

## **Registro prospectivo**

Sección de Cáncer Familiar y Hereditario SEOM  
de **personas portadoras**  
**de variantes en nuevos genes de**  
**susceptibilidad al cáncer**

# **Registro prospectivo Sección de Cáncer Hereditario SEOM de personas portadoras de variantes en nuevos genes de susceptibilidad al cáncer**

## **Investigador principal**

**Dra. Judith Balmaña**

Grupo de Genética Cáncer Hereditario

Servicio de Oncología Médica

Hospital Vall d'Hebron

Vall d'Hebron Institute of Oncology

Email: [jbalmansa@vhio.net](mailto:jbalmansa@vhio.net)

Paseo Vall d'Hebron 119-129, Barcelona 08035

## **Co-investigadores**

**Dr. Joan Brunet**

Programa de Cáncer Hereditario

Instituto Catalán de Oncología

(ICO IDIBELL, IDIBGI)

Hospitalet de Llobregat y Girona

**Dra. Carmen Guillén**

Unidad de Tumores Digestivos y de Cáncer familiar

Servicio de Oncología Médica

Hospital Ramón y Cajal

Madrid

## **Duración del proyecto**

2 años.

## Antecedentes y estado actual del tema

Hasta hace poco la investigación en la susceptibilidad genética al cáncer hereditario se había centrado en los clásicos síndromes de susceptibilidad al cáncer, como el síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (CMOH) o el Síndrome de Lynch (SL). Sin embargo, en los últimos años ha habido un cambio de paradigma en el diagnóstico de la susceptibilidad genética al cáncer hereditario a partir de la secuenciación masiva de múltiples genes (Kurian JCO 2009). La identificación de nuevos genes relacionados con la predisposición al cáncer, más allá de los genes BRCA (asociados con síndrome CMOH) y los asociados con el SL, ha llevado a la implementación de los paneles de genes como herramienta diagnóstica principal en las unidades de cáncer hereditario.

Sin embargo, las estimaciones de riesgo de desarrollar cáncer asociado a mutaciones en los nuevos genes requieren de estudios de cohortes prospectivos y/o estudios casos controles. Asimismo, es crucial investigar el fenotipo y espectro de los tumores asociados a variantes patogénicas en los nuevos genes, así como su pronóstico, para traducir este conocimiento en medidas de detección precoz y prevención adecuadas a cada gen. Así, variantes patogénicas en el gen *PALB2* se han asociado a un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, que puede alcanzar 58% a los 70 años y ser variable según la presencia o ausencia de historia familiar (Antonis NEJM 2014; Couch JAMA Oncol 2017); otros, como *ATM* y *CHEK2*, están asociados con un riesgo moderado de desarrollar cáncer de mama (Couch JAMA Oncol 2017); o los genes *RAD51 C/D* y *BRIP1* asociados con un riesgo moderado de cáncer de ovario (Song H JCO 2015; Norquist BM JAMA Oncol 2016). Aunque recientemente se han asociado alteraciones en *BARD1* y *RAD51D* con una susceptibilidad al cáncer de mama triple negativo (Shimelis JNCI 2018) se precisan más estudios para establecer la correcta relación genotipo-fenotipo.

Por otro lado, hay poca información sobre la existencia de mutaciones recurrentes en los nuevos genes en distintas zonas geográficas, la media de edad al diagnóstico, el espectro de tumores, las características patológicas, moleculares así como la respuesta al tratamiento de los tumores que se desarrolla en personas portadoras de mutación en estos nuevos genes (Slavin Breast Cancer 2017; Couch JAMA Oncol 2017; Thompson JCO 2016). Esta falta de conocimiento genera incertidumbre en cómo los resultados de los paneles de genes deben aplicarse a la práctica clínica (Desmond JAMA Oncol 2015; Easton, NEJM 2015).

Los estudios retrospectivos para determinar el riesgo asociado a los genes, pueden acumular sesgos y factores de confusión no controlados que conducen a estimaciones de riesgo equívocas. Los estudios prospectivos resultan muchos más fiables para determinar el riesgo asociado a variantes genéticas así como para establecer relaciones genotipo-fenotipo. Por ello, es necesario tener herramientas que permitan llevar a cabo este tipo de estudios. La creación de registros permite la caracterización y el seguimiento prospectivo de portadores de mutación en los nuevos genes de susceptibilidad al cáncer. Además permite realizar en un momento determinados estudios epidemiológicos transversales en una población concreta (por ejemplo, identificación de predictores de cirugías profilácticas o estudios moleculares en los bloques tumorales de pacientes portadores de un gen concreto, etc.)

Por otro lado, la relativa baja prevalencia de variantes patogénicas en los nuevos genes de susceptibilidad al cáncer, supone un reto para investigar a nivel unicéntrico el papel clínico de su

identificación. Cada uno de los centros de manera individual recoge un número limitado de individuos. En nuestra población, se han llevado a cabo trabajos de correlación genotipo-fenotipo, pero estos han sido difíciles por la falta de estandarización en la recogida de datos. Todo ello se solucionaría con un registro compartido de individuos portadores de una mutación en los nuevos genes de predisposición al cáncer. Los consorcios entre diferentes centros permiten aumentar el tamaño muestral y facilitan el desarrollo de trabajos en esta área. Un ejemplo de ello es el trabajo realizado a cabo por nuestro grupo sobre el rendimiento de los paneles de genes basados en fenotipos (Feliubadalo, IJC 2019).

Por este motivo, se hace indispensable la creación de un registro a nivel nacional desde la Sección de Cáncer Hereditario de la SEOM que permita la caracterización y el seguimiento prospectivo de portadores de mutación en los nuevos genes de susceptibilidad al cáncer. Este registro tiene la finalidad de delinear el espectro de tumores que se diagnostican en los portadores, caracterizar la expresión genotípica de los portadores, la expresión fenotípica de los tumores, y realizar un seguimiento prospectivo del impacto de su identificación sobre la detección precoz e incidencia de cáncer. Además representa una plataforma de investigación clínica y epidemiológica para realizar estudios transversales en cualquier momento.

#### *Registros de individuos portadores de mutación*

Existen experiencias previas de registros de este tipo a nivel internacional, como el registro PROMPT (Prospective Registry of Multiplex Testing) en Estados Unidos, el registro KconFab en Australia, el registro de Poliposis en Dinamarca, o el registro de *PALB2* en UK.

La Dra. Balmaña ha participado activamente en el registro PROMPT y lideró un proyecto de investigación a partir de la explotación de datos del mismo en el que reportó el porcentaje de resultados genéticos con interpretación discordante por distintos laboratorios de una misma variante genética (Balmaña, JCO 2016). Este registro ofrece una plataforma de comunicación con los pacientes que les permite acceder a información sobre las actualizaciones científicas en la materia desde la web, y se registra su seguimiento mediante cuestionarios periódicos. Asimismo, se convierte en una plataforma de reclutamiento de participantes para nuevos estudios. Un ejemplo es el reciente trabajo analizando las experiencias médicas y psicosociales en portadores de mutación en el gen *CDH1* (Jada G. Hamilton, JCO 2019).

Dentro de la Red Oncológica de Cataluña (alianza entre el Instituto Catalán de Oncología y el Instituto Catalán de Salud) nació el Departamento de Genética Clínica del Cáncer (SGCC) con el principal objetivo de concentrar el *expertise* sobre los cánceres hereditarios y mejorar su diagnóstico y seguimiento. Uno de los objetivos principales del SGCC fue la creación de un registro unificado y prospectivo de datos clínicos y genéticos de familias con mutaciones en genes de predisposición al cáncer. Actualmente, este registro se está llevando a cabo de manera estandarizada por los centros del SGCC. Los datos se recogen en la base de datos Progeny Genetics (<https://www.progenygenetics.com/>), que es un software que permite almacenar datos sobre la historia médica personal y familiar, datos genético-moleculares y de seguimiento médico de los individuos registrados.

La explotación del registro con objetivos de investigación científica ha permitido liderar estudios, o participar en colaboraciones internacionales, que han fructificado en manuscritos o presentaciones en congresos, tales como

- *Rendimiento de la ampliación a un estudio basado en paneles de genes en familias con cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH) y resultado previo de BRCA1 y BRCA2 no informativo* (Brunet, Sesión Plenaria Congreso SEOM 2018)
- *Asociación de los rasgos de personalidad con el impacto psicológico inmediato del resultado del test genético de susceptibilidad al cáncer* (López-Fernández, comunicación oral Plenaria en el II Congreso Interdisciplinar de Genética Humana 2019)
- *Síndrome de Birt-Hogg Dubbé y Cáncer renal* (Dueñas, Póster en SEOM 2018)
- *Opportunistic testing of BRCA1, BRCA2 and mismatch repair genes improves the yield of phenotype driven hereditary cancer gene panels* (Feliubadaló, IJC 2019)
- *Impact of premenopausal RRSO on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers: maximizing bias-reduction.* (Balmaña, San Antonio Breast Cancer Symposium 2018).
- *Pathogenic variants (PVs) detection in a 19-gene core panel and yield of opportunistic screening in BRCA1/2 and MMR genes in a cohort of 1242 hereditary cancer patients* B-DEBATE (2017); BRCA Symposium (2018); European Society of Human Genetics Conference (2018).
- *Cancer risks in PALB2 mutation carriers - an international study of 526 families.* American Society of Human Genetics Conference (2018).

El objetivo actual es mejorar y expandir este registro incluyendo a centros e investigadores de la Sección de Cáncer Familiar y Hereditario de la SEOM y con ello incrementar el conocimiento en este campo en todo el territorio.

### Hipótesis

La creación del primer registro nacional prospectivo de individuos portadores de mutaciones en nuevos genes de predisposición al cáncer permitirá caracterizar estos nuevos síndromes, establecer correlaciones genotipo-fenotipo, y evaluar el impacto longitudinal de su identificación y seguimiento en la población española.

### Objetivos

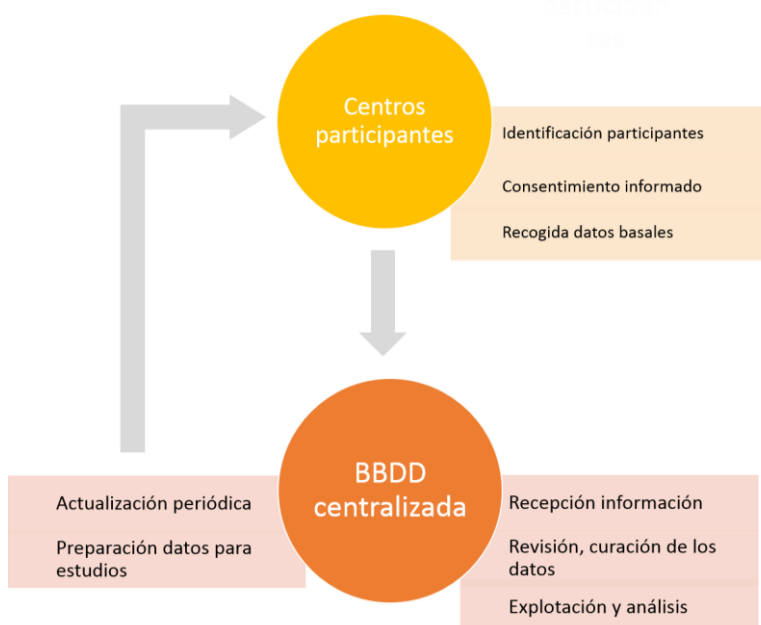
1. Creación de un registro clínico prospectivo dentro de la Sección de Cáncer Hereditario de la SEOM de los pacientes portadores de variantes patogénicas en los nuevos genes de predisposición al cáncer en población española
2. Descripción clínico-molecular de los portadores de mutación en los nuevos genes de predisposición
  - 2.1. Estudio sobre la correlación genotipo-fenotipo
  - 2.2. Evaluación del seguimiento sobre la detección precoz e incidencia del cáncer en portadores
3. Creación de una plataforma de investigación clínica para estudios longitudinales y transversales

### Metodología

#### Diseño

Se trata de un registro prospectivo y longitudinal de la Sección de Cáncer Hereditario de la SEOM para pacientes portadores de mutación en población española. Las variables de estudio serán recogidas en un primer cuestionario basal y con un seguimiento anual mediante cuestionarios estandarizados. Los datos se almacenarán en una base de datos específica y serán revisados y

gestionados por un *data curator* de manera centralizada. Los miembros de los centros participantes en el registro podrán disponer de los datos a través del *data curator*.



### *Población de estudio*

Personas con estudio genético en las unidades de asesoramiento genético de los centros interesados de la Sección de Cáncer Hereditario de la SEOM a los que se identifique una variante patogénica o probablemente patogénica en los nuevos genes de susceptibilidad al cáncer (como *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1*, *NBN*). Se prevee iniciar el primer estudio clínico-molecular en los genes *RAD51C* y *RAD51D*.

Los pacientes firmarán un consentimiento informado en cada uno de los centros en el momento de entrar en el estudio.

### *Variables de estudio*

- Datos demográficos y sociodemográficos (sexo, edad, nivel estudios y ocupación, segmentación geográfica, hábitos de vida).
- Historia médica personal (tipo de cáncer, edad al diagnóstico, histología, estadio del tumor, características moleculares del tumor, tratamientos recibidos y respuesta, recaídas, localización de la recaída, estudios moleculares adicionales en el tumor).
- Historia hormonal y reproductiva (historia reproductiva –TPAL- y de lactancia, menarquia y amenorrea, uso de anticonceptivos hormonales, uso de terapia hormonal sustitutiva, tratamientos de fertilidad).
- Genotipo del paciente (estudios moleculares germinales realizados, gen mutado, descripción, tipo de mutación)
- Seguimiento prospectivo (detección precoz de neoplasias y adherencia al seguimiento, cirugías reductoras de riesgo, cambios en los hábitos de vida, decisiones reproductivas, cambios en la historia médica y hormonal).
- Historia familiar (diagnósticos de cáncer en familiares, estudios genéticos en familiares, actualización anual de la historia familiar relevante).

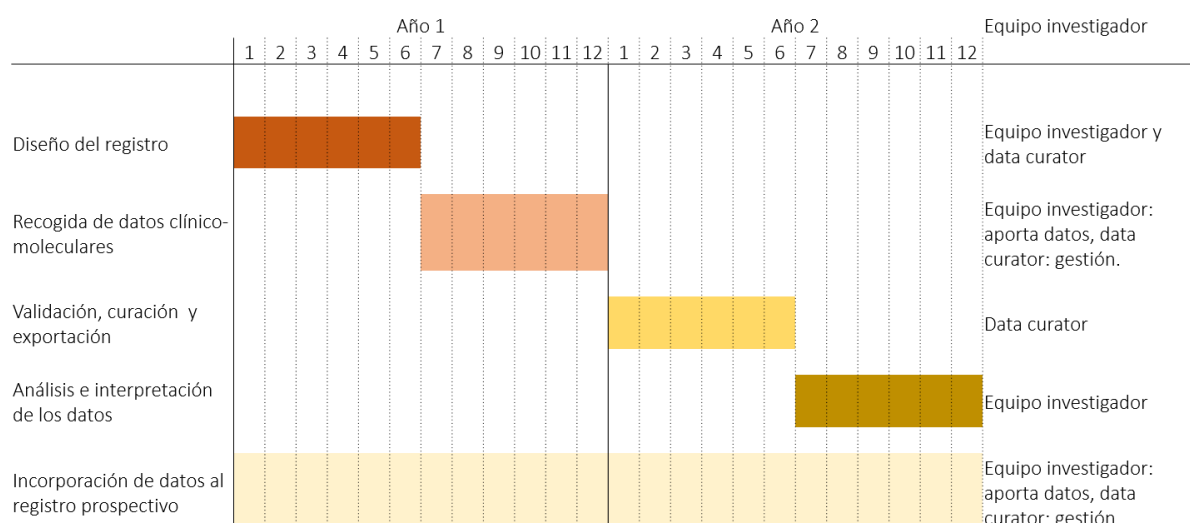
### Recogida de datos

La identificación de los participantes se llevará a cabo en cada uno de los centros dónde se recogerá la información basal. El seguimiento anual de pacientes se hará mediante cuestionarios diseñados acorde con los objetivos y serán enviados a los centros participantes mediante plataforma *online*. Estos datos serán almacenados en una base de datos centralizada.



- Información basal  
Recogida de las variables de estudio en el momento del resultado del estudio genético y envío al *data curator* junto al árbol familiar
- Seguimiento anual  
Para la distribución y recogida de datos online se dispondrá de la plataforma REDCap (*Research Electronic Data Capture*), una aplicación web que proporciona servicios de recopilación segura de datos que permite la creación y gestión de cuestionarios y bases de datos *online*. Esta plataforma, diseñada por la Universidad de Vanderbilt, cumple con los requisitos de privacidad y protección de datos para la investigación de acuerdo a la Ley de Protección de Datos. REDCap permite el envío automático de cuestionarios mediante correo electrónico.
- Base de datos  
Los datos obtenidos a través de los cuestionarios serán informatizados en una base de datos específica, que posteriormente se exportarán para análisis en paquetes estadísticos específicos.

## Plan de trabajo



### Plan de difusión

El proyecto tiene un impacto científico a corto y largo plazo. Se trata de la primera iniciativa que permite la unificación en un solo registro a nivel español de datos clínicos y moleculares poco prevalentes que requieren un tamaño muestral considerable para ser analizados e interpretados. Asimismo, supone una recogida de datos metódica y homogénea que garantiza una calidad de los datos, y une a los investigadores colaboradores en un proyecto común. La disposición de los datos de forma estandarizada reduce el tiempo empleado en la obtención de datos para cada proyecto de investigación que se derive del registro. Todo ello facilita el proceso de investigación y la originalidad que permite la publicación en revistas científicas nacionales e internacionales de impacto.

#### *Difusión a corto plazo:*

Una vez el registro esté establecido será sencillo realizar una descripción clínico molecular de portadores en nuevos genes de predisposición al cáncer, estableciendo que correlación genotipo-fenotipo presentan en nuestra población.

#### *Difusión a medio/largo plazo:*

El sistema de actualización por cuestionarios permite tener un seguimiento a lo largo de los años de los pacientes que formen parte del registro, así como ir enriqueciendo el registro con nuevos portadores. Tener un registro longitudinal centralizado permite la realización de estudios con un largo seguimiento para analizar diferentes materias (acciones médicas, adherencia al seguimiento, impacto psicológico, etc.)

#### **Justificación detallada de la ayuda solicitada**

Se solicita financiación para la contratación de un *data curator* a media jornada para el diseño y envío de cuestionarios, recogida y validación de datos, transferencia de los mismos a base de datos informatizada, y exportación a paquete estadístico para su análisis. Se solicita financiación para creación de los cuestionarios online dentro de la plataforma RedCap. Se solicita financiación para congreso nacional/internacional para presentación de resultados



### Medios disponibles

En la Sección de Cáncer Hereditario de la SEOM hay un número importante de investigadores interesados en disponer de esta plataforma de investigación para llevar a cabo proyectos de investigación clínica y epidemiológica en los nuevos genes de susceptibilidad al cáncer. La plataforma RedCap ya está disponible en la unidad que centralizará el registro, pero es necesario diseñar los cuestionarios y programar el método de envío para obtención de datos..

### Presupuesto solicitado

<i>Data Curator</i> (20h/semana):	14.000€
Cuestionarios RedCap:	3.050€
Congresos:	2.000€
Costes indirectos (5%):	950€
TOTAL:	20.000€

### Bibliografía más relevante

1. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC et al. Special Report Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *N. Engl. J. Med.* 2015.
2. Kurian AW, Hare EE, Mills MA et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(19):2001–2009.
3. Couch FJ, Shimelis H, Hu C et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol.* 2017; 3(9):1190–1196.
4. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, Bernardis SS, Casadei S, Yi Q, Burger RA, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):482–90. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5495
5. Desmond A, Kurian AW, Gabree M et al. Clinical actionability of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer risk assessment. *JAMA Oncol.* 2015; 1(7):943–951.
6. Slavin TP, Maxwell KN, Lilyquist J et al. The contribution of pathogenic variants in breast cancer susceptibility genes to familial breast cancer risk. *npj Breast Cancer* 2017; 3(1):22.
7. Song H, Dicks E, Ramus SJ et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(26):2901–2907.
8. Thompson ER, Rowley SM, Li N et al. Panel testing for familial breast cancer: Calibrating the tension between research and clinical care. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34(13):1455–1459.
9. PROMPT Study (2018) <http://promptstudy.info>
10. Balmaña J, Digiovanni L, Gaddam P, et al. Conflicting Interpretation of Genetic Variants and Cancer Risk by Commercial Laboratories as Assessed by the Prospective Registry of Multiplex Testing. *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 34 (December 2016) 4071-4078.
11. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112
12. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, et al. Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing. *JNCI* 2018; 110(8)
13. Hamilton J, Long J, Brandt A, et al. patient's medical and psychological experiences after detection of a CDH1 variant with multigene panel testing. *JCO Precision Oncology* 2019