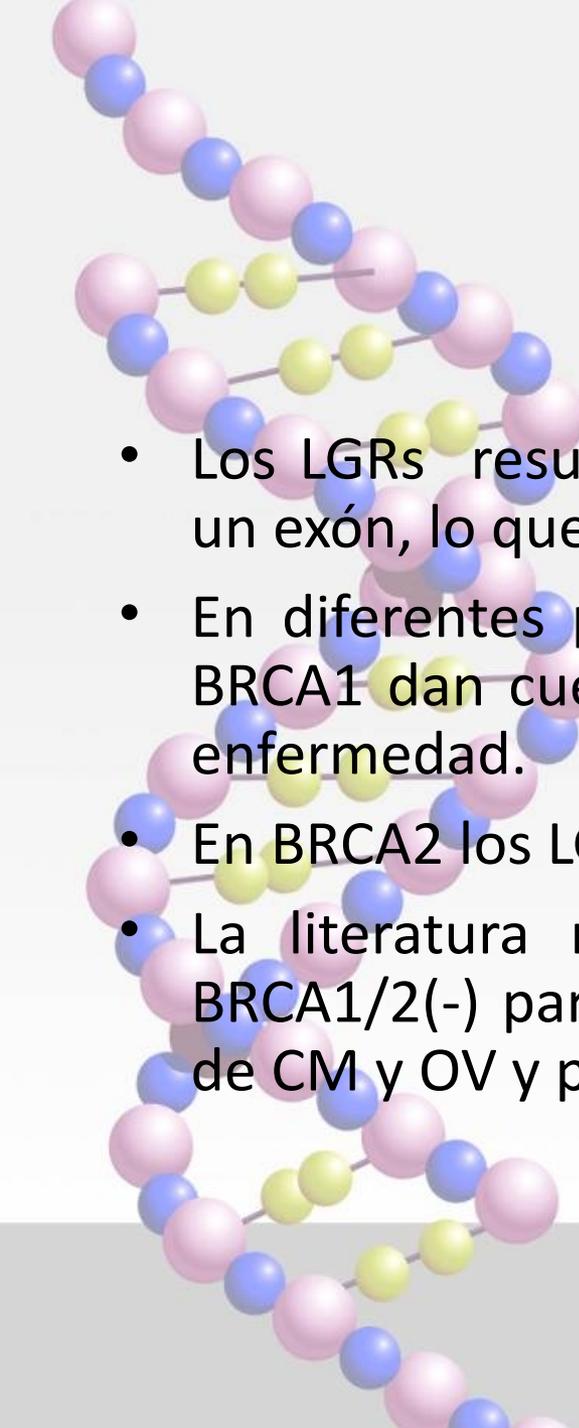
24 exones, Proteína: 1863 aa (207 kDa)

**BRCA2** **13q12.3**



- 26 exones, Proteína: 3418 aa (384 kDa)

- 
- En BRCA1 y BRCA2 en la base de datos BIC(<http://research.nhgri.gov/bic/>)se han descrito más de 3.400 variantes de secuencia.
  - De las variantes descritas 1.625 corresponden a mutaciones patogénicas y 1.351 a variantes de significado desconocido las que corresponden a cambios missense.
  - Además en BRCA1 y en BRCA2 se han detectado los denominados Largos Reordenamientos Genómicos (LGRs).

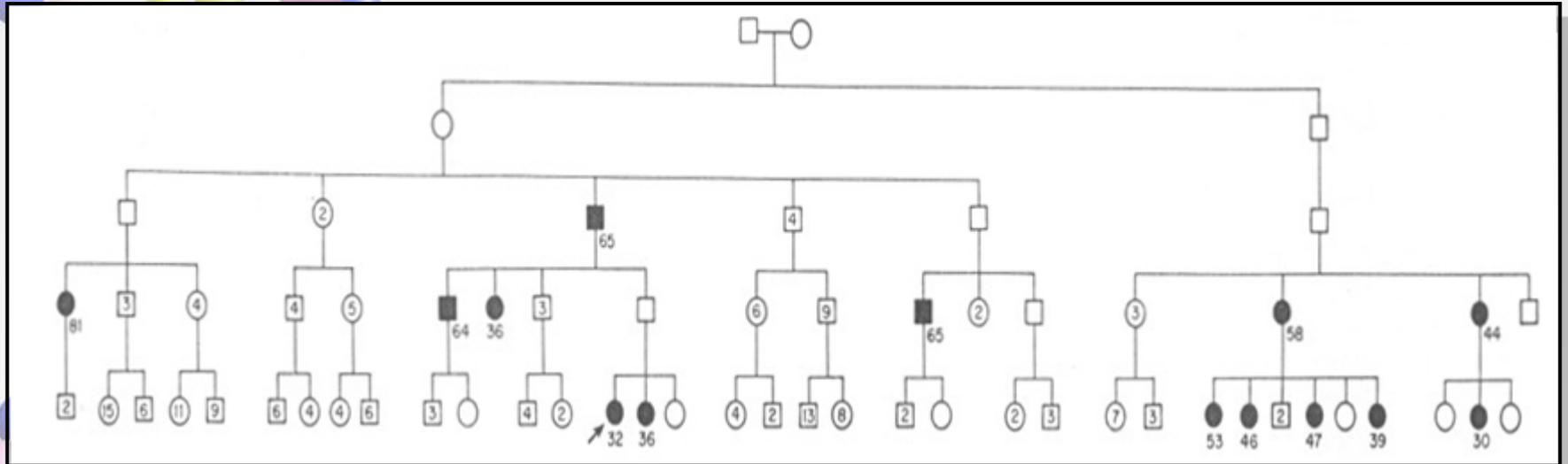


# LGRs

- Los LGRs resultan de deleciones o duplicaciones de más de un exón, lo que produce codones de término.
- En diferentes poblaciones se ha reportado que los LGRs en BRCA1 dan cuenta del 0-27% de las mutaciones causales de enfermedad.
- En BRCA2 los LGRs son muy poco frecuentes.
- La literatura recomienda el análisis de LGRs en familias BRCA1/2(-) para mutaciones puntuales y con múltiples casos de CM y OV y promedio de edad de diagnóstico <50 años.

# Cáncer de mama

## Predisposición Genética



1994: Identificación de BRCA1

1996: Identificación de BRCA2

# Genes BRCA y CM Familiar

Individuals with a **BRCA1** mutation have a six in ten chance of developing breast cancer



60%



Individuals with a **BRCA2** mutation have a four in ten chance of developing breast cancer



40%



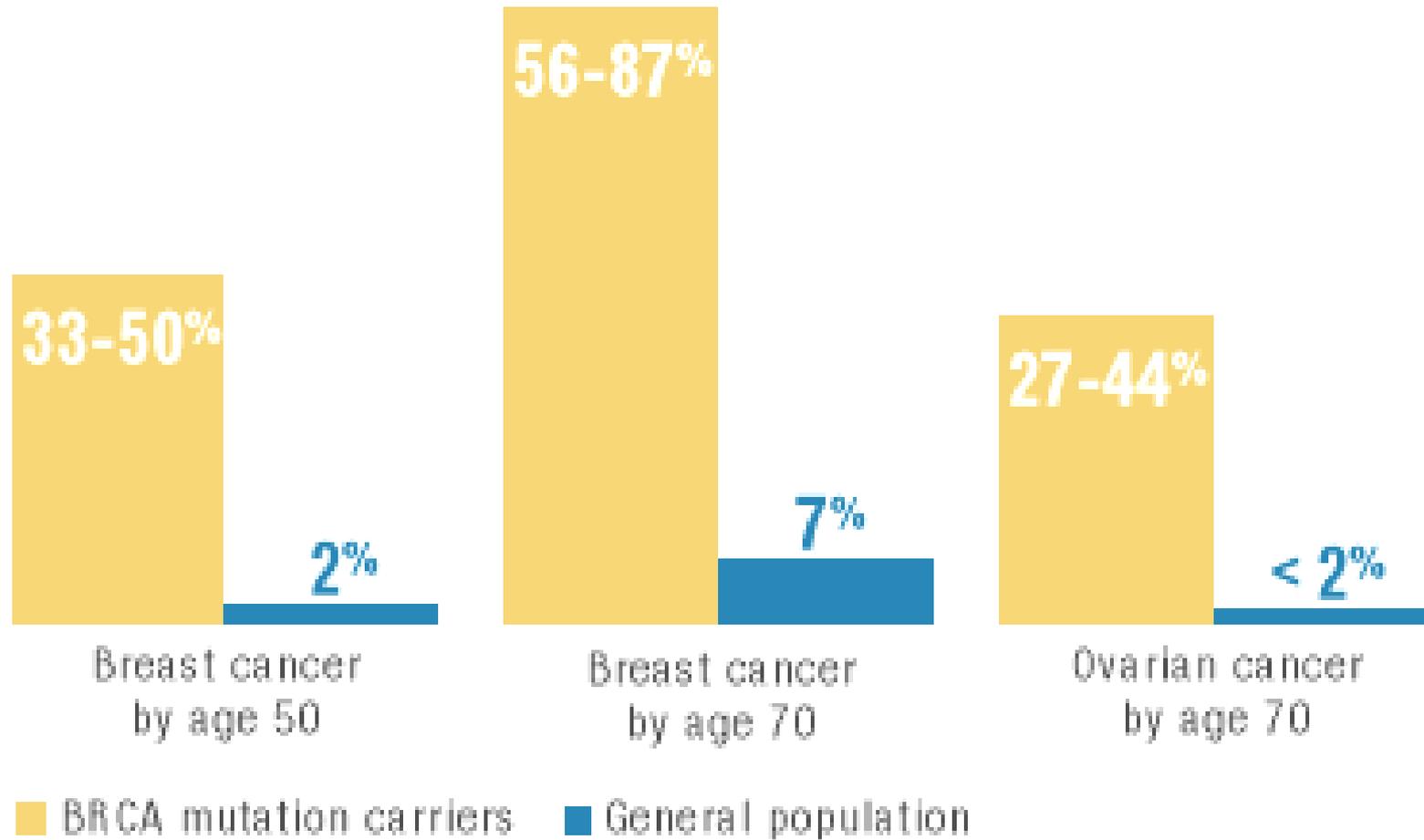
Individuals with normal **BRCA** genes have a one in ten chance of developing breast cancer



10%



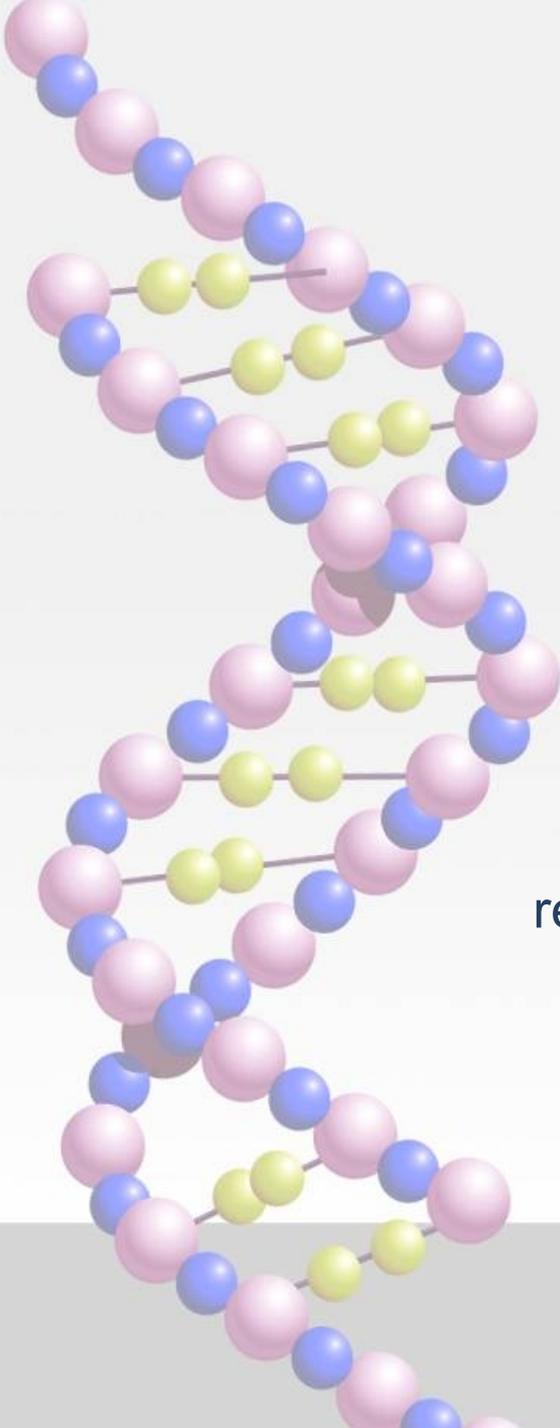
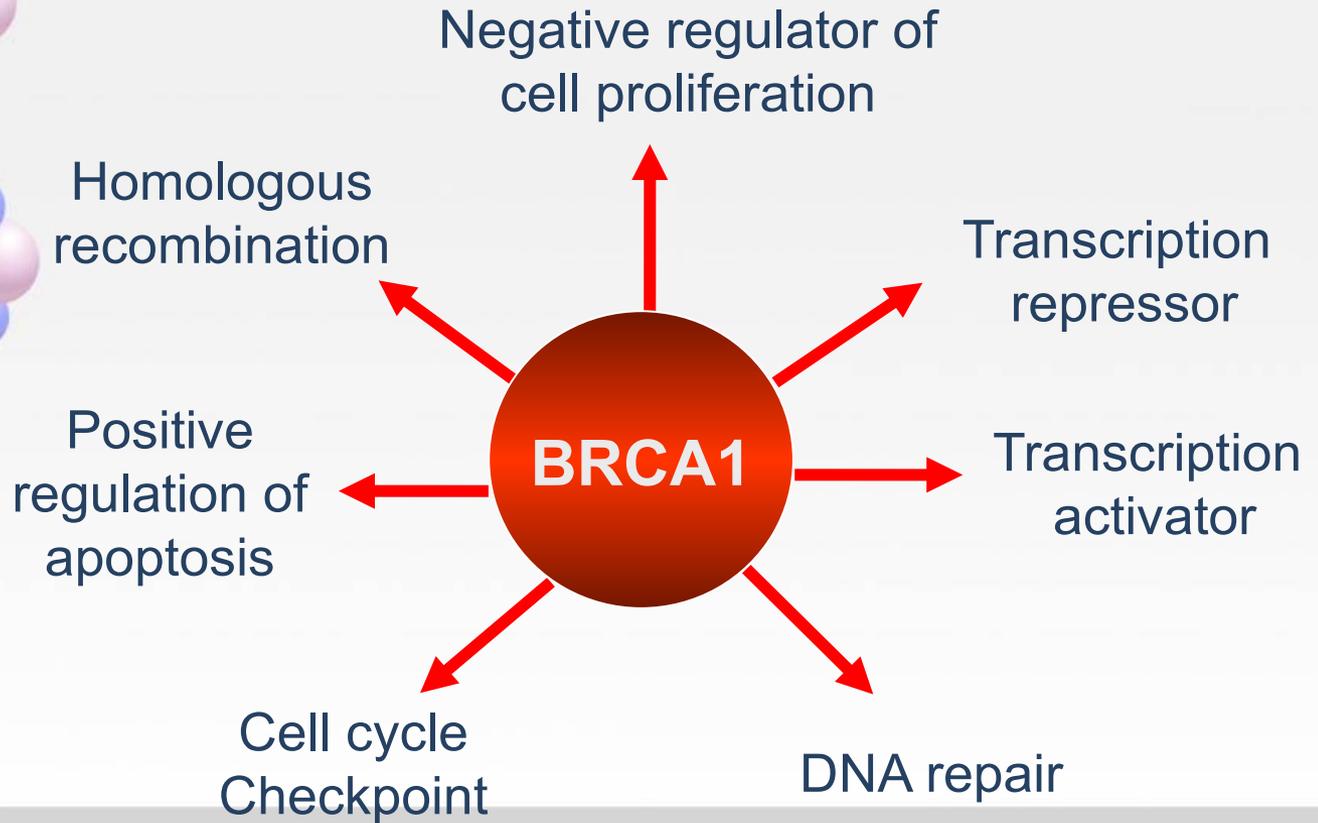
# BRCA mutation increases the risk of cancer



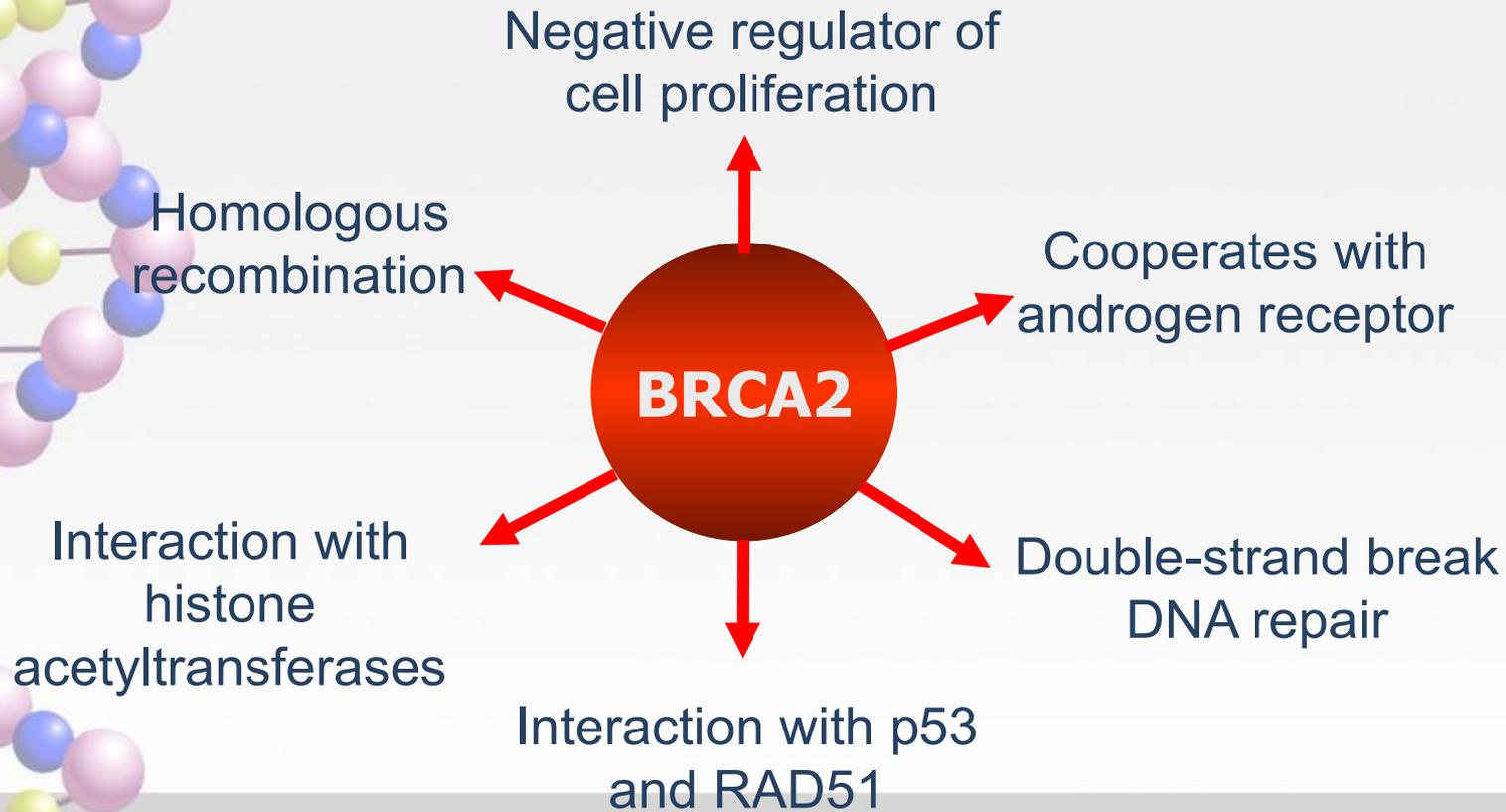
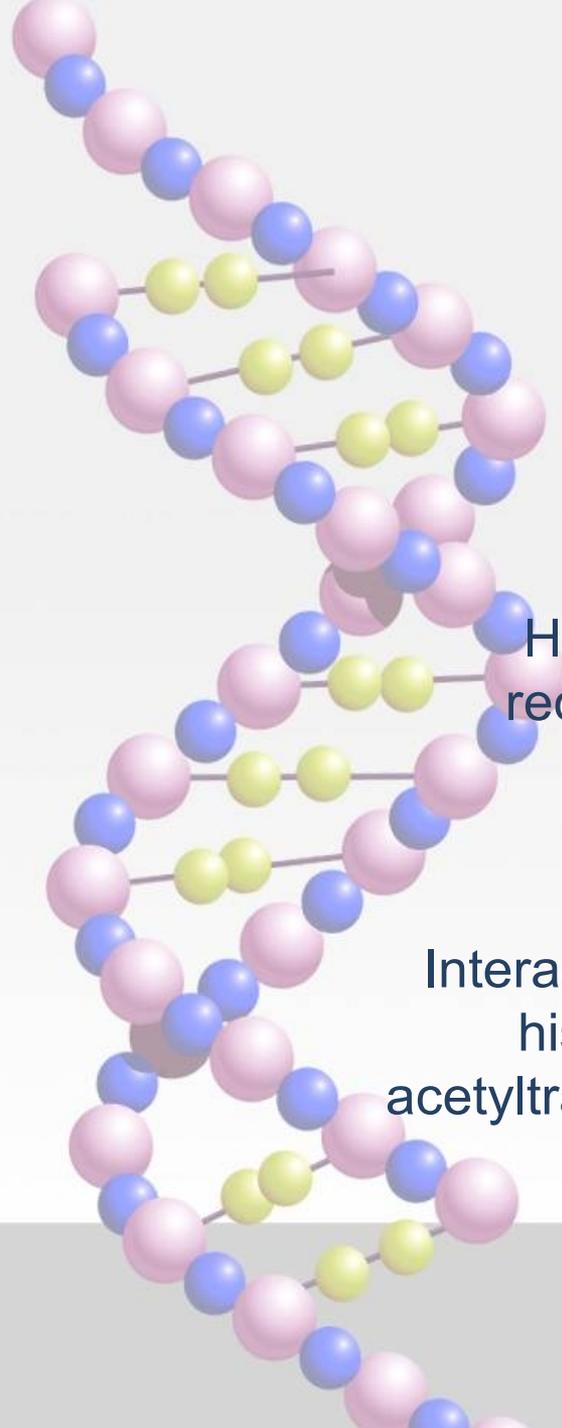
# BRCA Mutation Increases the risk of cancer

Cancer	Population risk (by age 70)	BRCA1 mutation carriers	BRCA2 mutation carriers
<b>Breast</b>	8%	Risk of primary breast cancer 56%-87% by age 70 Risk of contralateral breast cancer 64% by age 70	
<b>Ovary</b>	1%	28% - 44% by age 70	27% by age 70
<b>Colon</b>	2%	~ 2-fold	no aparent increase in risk
<b>Prostate</b>	8%	8% by age 70	3- to 7-fold increase in risk
<b>Male breast cancer</b>	<0.05%	-	6% by age 70
<b>Pancreatic cancer</b>	0.5%	2- to 3-fold increase	3- to 4- fold increase
<b>Uterus</b>	1.5%	2- to 3-fold increase	-
<b>Cervix</b>	0.6%	3- to 4- increase	-

# Rol del gen BRCA1

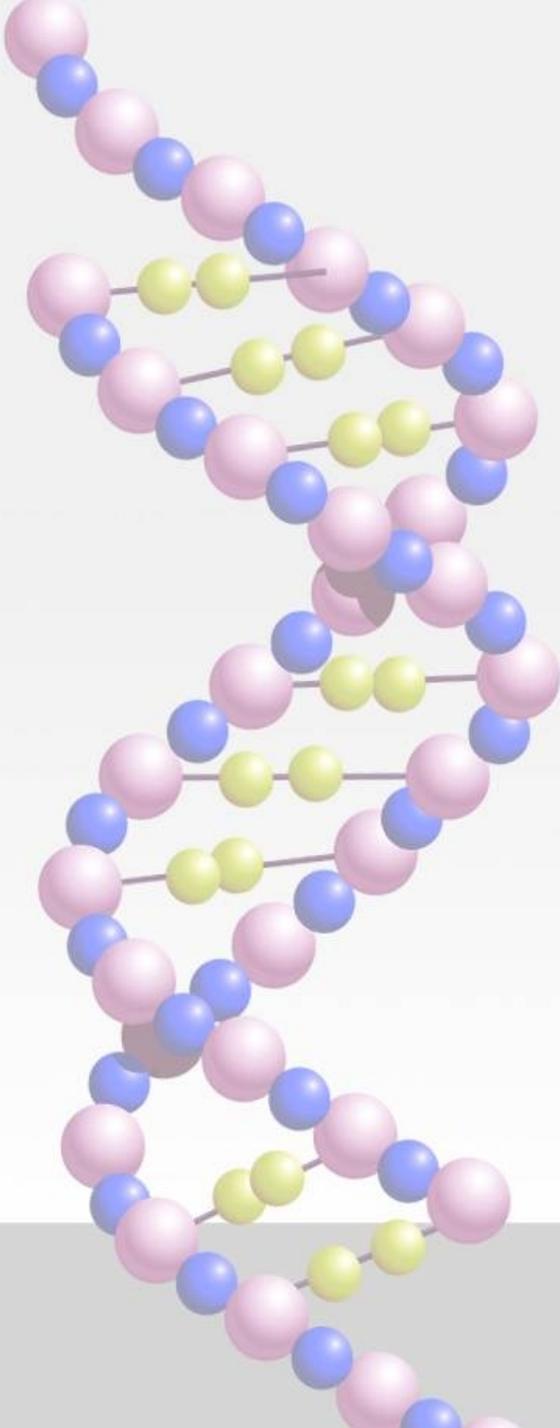


# Rol del gen BRCA2



# Cáncer de mama

## Experiencia en Chile





ELSEVIER

Cancer Genetics and Cytogenetics 166 (2006) 36–45

---

---

CANCER GENETICS  
AND  
CYTOGENETICS

---

---

## *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a South American population

Lilian Jara<sup>a,\*</sup>, Sandra Ampuero<sup>a</sup>, Eudocia Santibáñez<sup>a</sup>, Lorena Seccia<sup>b</sup>, Juan Rodríguez<sup>a</sup>,  
Mario Bustamante<sup>a</sup>, Víctor Martínez<sup>a</sup>, Alejandra Catenaccio<sup>a</sup>, Guillermo Lay-Son<sup>a</sup>,  
Rafael Blanco<sup>a</sup>, José Miguel Reyes<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Human Genetics Program, Institute of Biomedical Sciences, School of Medicine, University of Chile,  
Av. Independencia 1027, Casilla 70061, Santiago, Chile*

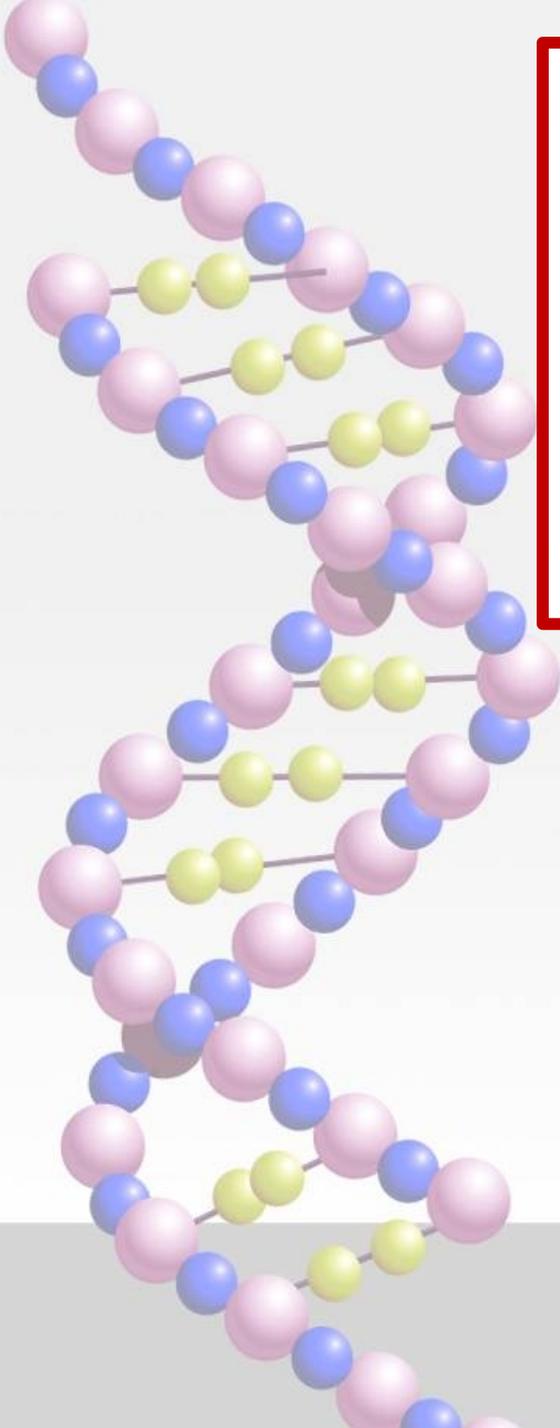
<sup>b</sup>*Corporación Nacional del Cáncer (CONAC), Capellán Abarzúa 037, Santiago, Chile*

Received 13 April 2005; received in revised form 5 August 2005; accepted 18 August 2005

## **Spectrum of *BRCA1/2* point mutations and genomic rearrangements in high-risk breast/ovarian cancer Chilean families**

**Patricio Gonzalez-Hormazabal · Sara Gutierrez-Enriquez · Daniel Gaete ·  
Jose M. Reyes · Octavio Peralta · Enrique Waugh · Fernando Gomez ·  
Sonia Margarit · Teresa Bravo · Rafael Blanco · Orland Diez · Lilian Jara**

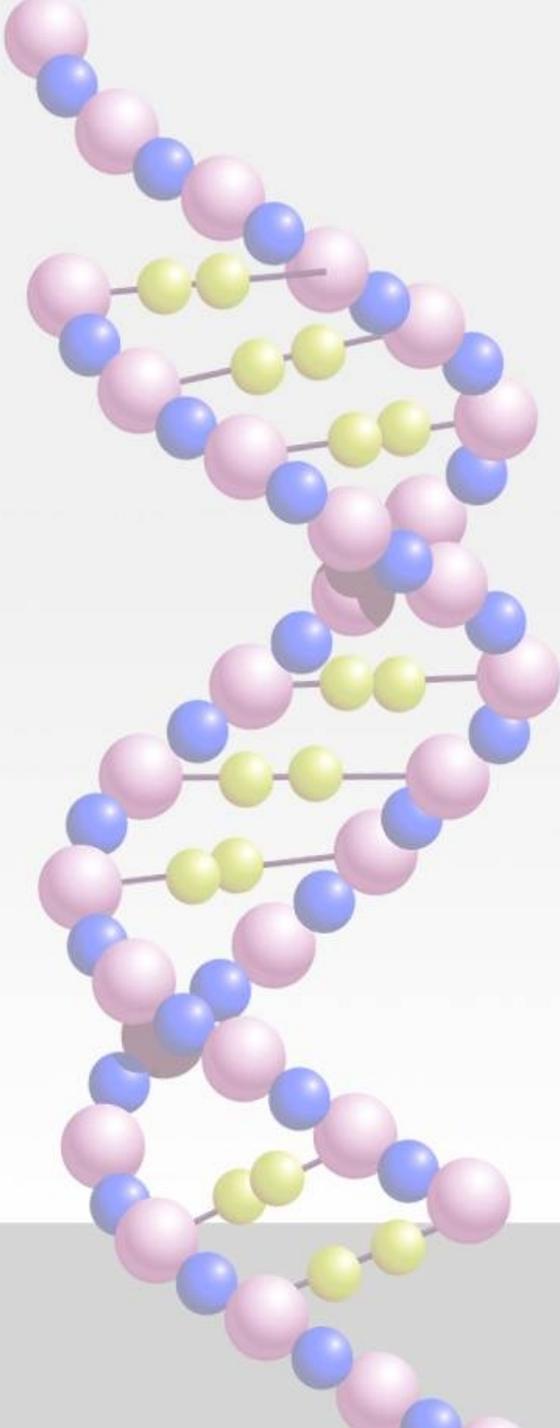
- ❖ This paper presents the results of BRCA1/2 mutation analysis in 326 high risk families.
- ❖ We also studied LGRs in 56 high risk patients negative for BRCA1/2 point mutations.

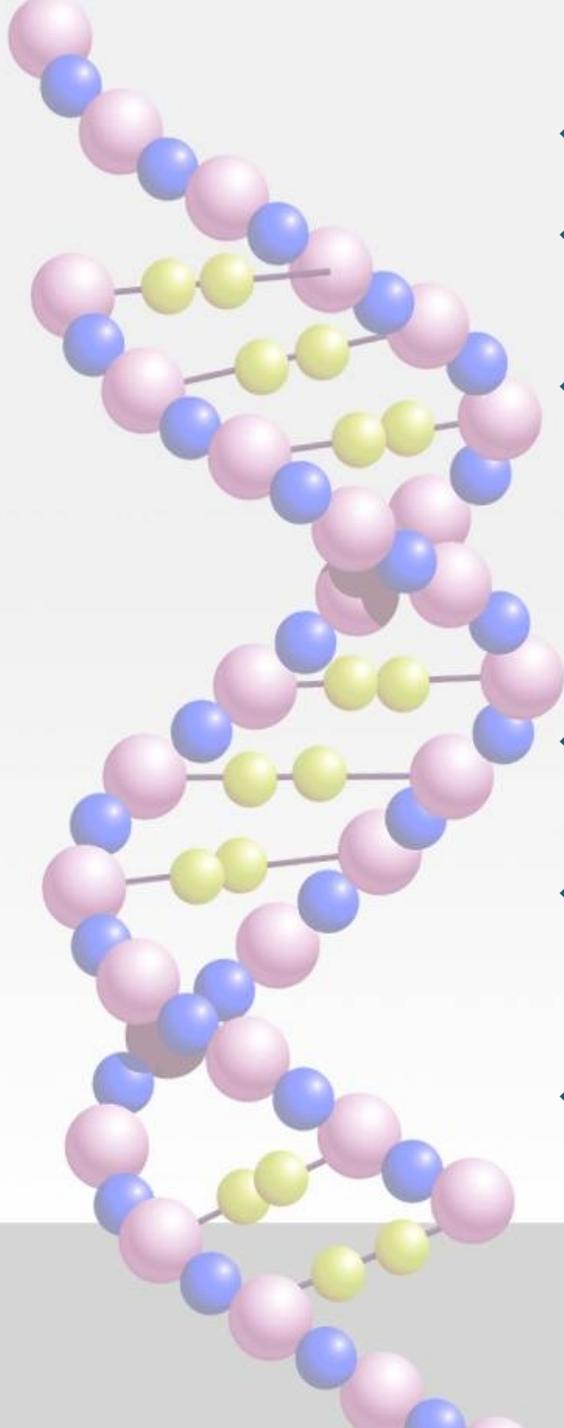


# Results



- ❖ **Germline BRCA1/2 point pathogenic mutations were found in 7.1% of the families (23/326).**
- ❖ **Families that had at least three BC and or OC cases showed the highest frequency of mutations (15.9%).**
- ❖ **No BRCA1/2 pathogenic mutations were identified in the group of early onset BC patients (<35 years) (n=57) reporting no first or second degree relatives affected with BC or OC.**





- ❖ We identified 14 point pathogenic mutations.
- ❖ We report four novel pathogenic mutations, two in BRCA1 and two in BRCA2.
- ❖ Three recurrent mutations in BRCA1 (c.187\_188delAG, c.2605\_2606delTT, and c.3450\_3453delCAAG) and three in BRCA2 (c.4969\_4970insTG, c.5374\_5377delTATG, and c.6503\_6504delTT) contributed to 63.6 and 66.7% of all the deleterious mutations of each gene, which may reflect the presence of region-specific founder effects.
- ❖ Taken together, BRCA1/2 recurrent point mutations account for 65.2% (15/23) of the BRCA1/2(+) families.
- ❖ No large deletions or duplications involving BRCA1/2 were identified in a subgroup of 56 index cases negative for BRCA1/2 point mutations.
- ❖ Our study, which is the largest conducted to date in a South American population, provides a comprehensive analysis on the type and distribution of BRCA1/2 mutations and allelic variants.

# BRCA1 pathogenic point mutations detected in Chilean high-risk families



E/I	BIC nomenclature	Systematic nomenclature	Effect on amino acid	Mutation type	Family	Inclusion criteria	Index case status (age)	Family history of BC or OC (age)	Other cancers (age)
<i>BRCA1</i>									
E2	c.187_188delAG <sup>a</sup>	c.68_69delAG	p.E23fs (Stop39)	F	F4	B	BC (38)	2 BC (38, 62)	Prostate (82), uterine (50)
E2	c.187_188delAG <sup>a</sup>	c.68_69delAG	p.E23fs (Stop39)	F	F46	A	BC (42)	3 BC (42, 80, 70) 3 OC (34, 41, 55)	Colon (60); pancreatic (42, 65); Testicular (38); melanoma (54)
E5	c.300T>G <sup>a</sup>	c.181T>G	p.C61G	M	F13	A	BC (37)	4 BC (37, 37, 37, 50)	Lung (U); kidney (U) Bone (U); gastric (35), prostate (U)
E11	c.2605_2606delTT <sup>a</sup>	c.2486_2487delTT	p.F829Stop	F	F43	B	BC (45)	5 BC (45, 49, 51, 51, U) Bil	1 Uterine (U); 6 gastric (U)
E11	c.2605_2606delTT <sup>a</sup>	c.2486_2487delTT	p.F829Stop	F	F84	A	BC (40)	4 BC (40, 59, U, U)	2 Gastric (U, U)
E11	c.3450_3453delCAAG <sup>a</sup>	c.3331_3334delCAAG	p.Q1111fs (Stop1115)	F	F36	A	BC (27)	5 BC (27, 37, 37, 52, 79) Bil	3 uterine (U); esophagus (U)
E11	c.3450_3453delCAAG <sup>a</sup>	c.3331_3334delCAAG	p.Q1111fs (Stop1115)	F	F253	A	BC (61) (Male)	5 BC (61, 58, 57, 35, 60)	Prostate (60), pancreas (60), lymphoma (53)
E11	c.3450_3453delCAAG <sup>a</sup>	c.3331_3334delCAAG	p.Q1111fs (Stop1115)	F	F298	B	BC (35)	2 BC (35, 40)	Gastric (75), pancreas (60, U)
E11	c.3977_3980delTGAG <sup>b</sup>	c.3858_3861delTGAG	p.S1286fs (Stop1305)	F	F203	B	BC (36)	2 BC (36, 40) Bil	2 Gastric (43, 71), skin (49), prostate (59)
E11	c.4185_4188delCAAG <sup>a</sup>	c.4066_4069delCAAG	p.Q1356fs (Stop1364)	F	F21	A	BC (49)	3 BC (45, 47, 49)	–
I17	IVS17-1G>A <sup>a</sup>	c.5075-1G>A	affected splicing ? r.5194_5294del ?	S	F65	B	BC (44)	4 BC (44, 50, 60, 60) Bil	3 Gastric (36, 36, 50); 2 Lung (88, 50); liver (50) Colon (65); brain (U)

(E/I) Exon/intron number, ? probable effect, F frameshift, M missense, S splice, BC breast cancer, OC ovarian cancer, bil bilateral breast cancer, U unknown age at diagnosis

<sup>a</sup> Reported in our previous report [9]

<sup>b</sup> Also included in BIC as 3975delAGTG

# BRCA2 pathogenic point mutations detected in Chilean high-risk families

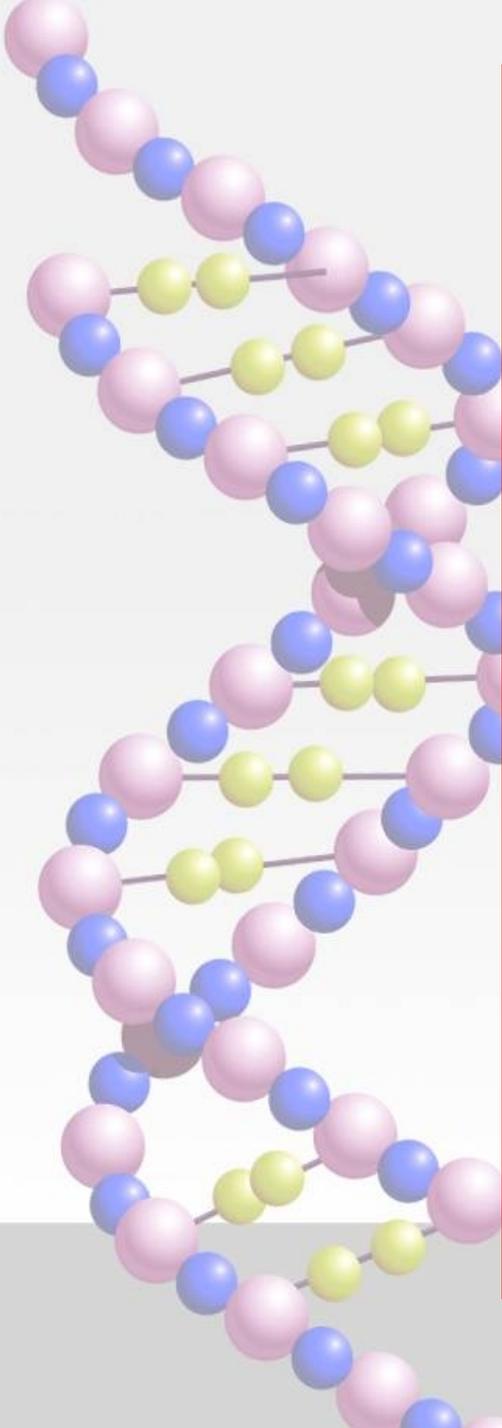


E/I	BIC nomenclature	Systematic nomenclature	Effect on aminoacid	Mutation type	Family	Inclusion criteria	Index case status (age)	Family history of BC or OC (age)	Other cancers (age)
<i>BRCA1</i>									
E11	c.4969_4970insTG	c.4740_4741insTG	p.S1580fs (Stop 1617)	F	F77	B	BC (34/43bil)	2 BC (34/43bil, 37)	Esophagus (39); vesical (61)
E11	c.4969_4970insTG	c.4740_4741insTG	p.S1580fs (Stop 1617)	F	F325	A	BC (34)	3 BC (34, 40, 40)	Prostate (35); 3 gastric (60, 66, 71); 3 uterine (43, 45, 50)
E11	c.5374_5377delTATG	c.5146_5149delTATG	p.Y1716fs (Stop 1723)	F	F79	A	BC (27)	3 BC (27, 27, U)	Uterine (U)
E11	c.5374_5377delTATG	c.5146_5149delTATG	p.Y1716fs (Stop 1723)	F	F105	A	BC (41)	4 BC (41, 43, 45, 57)	3 Prostate (59, U, U)
E11	c.5374_5377delTATG	c.5146_5149delTATG	p.Y1716fs (Stop 1723)	F	F127	A	BC (25/32bil)	3 BC (25/32bil, 40, 50)	–
E11	c.5374_5377delTATG	c.5146_5149delTATG	p.Y1716fs (Stop 1723)	F	F281	A	BC (43)	4 BC (34, 43, 50, 64)	2 Gastric (60, 80)
E11	c.5667delT <sup>a</sup>	c.5439delT	p.L1813fs (Stop1814)	F	F37	A	BC (43)	3 BC (26, 43, 45)	Colon (U)
E11	c.6174delT <sup>a</sup>	c.5946delT	p.S1982fs (Stop 2003)	F	F46	A	BC (42)	3 BC (42, 80, 70) 3 OC (34, 41, 55)	Colon (60); pancreatic (42, 65); testicular (38); melanoma (54)
E11	c.6503_6504delTT <sup>a</sup>	c.6275_6276delTT	p.L2092fs (Stop 2098)	F	F39	B	BC (60)	3 BC (60, 67, 70)	Other cancer (U); myeloma (U)
E11	c.6503_6504delTT <sup>a</sup>	c.6275_6276delTT	p.L2092fs (Stop 2098)	F	F343	C	BC (35)	1 BC (35), 1OC (54)	–
E18	c.8296delGT	c.8068delGT	p.V2690fs (Stop 2691)	F	F93	C	BC (26)	2 BC (26, 32) 1 OC (60)	Uterine (38); lung (U)
E25	c.9490delG <sup>b</sup>	c.9262delG	p.A3088fs (Stop 3103)	F	F211	A	OC/BC (42/50)	1 OC/BC (42/50) 3 BC (38, 49, 67)	Prostate (59), lung (U)

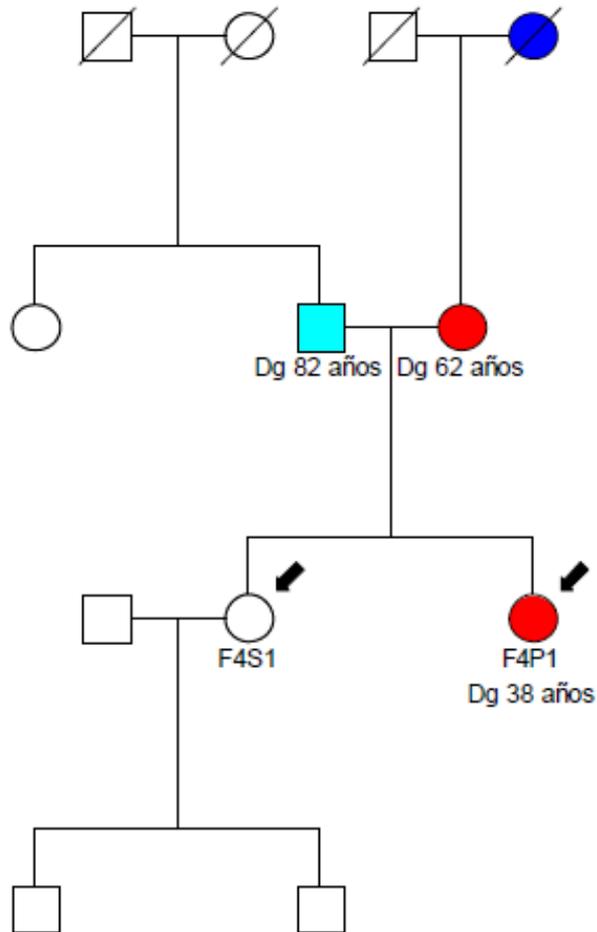
E/I Exon/intron number, F frameshift, BC breast cancer, OC ovarian cancer, bil bilateral breast cancer, U unknown age at diagnosis

<sup>a</sup> Reported in our previous report [9]

<sup>b</sup> Mutations neither indexed in BIC nor in reports by other authors



# FAMILIA 4



Manifestation definitions :

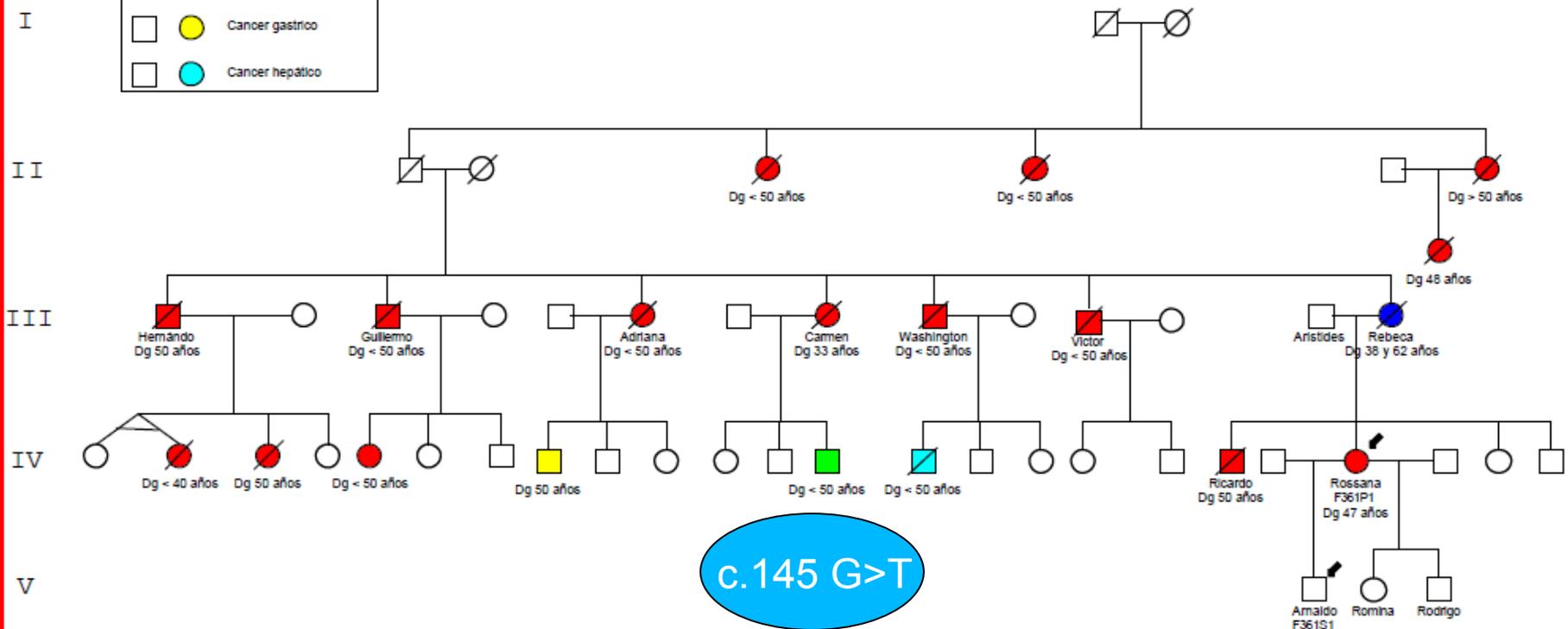
- |  |  |                    |
|--|--|--------------------|
|  |  | Cancer de mama     |
|  |  | Cancer de utero    |
|  |  | Cancer de prostata |

187delAG

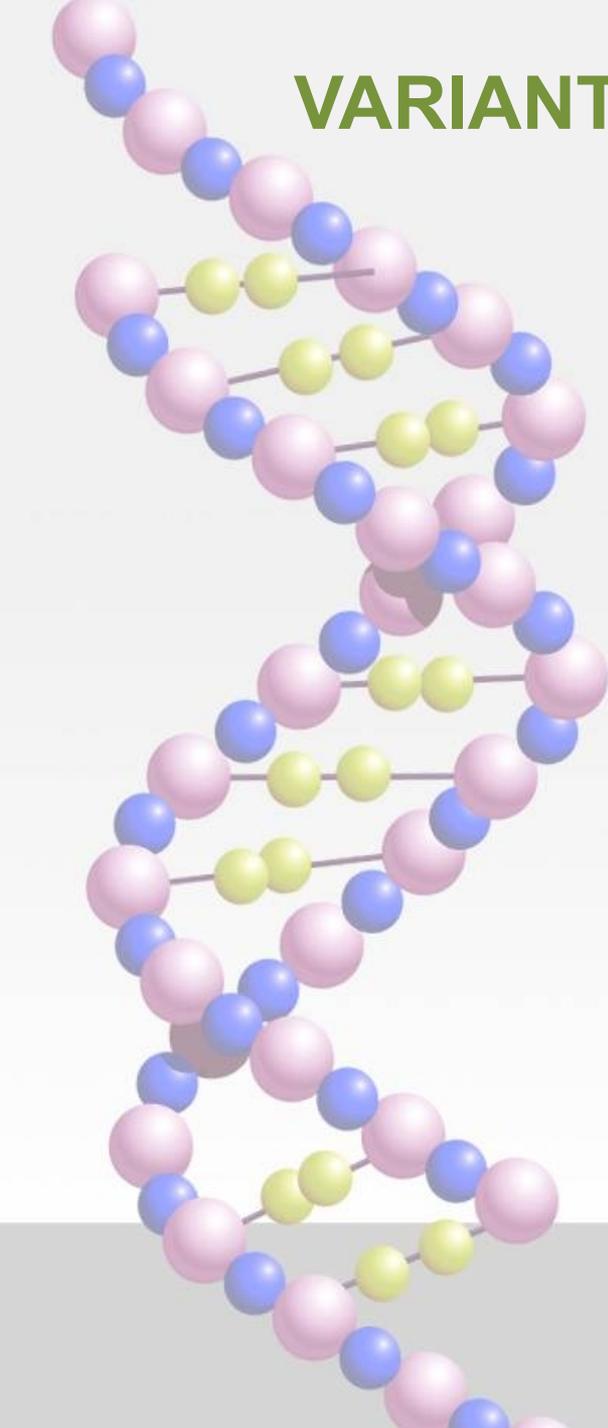
# FAMILIA 361

Manifestation definitions :

		Cancer de mama
		Cancer bilateral de mama
		Cancer testicular
		Cancer gástrico
		Cancer hepático



c.145 G>T



# VARIANTS OF UNKNOWN SIGNIFICANCE

- ❖ In 13 families, we detected variants of unknown significance (VUS).
- ❖ In 12 of the 13 families, the VUS were detected in BC cases. In only one family the variant was detected in a healthy relative.
- ❖ The most interesting VUS was c.4747\_4749delATT in exon 11 of BRCA2, which deletes isoleucine at position 1583 of the BRCA2 protein. This mutation was found only in a BC case with no family history of BC or OC cancer but with early age at diagnosis. We cannot exclude the possibility that this mutation could be a pathogenic point mutation, as the deletion occurs in a zone in which the BRCA2 protein interacts with other proteins involved in the repair of genomic damage.

# BRCA1 and BRCA2 variants of unknown significance detected in Chilean high-risk families



E/I	BIC nomenclature	Systematic nomenclature	Effect on aminoacid	Mutation type (b)	Family	Inclusion criteria	Index case status (age)	Family history of BC or OC (age)	Other cancers (age)
<i>BRCA1</i>									
E2	c.138C>T	c.19C>T	p.R7C	M	F86	A	BC (54)	4 BC (54, 52, 55, 64)	Prostate (51)
E7	c.465G>C <sup>a</sup>	c.346G>C	p.E116Q	M	F16	C	BC (48)	3 BC (48, 53, U) 3 OC (70, 76, U)	Pancreatic (80); lung (66, U); Larynx (77); melanoma (72,53); bladder (50)
E11	c.3399T>A <sup>a</sup>	c.3280T>A	p.Y1094N	M	F65	A	BC (44)	4 BC (44, 50, 60, 60)	3 Stomach (36, 36, 50); 2 Lung (88, 50); liver (50) Colon (65); brain (U)
E11	c.3867G>A	c.3747G>A	p.E1250K	M	F14	B	Unaffected	3 BC (30, 36, 47)	Uterine (U); stomach (U)
E16	c.4861A>T <sup>a</sup>	c.4742A>T	p.E1581V	M	F38	A	BC (52)	3 BC (52, 55, 60)	Stomach (U); 2 lung (U)
E16	c.4864A>C <sup>a</sup>	c.4745A>C	p.D1582A	M	F38	A	BC (52)	3 BC (52, 55, 60)	Stomach (U); 2 lung (U)
<i>BRCA2</i>									
E4	c.568C>T <sup>a</sup>	c.340C>T	p.H114Y	M	F1	A	BC (47)	4 BC (47, 49, 50, 53)	Leukemia (U); ganglionic (U)
E11	c.4747_4749delATT <sup>b</sup>	c.4747_4749delATT	p.1583del I	D	F179	D	BC (32)	1 BC(32)	Gallblader (72), stomach (>50), Leukemia (>50), lung (>50)
E11	c.5015A>C <sup>a</sup>	c.4787A>C	p.N1596S	M	F16	C	BC (48)	2 BC (48, 53) 3 OC (70, 76, ?)	Lung (66); melanoma (72, 53)
E11	c.5972C>T <sup>a</sup>	c.5744C>T	p.T1915M	M	F40	A	BC (39)	4 BC (38, 39, 39, 40)	Gynaecological (U); stomach (U)
E11	c.6518C>T	c.6290C>T	p.T2097M	M	F145	E	BC (44, 46)	–	Uterine (50)
E18	c.8381T>C	c.8153T>C	p.I2718T	M	F231	B	BC (37)	2 BC (37, 50)	–
E18	c.8381T>C	c.8153T>C	p.I2718T	M	F239	B	BC (65)	2 BC (65, 34)	Gastric (65)
E22	c.9023A>C <sup>a</sup>	c.8795A>C	p.H2932P	M	F10	B	BC (60)	3 BC (46, 50, 60)	Thyroid (43)

E/I Exon/intron number, M missense, D deletion, BC breast cancer, OC ovarian cancer, U unknown age at diagnosis

<sup>a</sup> Reported in our previous report [9]

<sup>b</sup> Mutations neither indexed in BIC nor in reports by other authors

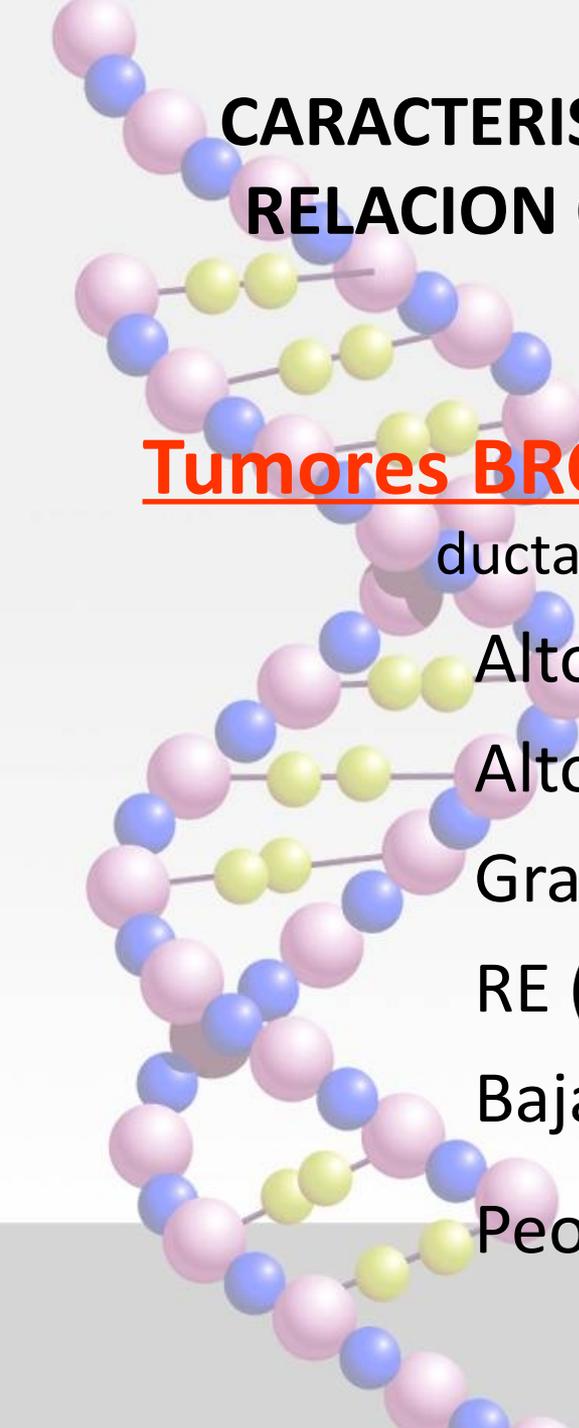
# BRCA1 and BRCA2 polymorphisms detected in Chilean high-risk families



E/I (a)	BIC nomenclature	Systematic nomenclature	Predicted effect
<i>BRCA1</i>			
12	IVS2-69delTTTA <sup>a</sup>	c.-62-69delTTTA	Non coding
17	IVS7+35del14 <sup>a</sup>	c.441+35del14	Non coding
17	IVS7+49del15 <sup>a</sup>	c.441+49del15	Non coding
17	IVS7+64delT <sup>a</sup>	c.441+64delT	Non coding
18	IVS8-58delT	c.548-58delT	Non coding
18	IVS8-57del7 <sup>a</sup>	c.442-57del7	Non coding
E11	c.2430T>C <sup>a</sup>	c.2311T>C	p.L771L
E11	c.3232A>C <sup>a</sup>	c.3113A>C	p.E1038G
E11	c.3667A>G <sup>a</sup>	c.3548A>G	p.K1183R
I17	IVS17-53C>T <sup>a</sup>	c.5075-53C>T	Non coding
I18	IVS18+66G>A <sup>a</sup>	c.5152+66G>A	Non coding
I20	IVS20+60ins12	c.5277+60ins12	Non coding
I20	IVS20-57A>C <sup>a</sup>	c.5278-57A>C	Non coding
I20	IVS20-56A>T <sup>a</sup>	c.5278-56A>T	Non coding
I20	IVS20-46C>G <sup>a</sup>	c.5278-46C>G	Non coding
I20	IVS20-45C>A <sup>a</sup>	c.5278-45C>A	Non coding
I20	IVS20-27insC <sup>a</sup>	c.5278-27insC	Non coding
<i>BRCA2</i>			
E2	c.203G>A <sup>a</sup>	c.-26G>A	5'UTR
E10	c.1038A>T <sup>a</sup>	c.810A>T	p.S270S
E11	c.2895T>C <sup>a</sup>	c.2667T>C	p.N889N
E11	c.3199A>G	c.2965A>G	p.N991D
E11	c.3255C>T <sup>a</sup>	c.3027C>T	p.F1009F
E11	c.3267A>G <sup>a</sup>	c.3039A>G	p.S1013S
E11	c.3624A>G <sup>a</sup>	c.3396A>G	p.K1132K
E11	c.5972T>C	c.5744T>C	p.M1915T
E11	c.8381C>T	c.8153C>T	p.I2718T
E22	c.9025A>C <sup>a</sup>	c.8797A>C	p.R2933R
E22	c.9078G>A <sup>a</sup>	c.8850G>A	p.K2950K

E/I Exon/Intron number

<sup>a</sup> Reported in our previous report [9]



# CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES MAMARIOS EN RELACION CON LA PRESENCIA DE MUTACIONES EN GENES DE SUSCEPTIBILIDAD

Tumores BRCA1(+) : Mayoritariamente a adenocarcinoma ductal infiltrante, 13% formas medulares.

Alto grado (3)

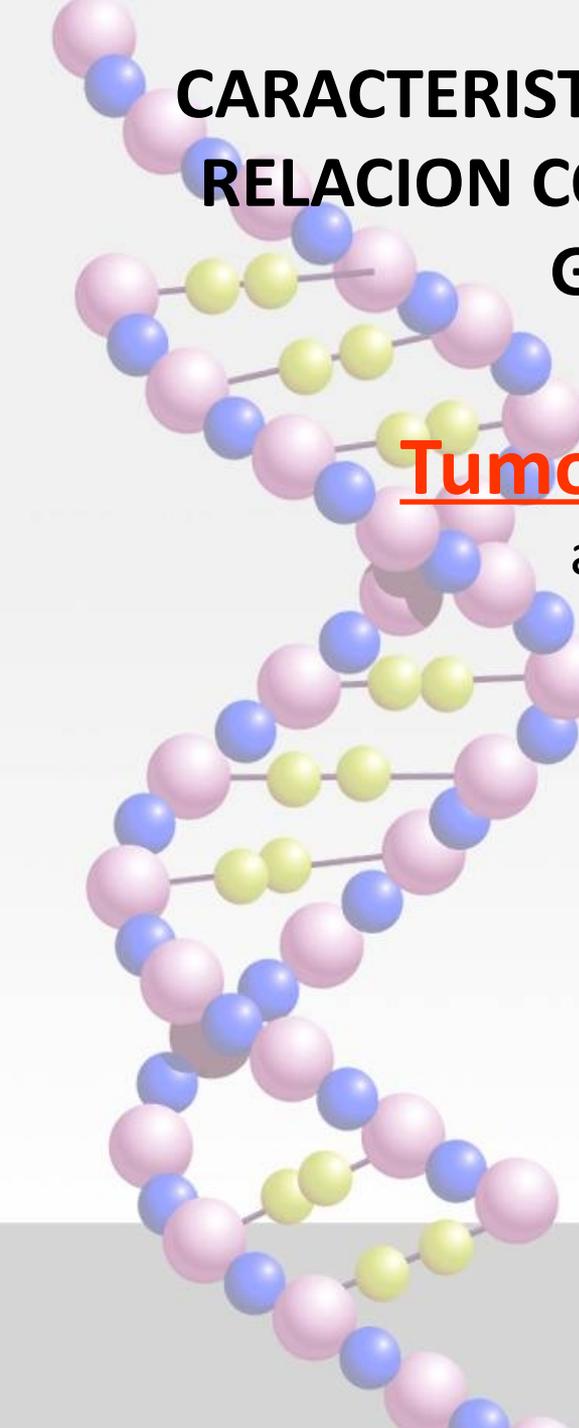
Alto índice mitótico

Gran pleiomorfismo celular

RE ( + ) (25%), RP ( + ) (25%). p53 ( + ) (50%)

Baja expresión de HER2

Peor pronóstico que los esporádicos



# CARACTERISTICAS DE LOS TUMORES MAMARIOS EN RELACION CON LA PRESENCIA DE MUTACIONES EN GENES DE SUSCEPTIBILIDAD

**Tumores BRCA2(+)** : Mayoritariamente a adenocarcinoma ductal infiltrante

Grado histológico alto 2 y 3 (43%) y (48%)

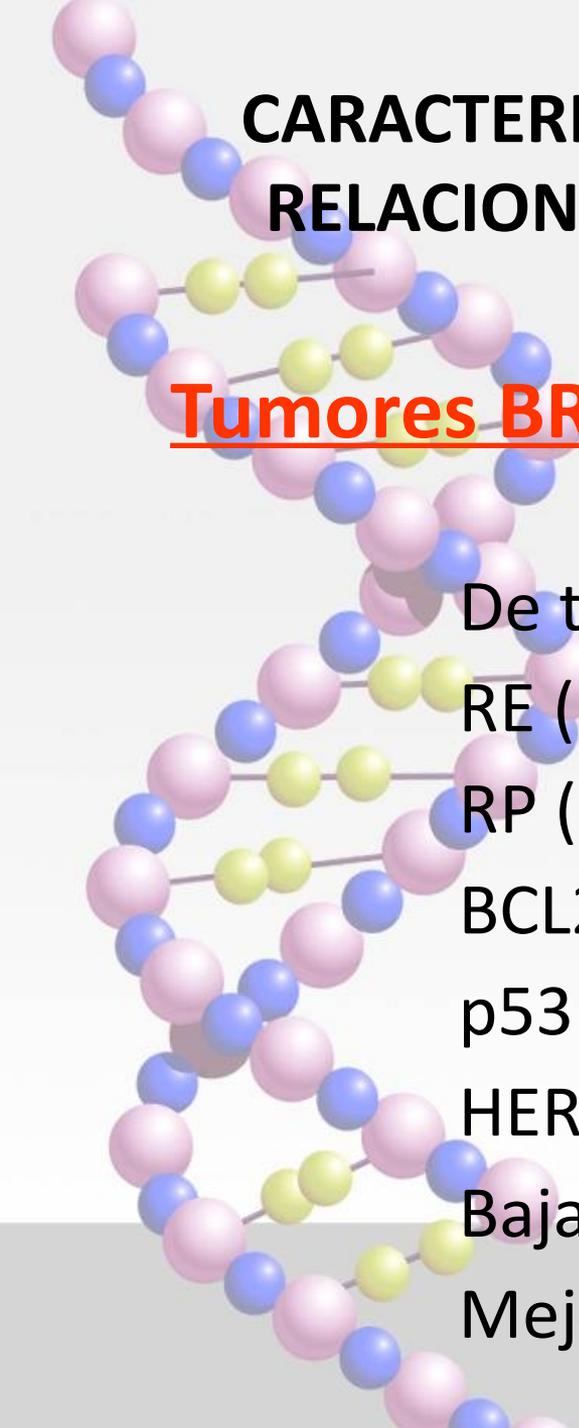
RE ( + ) (93%), RP ( + ) (80%),

BCL2 ( + ) (50%)

p53 ( + ) (85%)

Baja expresión de HER2

Pronóstico comparable a los esporádicos



# CARACTERISTICAS DE LOS TUMORES MAMARIOS EN RELACION CON LA PRESENCIA DE MUTACIONES EN GENES DE SUSCEPTIBILIDAD

## Tumores BRCA (-) con historia familiar de CM

Menor grado histológico

De tipo ICD (50%)

RE ( + ) (75%)

RP ( + ) (68%)

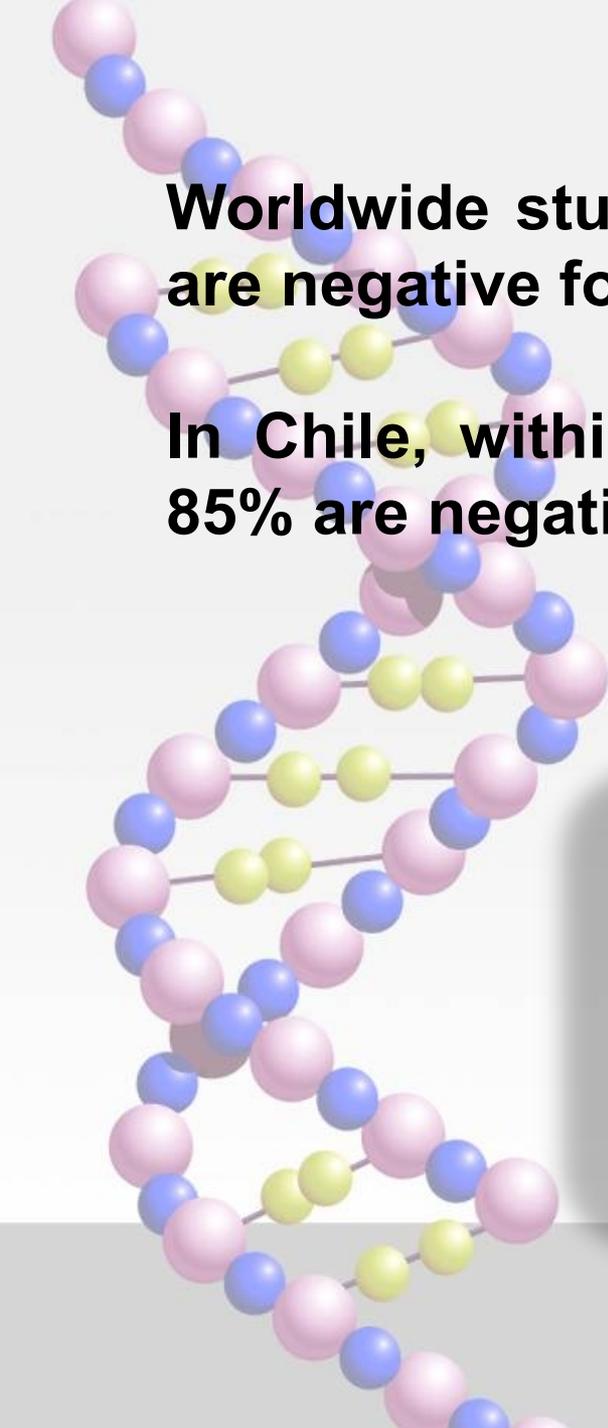
BCL2 ( + ) (56%)

p53 ( - )

HER2 ( - )

Baja tasa de proliferación

Mejor pronóstico que los esporádicos

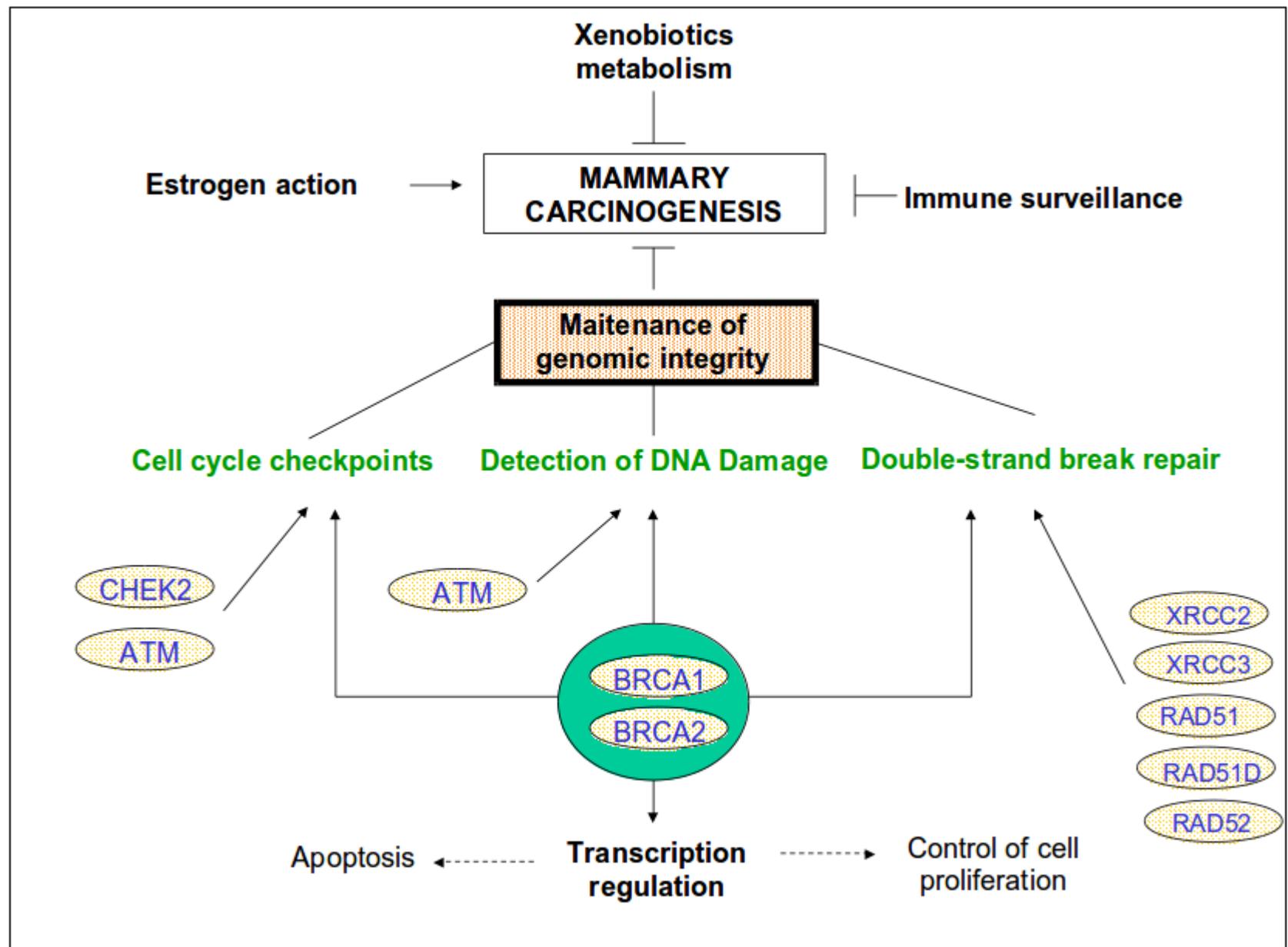


**Worldwide studies estimate that 70-85% of BC cases are negative for mutations in BRCA1 and BRCA2**

**In Chile, within a universe of 326 families analyzed, 85% are negative for mutations in BRCA1 and BRCA2**

**Are there other genes responsible for 70 – 85% of the BRCA-negative cases of familial BC?**

# Pathways involved in Breast Cancer



# BREAST CANCER

## Genetic predisposition



### **HIGH-PENETRANCE BREAST CANCER SUSCEPTIBILITY GENES**

Examples: BRCA1, BRCA2, TP53

Risk of breast cancer: 10- to 20-fold relative risk

### **MODERATE-PENETRANCE BREAST CANCER SUSCEPTIBILITY GENES**

Examples: ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2

Risk of breast cancer: two- to fourfold relative risk

### **LOW-PENETRANCE BREAST CANCER SUSCEPTIBILITY ALLELES**

Examples: rs2981582 (FGFR2, 10q), rs3803662 (TNRC9 (recently renamed TOX3), 16q), rs889312 (MAP3K1, 5q), rs3817198 (LSP1, 11p), rs13281615 (8q), rs13387042 (2q), rs1045485 (CASP8\_D302H)

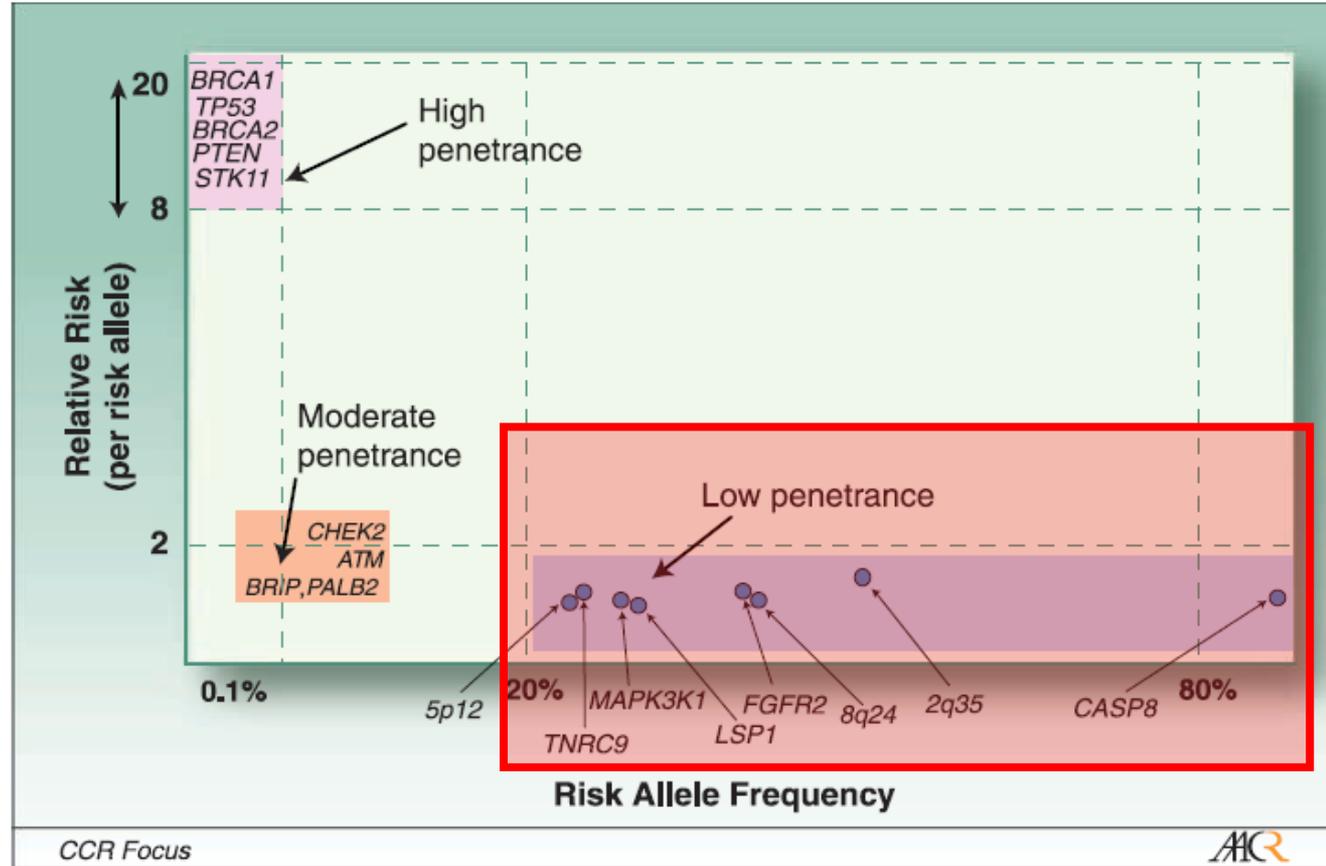
Risk of breast cancer: up to 1.25-fold (heterozygous) or 1.65-fold (homozygous) relative risk

# BREAST CANCER

## Genetic predisposition



Fig. 1. Breast cancer susceptibility loci according to the approximate magnitude of their associated relative risk (per risk allele) and frequency of the risk allele. This figure shows that low-penetrance variants in susceptibility loci discovered to date fall into the bottom right corner (risk allele frequencies >20% and relative risk per risk allele <1.3), and that common risk alleles associated with higher relative risk (*top right corners*) are unlikely to exist. Although additional high-penetrance mutations in susceptibility loci are unlikely, moderate- and low-penetrance variants are likely to be discovered in the near future as the genetic coverage of whole genome scans improves for uncommon variants and the size of studies increases.



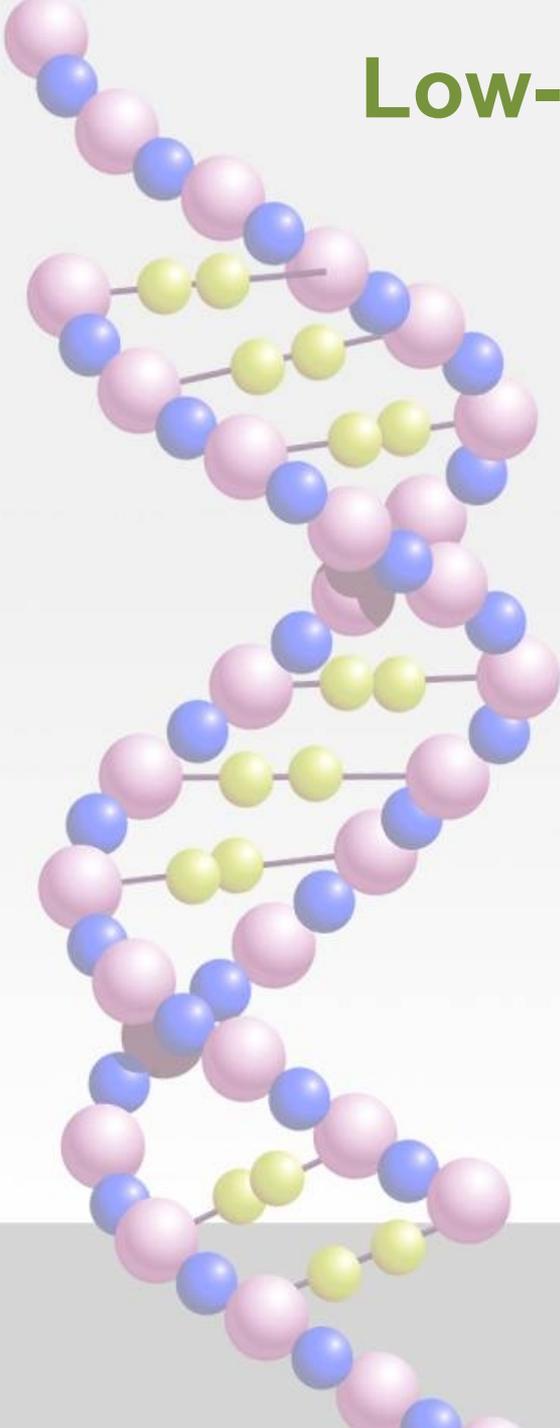
# Low-penetrance breast cancer susceptibility alleles

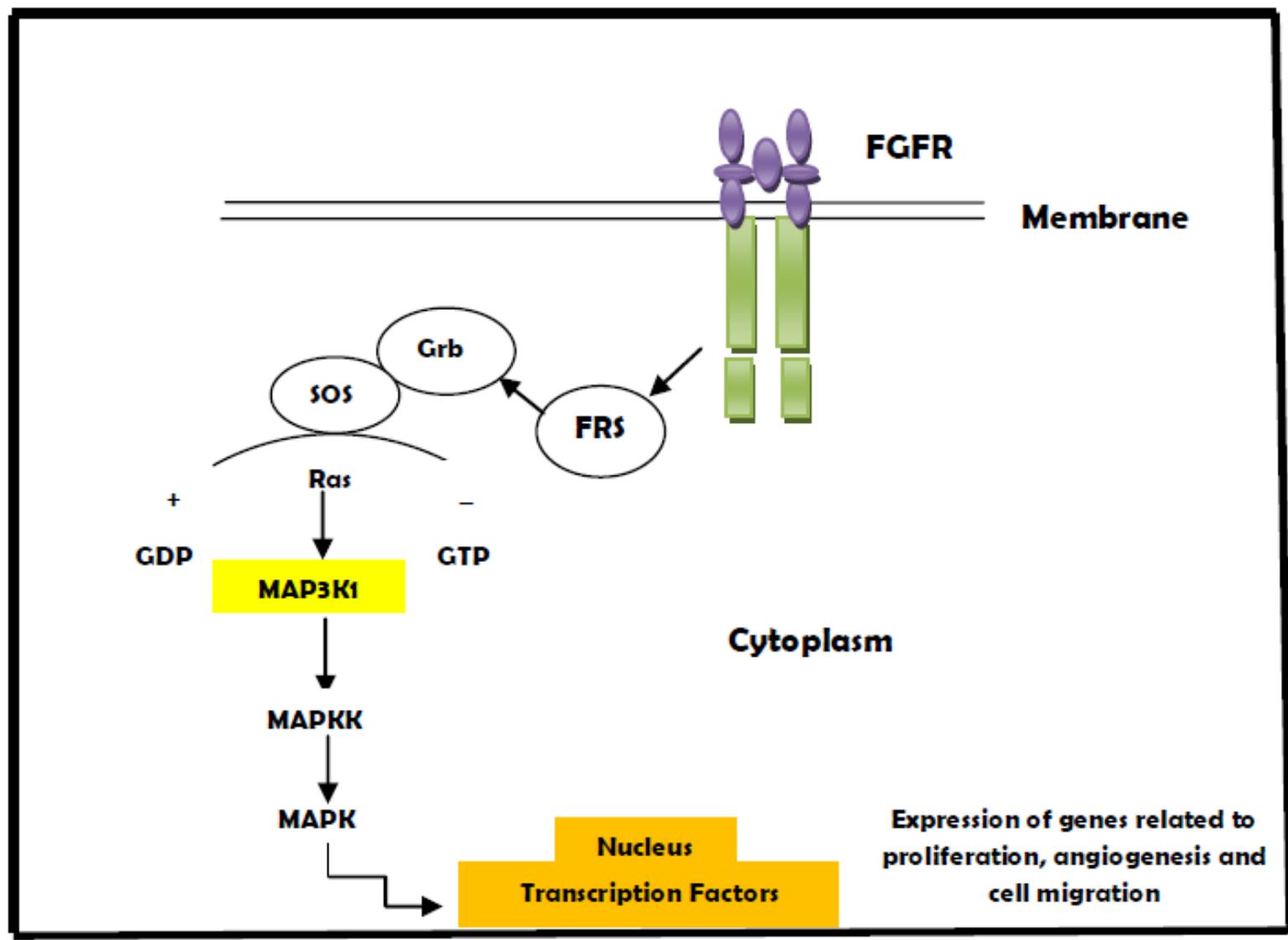


Using a case-control design, we studied:

- ❖ Three **FGFR2** SNPs: rs1219648, rs2981582, and rs2420946
- ❖ One **MAP3K1** SNP: rs889312

in order to investigate whether these variants are associated with increased risk of breast cancer in BRCA1/2-negative patients with familial breast cancer.





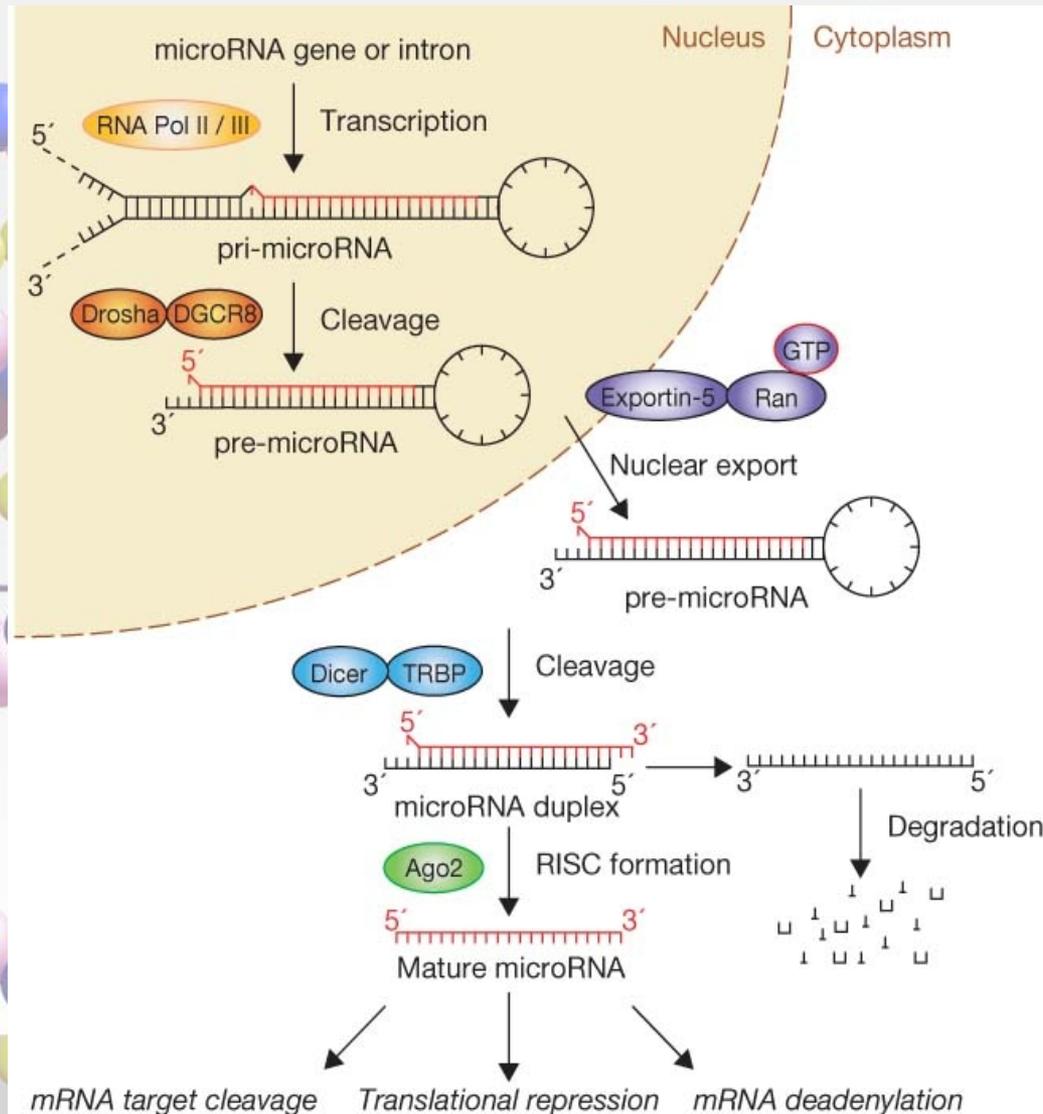
# microRNAs

- ¿ Que son los microRNAs?



- Son una clase de RNA endógeno.
- Existen cerca de 3.400 microRNAs en el genoma humano.
- Regulan la expresión génica.
- Un microRNA puede regular la expresión de cientos de RNAm.

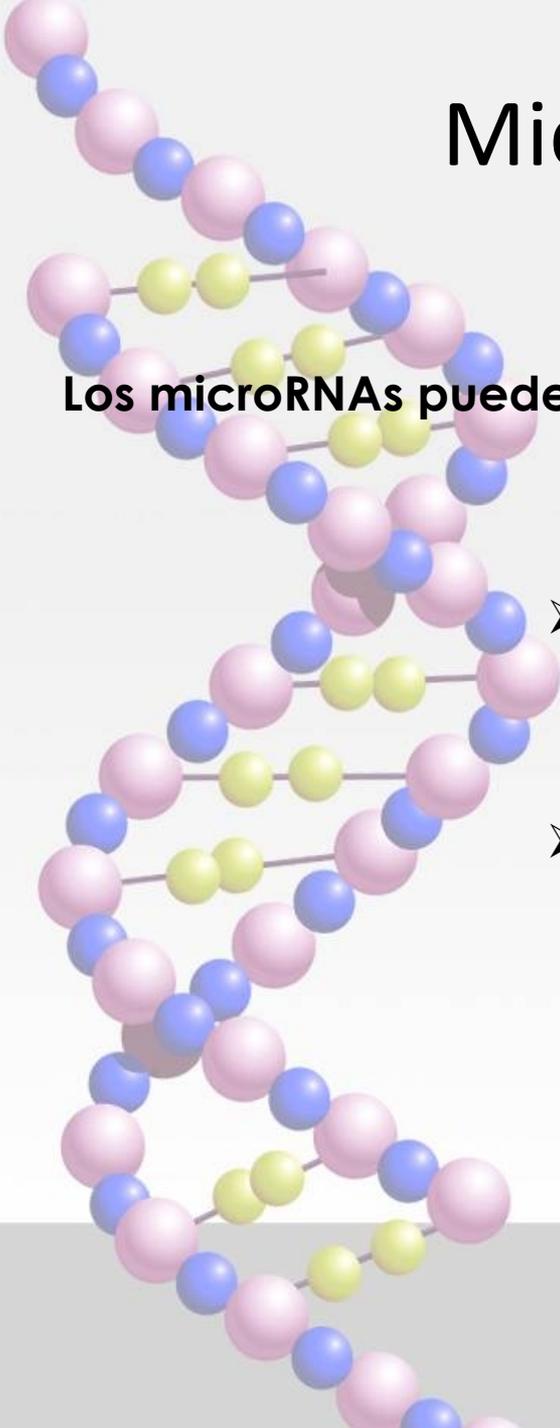
# PROCESAMIENTO DE MicroRNAs

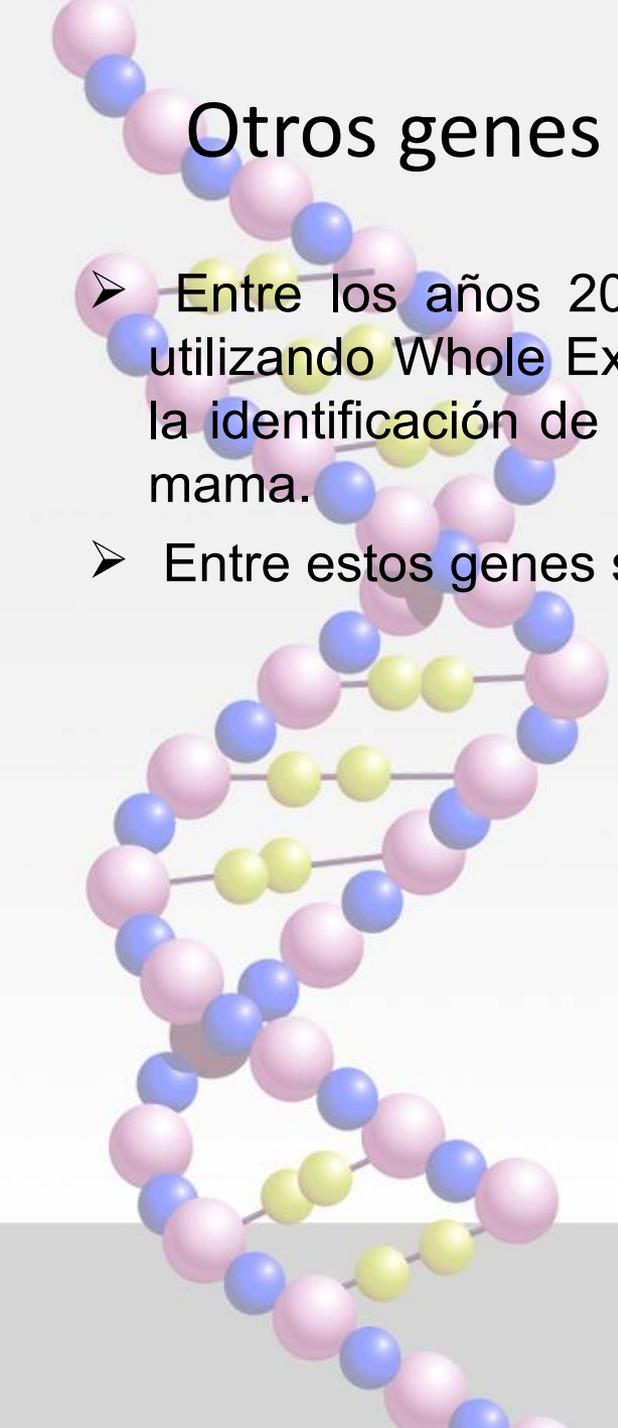


# MicroRNAs y Cáncer

Los microRNAs pueden tener dos roles importante en la carcinogenesis

- miRNAs que funcionan como supresores tumorales
- miRNAs que funcionan como oncogenes



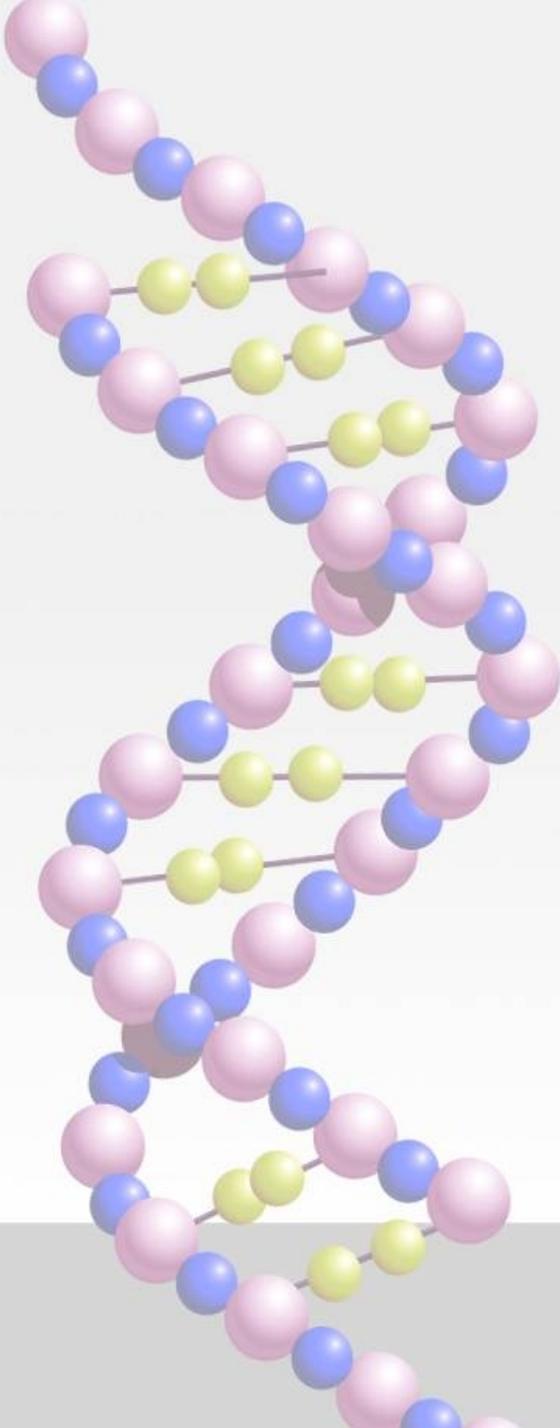


# Otros genes de susceptibilidad para CM familiar

- Entre los años 2011-2015, se han realizados diferentes estudios utilizando Whole Exome Sequencing los cuales se han enfocado en la identificación de nuevos genes de susceptibilidad para cáncer de mama.
- Entre estos genes se han identificado los siguientes:
  - XRCC2
  - MAPKAP1
  - FANCM
  - RINT1
  - RECQL

# Mutaciones driver vs pasajeras

- Un gran número de mutaciones somáticas se acumulan durante el proceso de tumorigenesis. Un conjunto de estas mutaciones contribuyen a la progresión del tumor y son conocidas como mutaciones “driver”, mientras que la mayoría de las mutaciones tienen un efecto neutral y son conocidas como mutaciones “pasajeras”
- Una mutación driver confiere directa o indirectamente una ventaja de crecimiento selectiva a la célula en la que ocurre y la mutación pasajera no confiere beneficios de crecimiento en las células que ocurren. Un tumor típico contiene 2 a 8 mutaciones driver, las restantes son pasajeras.
- **Es importante mencionar que existe una diferencia fundamental entre un gen driver y una mutacion driver.** Un gen driver puede contener mutaciones driver, pero un gen driver puede contener también mutaciones pasajeras. .



**PRESENTE**

RETIREMENT BLUES: HOW SAFE IS YOUR PENSION?

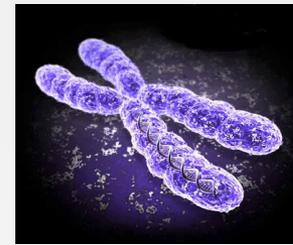
# Newsweek

December 6, 1993 / \$2.95

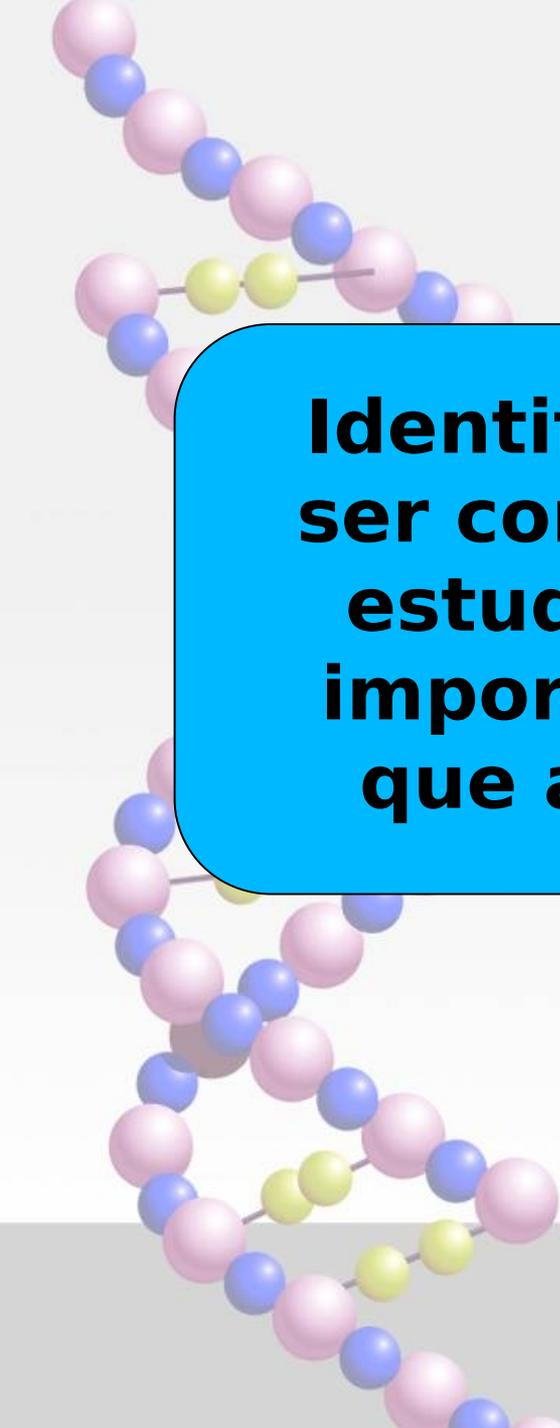
## The Hunt for the Breast Cancer Gene

Jo Cunningham, 59,  
had breast cancer.  
Her daughter  
Julie, 29, had a  
preventive  
mastectomy. Will  
Alexandra, 5,  
be spared?

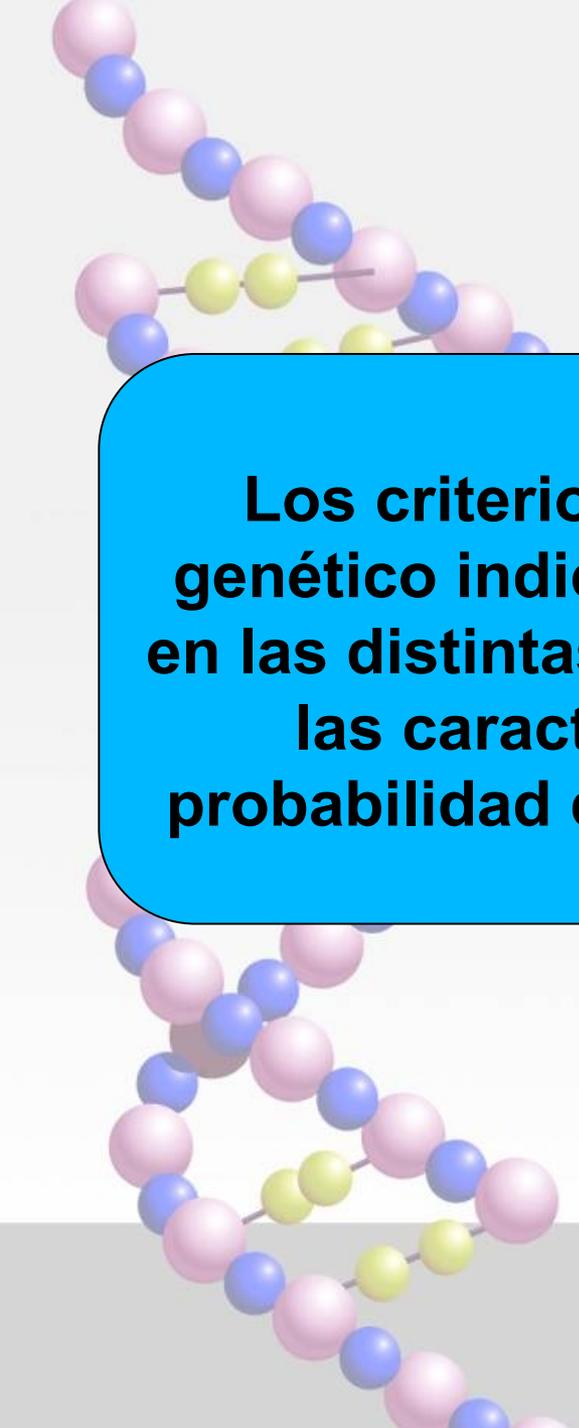
REPRODUCED BY PERMISSION OF THE PUBLISHERS OF NEWSWEEK  
PHOTOGRAPH BY JEFFREY M. HARRIS FOR NEWSWEEK  
STYLING BY JANE ROBERTS FOR NEWSWEEK  
ILLUSTRATION BY JANE ROBERTS FOR NEWSWEEK  
CALIFORNIA 90210-1000



# Manejo de Familias con Cáncer de Mama y Ovario Hereditario



**Identificar pacientes que puedan ser considerados adecuados para estudio genético es un aspecto importante en la práctica clínica que a menudo es subestimado**



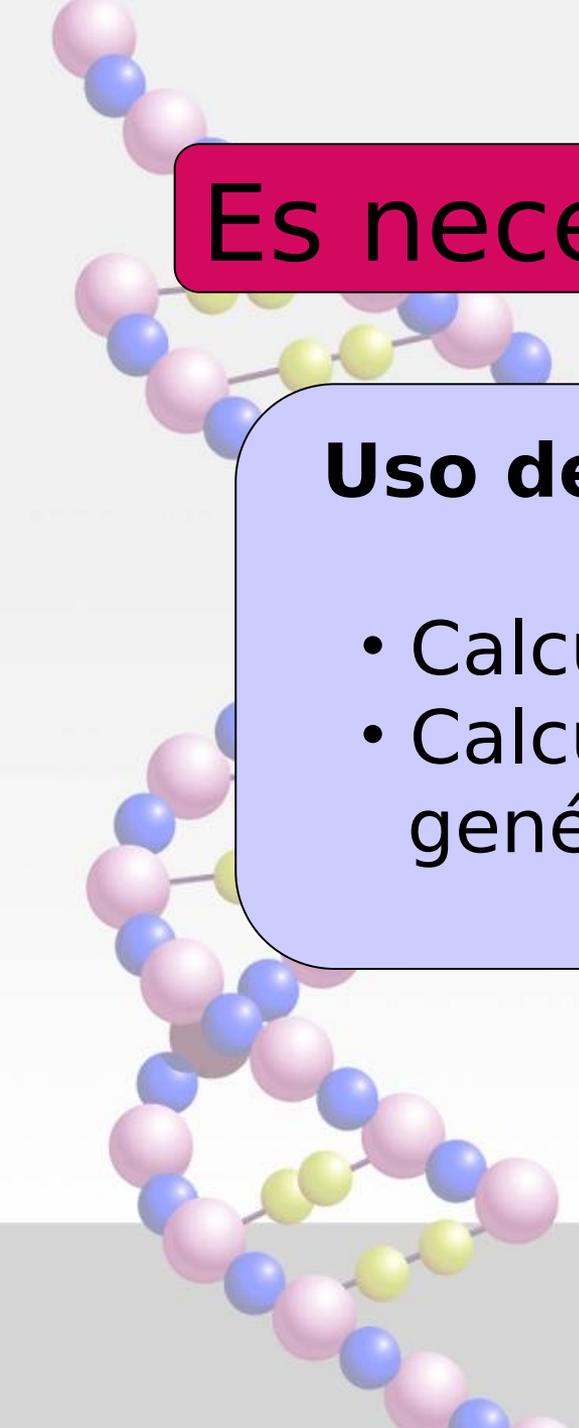
**Los criterios específicos para derivar a estudio genético indicativas de un patrón hereditario varían en las distintas instituciones, pero todos se basan en las características clínicas que aumentan la probabilidad de desarrollar un cáncer hereditario de mama y/o ovario.**



## Clinical features that warrant referral for genetic testing for BRCA1/2 mutations

- (i) Early-onset breast cancer, usually defined as before age 50 or 45
- (ii) Ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer
- (iii) Individuals with two or more primary breast cancers, or breast and ovarian cancer in the same individual
- (iv) Male breast cancer
- (v) Two or more individuals in the family with breast and/or ovarian cancer
- (vi) Ashkenazi Jewish ancestry

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN),  
U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF),  
American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG),  
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),  
European Society for Medical Oncology (ESMO)**



Es necesario objetivar el riesgo

**Uso de modelos matemáticos:**

- Calculan el riesgo de cáncer de mama
- Calculan la probabilidad de mutaciones genéticas



---

## Risk Models for Estimating the Likelihood of Carrying a BRCA1 or BRCA2 Mutation

---

Model	Characteristics	Limitations
Couch (Couch <i>et al.</i> 1997)	Probability of detecting a BRCA1 mutation on the basis of average age of breast cancer onset in the family, the presence of ovarian cancer, and the presence of breast and ovarian cancer in the same person. Probabilities are separated for those of Ashkenazi Jewish and non-Ashkenazi descent.	Study is based on families with an average of 4 affected relatives (must have $\geq 2$ ), which may not be helpful for smaller families or those with fewer affected members. Does not provide risk estimates for BRCA2 and does not account for bilateral or male breast cancers. Not applicable for families with ovarian cancer only. Further calculations are needed for unaffected relatives.
Myriad II (Frank <i>et al.</i> 2002)	Provides estimation of mutation prevalence in Ashkenazi and non-Ashkenazi Jewish individuals. Incorporates those with breast and/or ovarian cancer, and separates those with breast cancer diagnosed before age 50 and at or after 50.	May overestimate probabilities for women who have only one affected relative versus those with larger family histories. May underestimate probabilities in families with early onset breast cancer.
Myriad Prevalence Tables ( <a href="http://myriadtests.com/provider/breca-mutation-prevalence.htm">myriadtests.com/provider/breca-mutation-prevalence.htm</a> )	Very similar to Myriad II, and incorporates male breast cancers.	Data obtained from laboratory requisition forms and has not been independently verified. Proband and family history information based on that listed on the form by the clinician.





# Manejo de Familias con Cáncer de Mama y Ovario Hereditario

- Indicaciones de test genético

- > 10% de probabilidad de mutación BRCA1/2

# Manejo de Familias con Cáncer de Mama y Ovario Hereditario

- Lo que debe saber antes del te

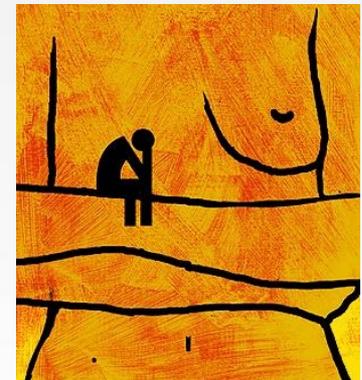
## **Implicancias:**

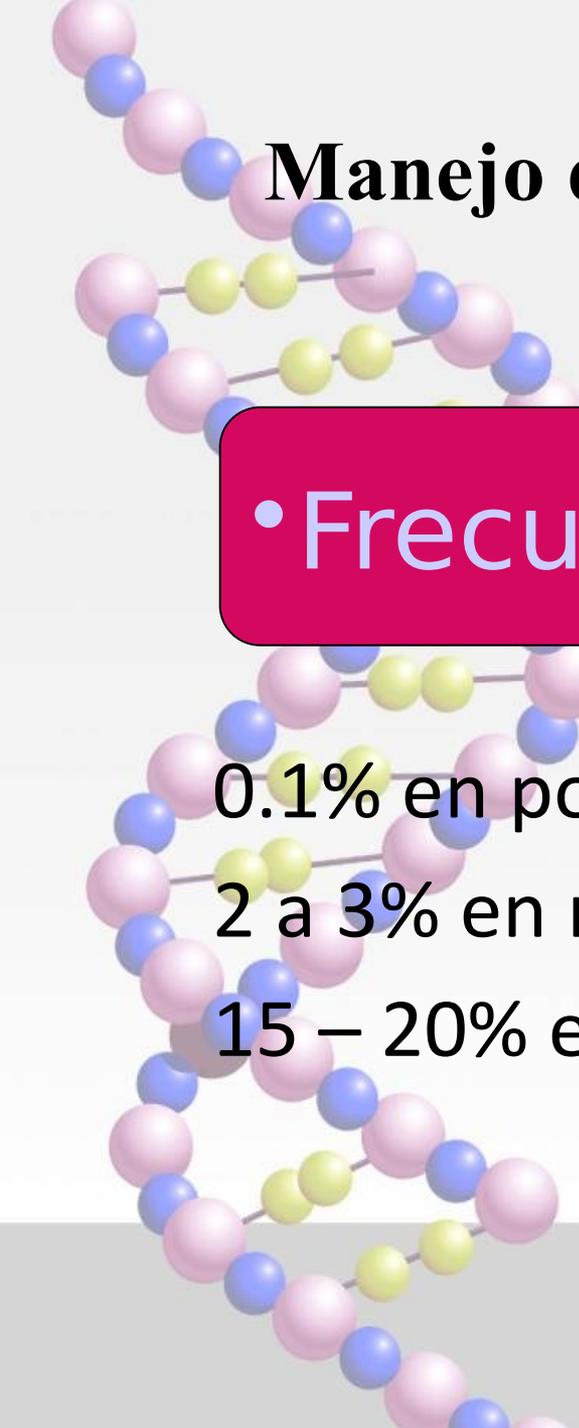
Familiares: lo cuento?

Psicológicas: stress?

Legales: discriminación?

Médicas: tipo de prevención?





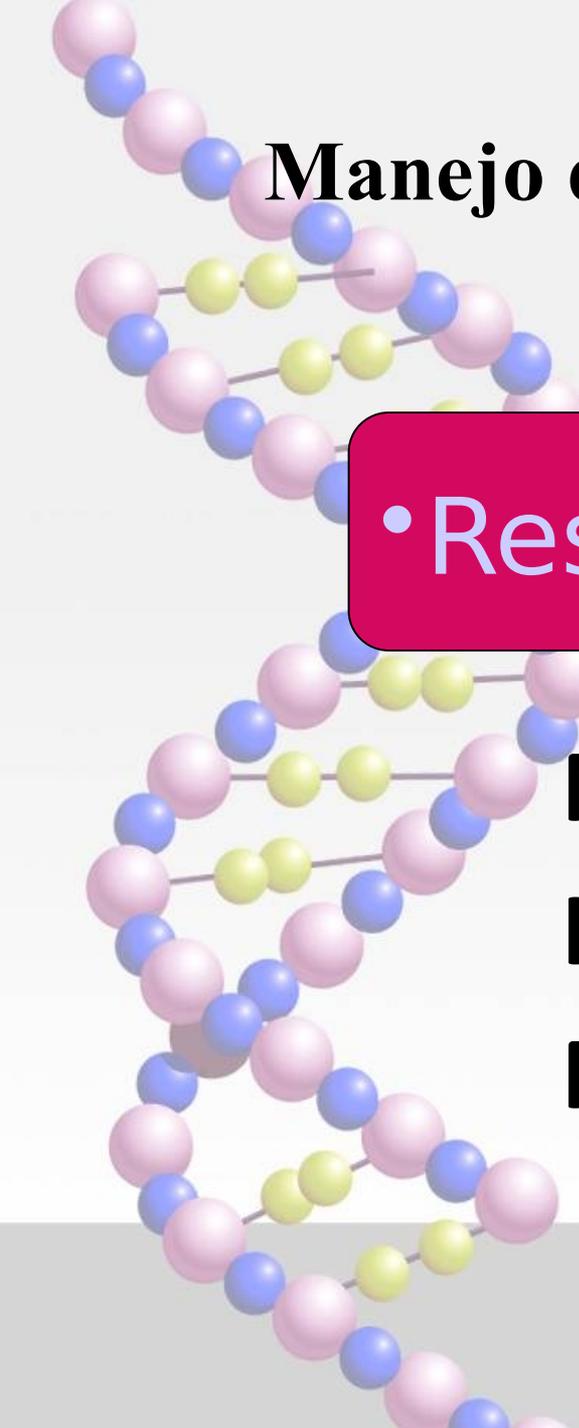
# Manejo de Familias con Cáncer de Mama y Ovario Hereditario

- Frecuencia de las mutaciones

0.1% en población general

2 a 3% en mujeres con ancestros askenazis

15 – 20% en mujeres de alto riesgo



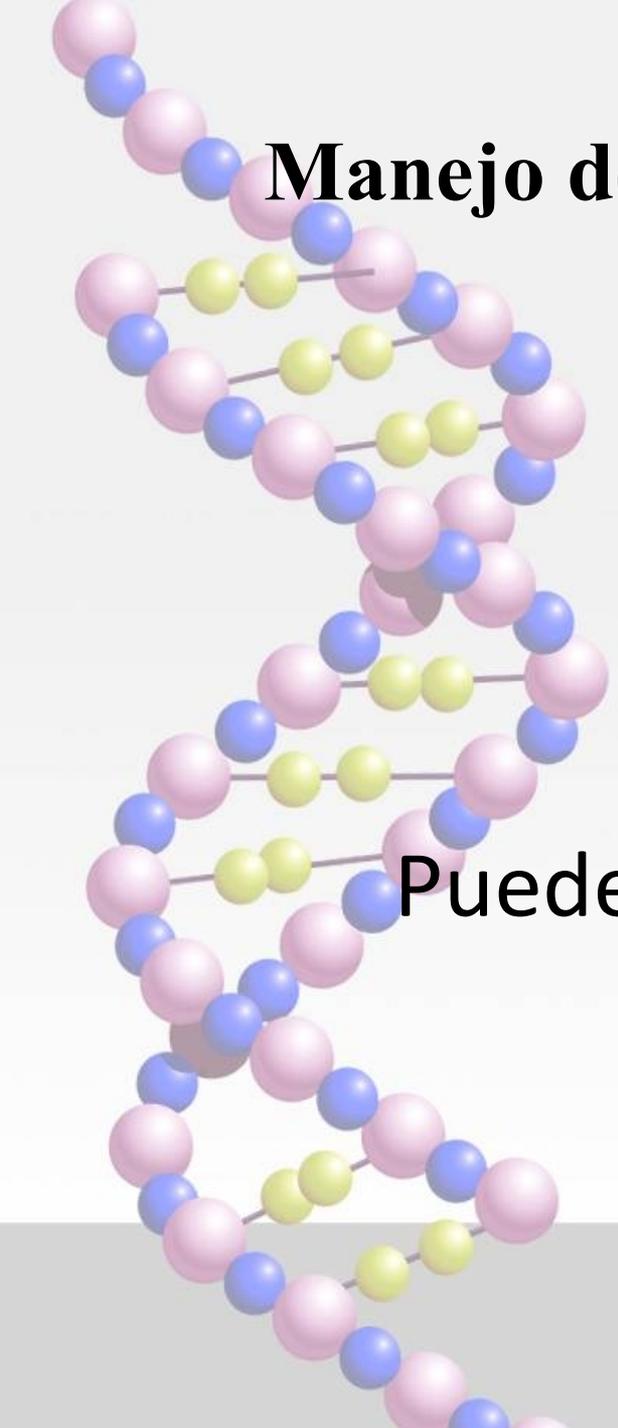
# Manejo de Familias con Cáncer de Mama y Ovario Hereditario

- Resultados del test

**NEGATIVO**

**INCIERTO**

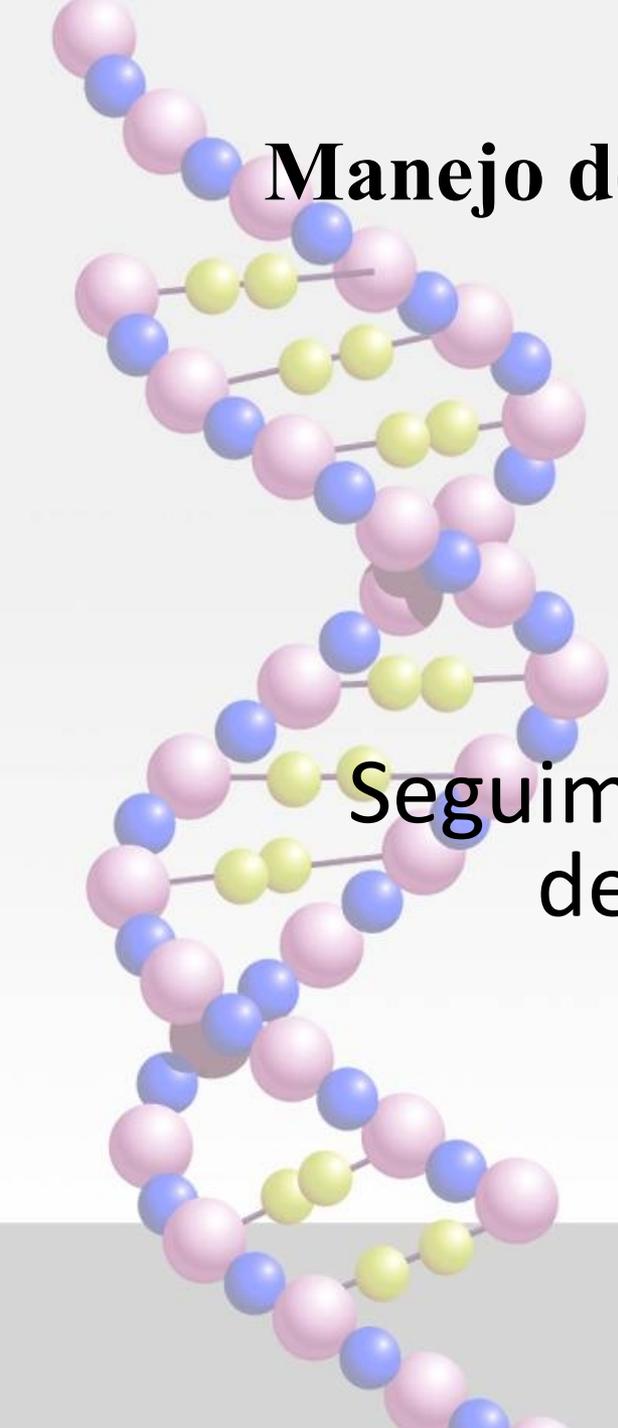
**POSITIVO**



# **Manejo de Familias con Cáncer de Mama y Ovario Hereditario**

**NEGATIVO**

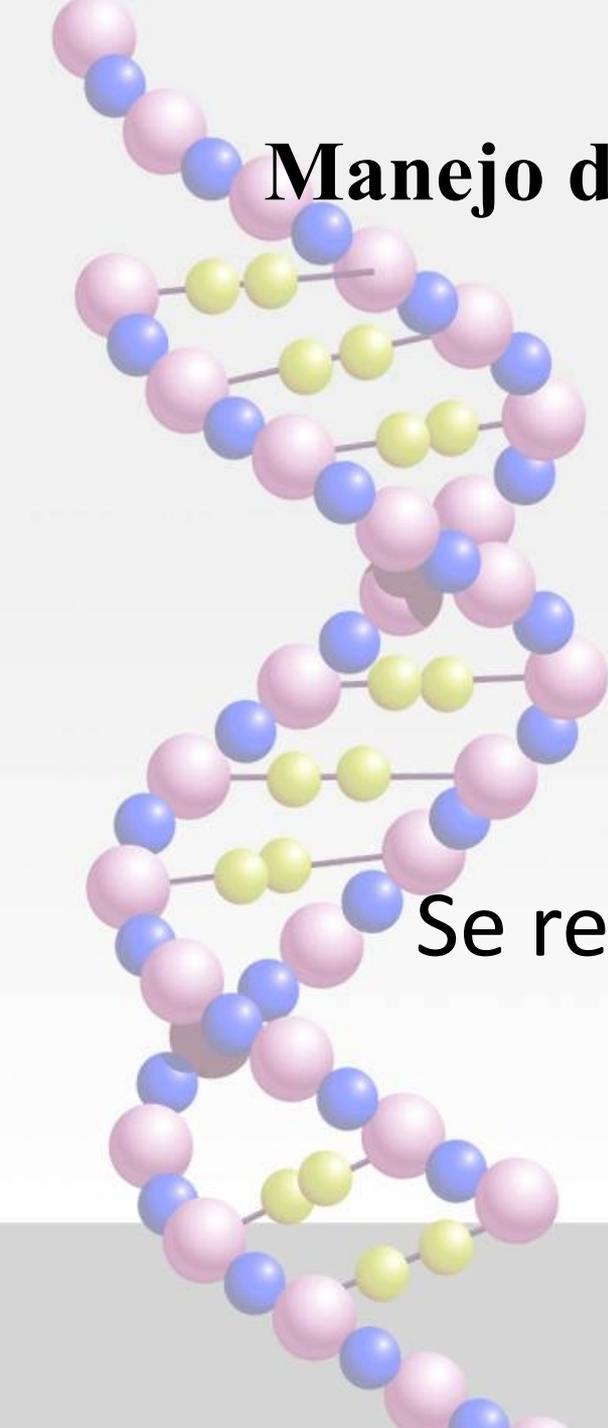
Puede existir al menos el riesgo de la población general



# **Manejo de Familias con Cáncer de Mama y Ovario Hereditario**

**POSITIVO**

Seguimiento especial y estrategias de disminución del riesgo individualizadas.



# Manejo de Familias con Cáncer de Mama y Ovario Hereditario

**INCIERTO**

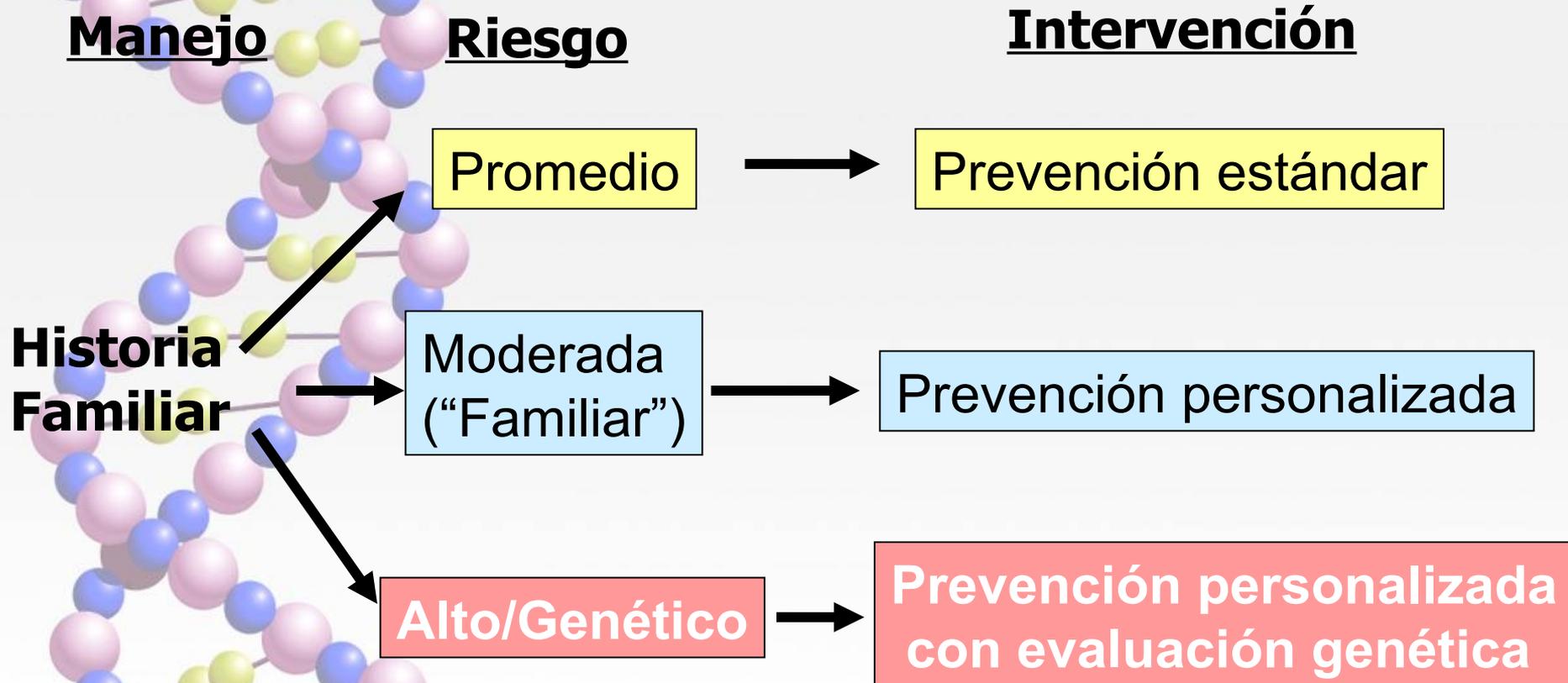


Se recomienda realizar test en familiar con cáncer.

# Manejo de Familias con Cáncer de Mama y Ovario Hereditario

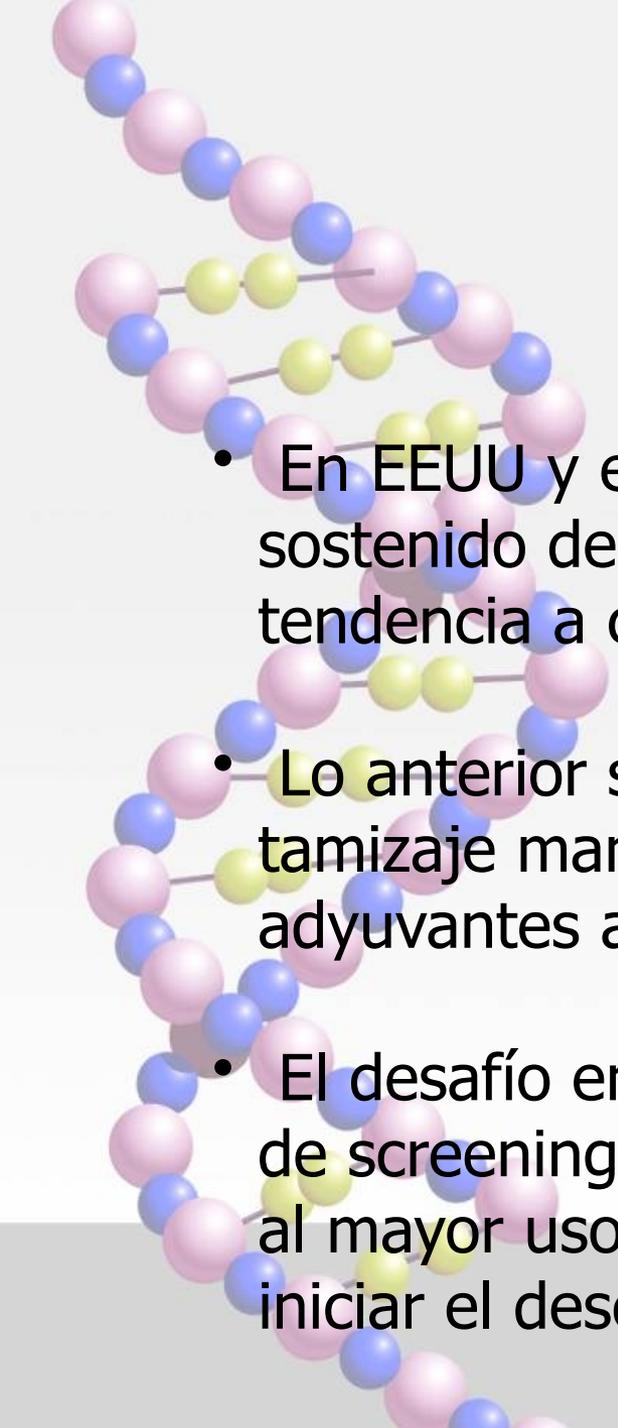


# Manejo de Familias con Cáncer de Mama y Ovario Hereditario





**FUTURO**



# FUTURO

- En EEUU y el Reino Unido se aprecia un descenso sostenido de la mortalidad que se estima en un 30% con tendencia a continuar descendiendo
- Lo anterior se explica por la aplicación de programas de tamizaje mamográfico y por los nuevos tratamientos adyuvantes a la cirugía y radioterapia
- El desafío en otros países es el desarrollo de programas de screening que permitan el diagnóstico precoz sumados al mayor uso de los tratamientos adyuvantes para así iniciar el descenso de la mortalidad por cáncer de mama.

Futuro

# Test Genético



Manejo Convencional  
Enfocado en el tratamiento

Diagnóstico



Tratamiento



Monitoreo

Nuevo paradigma  
Enfocado en la PREVENCIÓN

Perfil de riesgo genético



Acción preventiva



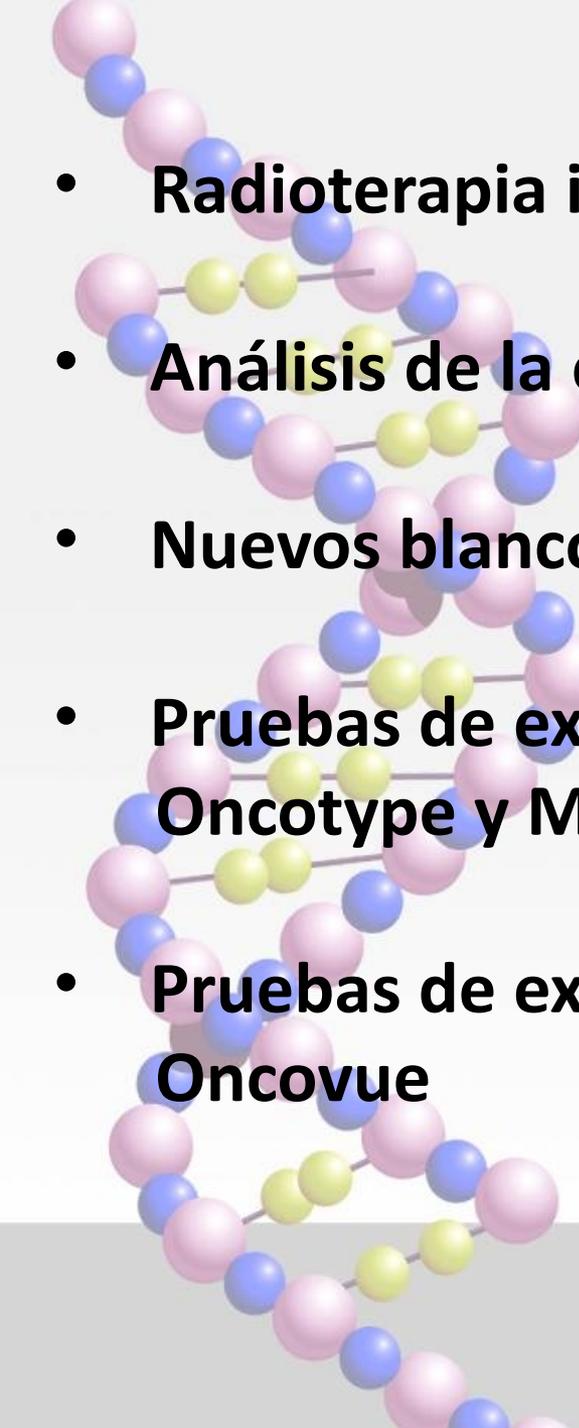
Diagnóstico temprano



Tratamiento personalizado

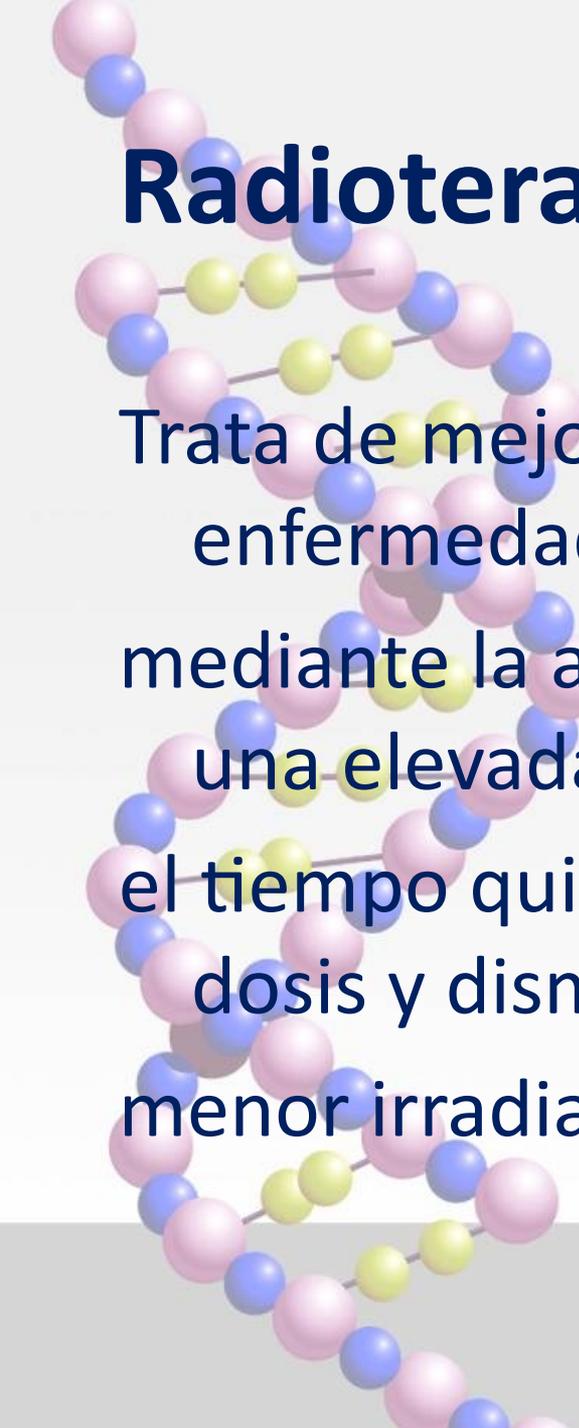


Mejora de la sobrevida

- 
- **Radioterapia intraoperatoria**
  - **Análisis de la expresión genética por Microarrays**
  - **Nuevos blancos terapéuticos moleculares**
  - **Pruebas de expresión génica predictoras de metástasis :  
Oncotype y Mammaprint**
  - **Pruebas de expresión génica predictoras de riesgo:  
Oncovue**

# **Radioterapia intra-operatória (parcial)**





# Radioterapia intraoperatoria o RIO

Trata de mejorar el control local de la enfermedad

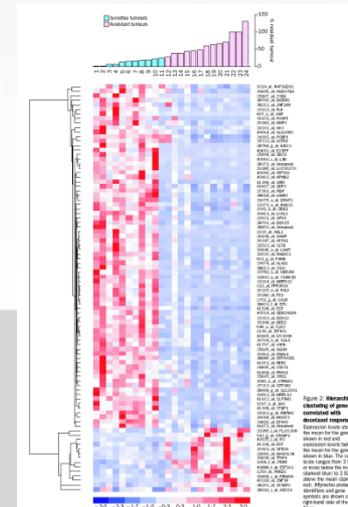
mediante la administración visual y directa de una elevada dosis de radiación en el tiempo quirúrgico permitiendo aumentar la dosis y disminuir la toxicidad por menor irradiación de los tejidos sanos.

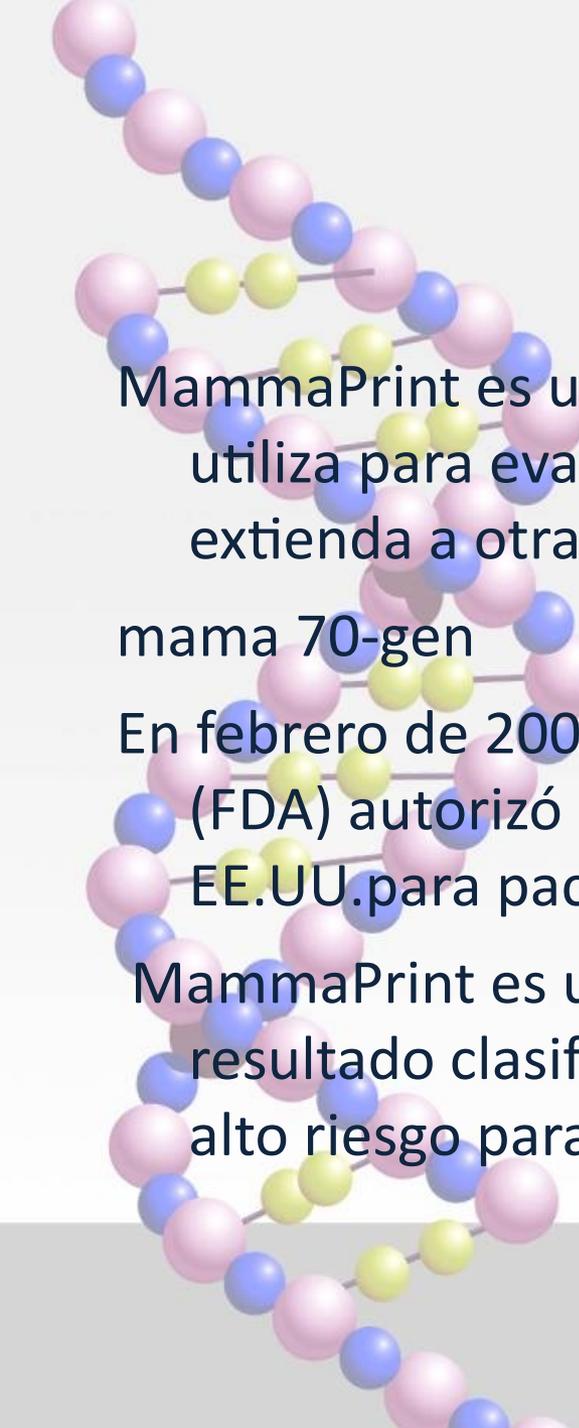
# Direcciones a futuro

- **Tratamiento:**

- **Individualización de las terapias:**

- **Uso de “micro-array”. Perfiles genéticos pronósticos correlacionados a distintas terapias.**





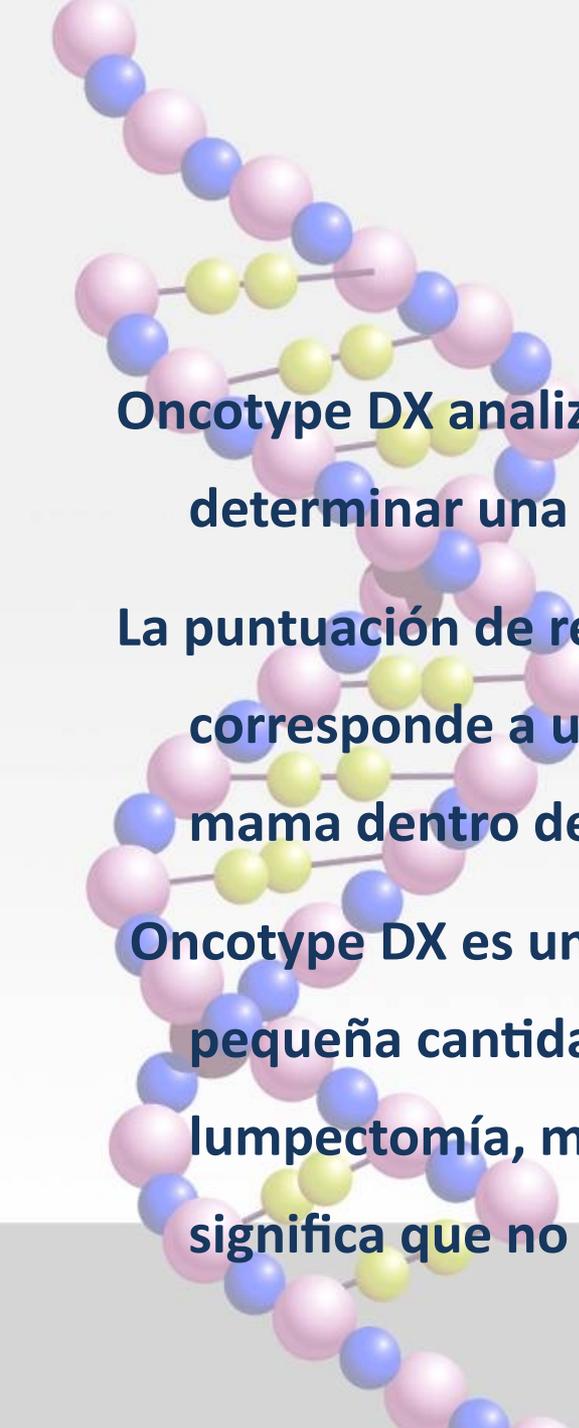
# MammaPrint

MammaPrint es una prueba de diagnóstico molecular que se utiliza para evaluar el riesgo de que un tumor de mama se extienda a otras partes del cuerpo .

mama 70-gen

En febrero de 2007, la Food and Drug Administration de EE.UU. (FDA) autorizó la prueba MammaPrint para su uso en los EE.UU. para pacientes con ganglios linfáticos negativos.

MammaPrint es una prueba basada en microarrays y el resultado clasifica a los tumores analizados lo más bajo o de alto riesgo para la recurrencia de la enfermedad.



# Oncotype

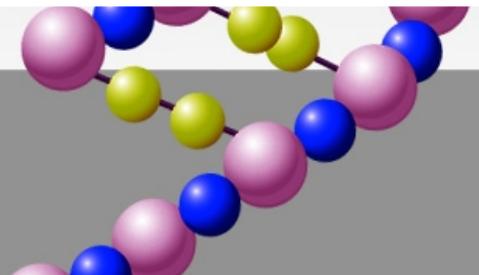
**Oncotype DX analiza un grupo de 21 genes en un tumor para determinar una puntuación de recurrencia.**

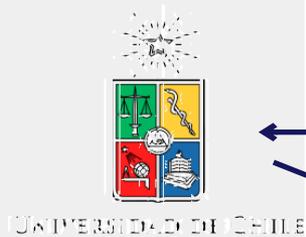
**La puntuación de recurrencia es un número entre 0 y 100 que corresponde a un riesgo específico de recurrencia de cáncer de mama dentro de los 10 años del diagnóstico inicial.**

**Oncotype DX es un examen no invasivo que se realiza en una pequeña cantidad del tejido extirpado durante la cirugía original lumpectomía, mastectomía, o biopsia con aguja gruesa, lo que significa que no hay procedimiento invasivo adicional.**



**La utilización de datos genómicos se están validando. Se debe esperar los resultados de los estudio clínicos prospectivos como el Taylor y Mindact.**





## Grupo de Cáncer de mama



## Centros Públicos y Privados

### Nacional

Dr. Rafael Blanco  
Dr. Patricio González Hormazabal  
Dr. José Miguel Reyes  
Dr. Octavio Peralta  
Dr. Julio C. Tapia  
Dr. Fernando Gómez  
Dr. Enrique Waugh  
Dra. Gladys Ibáñez  
Dr. Héctor Contreras  
Dra. Carmen Romero

### Internacional

 Dr. Jaime Benítez  
 Dra. Conxi Lázaro  
 Dr. Miguel Ángel Pujana  
 Dr. John Martignelli  
 Dra. Roxana Cerretini



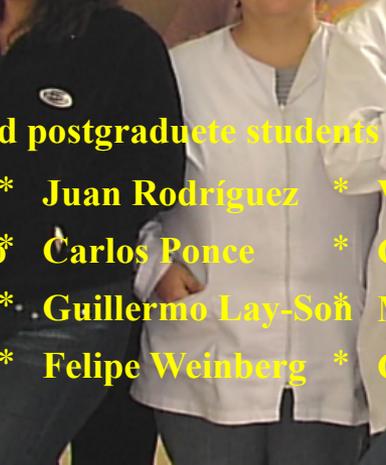
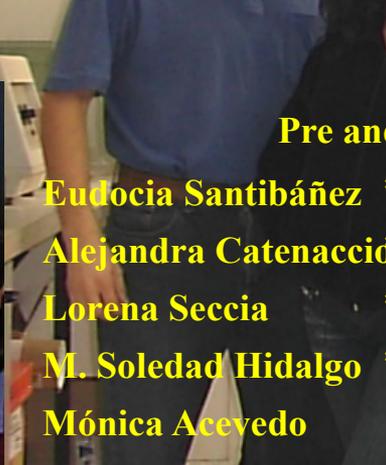
A la compositora colombiana Soraya le diagnosticaron cáncer de pecho en estado III cuando estaba en la cima de su carrera musical, a los 31 años. Dio a conocer su enfermedad públicamente, ya que su madre y su abuela también la habían padecido. Sufrió una mastectomía doble y todo el tratamiento que siguió detrás de la cirugía. Estuvo dos años en remisión hasta que reapareció el cáncer. Soraya murió en Mayo de 2006 dejando un maravilloso legado de música, esperanza y coraje.



Como si fuese una misión espacial, o el nombre de una operación de combate militar, hace 40 años, el entonces presidente estadounidense, Richard Nixon, decidió declararle la '**guerra al cáncer**' con la firma de un acta nacional que se planteaba como objetivo de acabar con la enfermedad.



- **Dra. Lilian Jara**
- **Dr. José Miguel Reyes**
- **Dr. Rafael Blanco**
- **Dr. Fernando Gómez**
- **Dra. Elsa Cabrera**
- **Dr. Octavio Peralta**
- **Dra. Sandra Ampuero**
- **Dr. Patricio González**
- **Teresa Bravo (Matrona)**



**Pre and postgraduate students**

- |                              |                          |                         |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <b>Eudocia Santibáñez *</b>  | <b>Juan Rodríguez *</b>  | <b>Victor Martínez</b>  |
| <b>Alejandra Catenaccio*</b> | <b>Carlos Ponce *</b>    | <b>Gonzalo Cabrera</b>  |
| <b>Lorena Seccia *</b>       | <b>Guillermo Lay-Soñ</b> | <b>Mario Bustamante</b> |
| <b>M. Soledad Hidalgo *</b>  | <b>Felipe Weinberg *</b> | <b>Gonzalo Castro</b>   |
| <b>Mónica Acevedo</b>        |                          |                         |