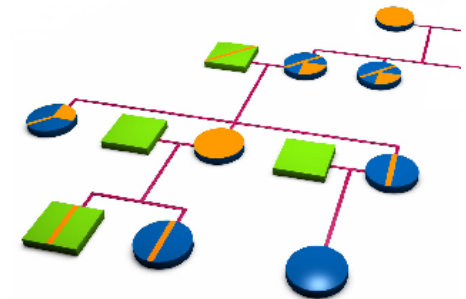


EFICIENCIA EN LA CATEGORIZACIÓN CLÍNICA DE ALTO RIESGO PARA SINDROME HEREDITARIO DE PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER DE MAMA/ MAMA- OVARIO

Isabel Lorenzo Lorenzo; M. Covela Rúa; W. F. Carbonel Luyo; L. Cadavid Vieitez; H. Jin Suh Oh; C. Pena Alvarez; L. Vazquez Tuñas; M. Constenla Figueiras.

Unidad de Consejo Genético.
Servicio de Oncología Médica.
Complejo Hospitalario de Pontevedra

1^a Guía de CÁNCER
HEREDITARIO
de
Galicia



SOC
Sociedad Oncológica de Galicia

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

- La categoría clínica de Alto Riesgo para Cáncer de Mama/Mama-Ovario Hereditario (CMH) establece las siguientes indicaciones:
 - La conveniencia de realizar estudios moleculares de los genes *BRCA1/BRCA2*
 - Las pautas de control “**de alto riesgo**” para mujeres sanas de estas familias
- ASCO recomienda ofrecer test diagnóstico a las familias si probabilidad de ser portadores de mutación en genes *BRCA* >10%; NICE si > 20%
- Sería deseable que los métodos de selección discriminasen adecuadamente las familias con riesgo genético elevado sobre las agregaciones familiares casuales o de riesgo intermedio.

OBJETIVOS:

- Analizar en nuestra muestra como afectaría la aplicación de diferentes criterios para definir LA CATEGORÍA DE ALTO RIESGO (CAR) hereditario
- Análisis del número de estudios informativos en cada categoría.
- Análisis del riesgo de que los criterios más restrictivos excluyan un porcentaje importante de familias afectas por síndromes CMH.

CATEGORIZACIÓN CLÍNICA DE RIESGO FAMILIAR:

- **Modelos matemáticos:** Myriad Genetics, estimación; BRCAPRO; IBIS; Boadicea; Otros
- **Cluster de Criterios Clínicos:**
 - SEOM (Dispublic, 2004)
 - NCCN (V.1, 2007).
 - I Guía de Cáncer Hereditario de Galicia * (Luzán, ISBN 978-84-7989-671-3)

(* Principales aportaciones:

- se ha definido la categoría de alto riesgo para CMH de modo más restrictivo, basada en los Criterios Kaiser permanente :
 - 1 solo caso: < 30 años
 - si dos casos, ambos < 50 años o FPG
 - si 3 casos independientemente de la edad se exige que sean FPG
 - No tiene en cuenta a los varones para contabilizar parentesco
- se define una categoría CMR (moderado riesgo) en la que solo está indicado realizar estudio de la mutación fundadora gallega *c.330 A>G (p.R71G) de BRCA1*.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Recopilación de las familias con sospecha de síndrome hereditario de predisposición al cáncer de mama, remitidas a la Unidad de Consejo Genético del Complejo Hospitalario de Pontevedra desde Enero 2001 a Diciembre 2010 (n= 262)
- Cumplimiento de los 3 clúster de Criterios para cada una de las familias
- Análisis de indicación y resultados de secuenciación de genes *BRCA1/2*. En muy alto riesgo, también MLPA
- Análisis de indicación de controles de alto riesgo/ moderado riesgo/ riesgo poblacional

RESULTADOS: DISTRIBUCIÓN DE RIESGO POR CLUSTER DE CRITERIOS

	SEOM	NCCN	SOG
Riesgo Poblacional	49	70	43
Moderado Riesgo	18	NA	72
Alto Riesgo	188	185	140
Indicación de estudio mutación fundadora gallega	No aplicable	No aplicable	72
Indicación de estudio: secuenciación completa de genes <i>BRCA</i>	206	185	140

(N= 255 familias; 7 pendiente completar información)

RESULTADOS: ESTUDIOS MOLECULARES DE *BRCA1/2* POR CLUSTER DE CRITERIOS

	SEOM		NCCN	SOG	
	ALTO RIESGO	MODERAD O RIESGO		ALTO RIESGO	MODERAD O RIESGO
INDICADOS	188	18	185	140	72
FINALIZADOS	142	9	139	104	49
INFORMATIVOS (MUTACIÓN IDENTIFICADA)	19	1	19	20	0
VSI	38	3	36	24	12
Mutación fundadora gallega	n.a.	n.a.	n.a.	n.a	0 %
TOTAL: Mutaciones/ secuenciaciones completas	20/ 151		19/ 139	20/104	
%	12.7%		13.60%	19,23%	

RESULTADOS: ESTIMACIONES DE RIESGO DE *BRCA1/2* POR CLUSTER DE CRITERIOS

	SEOM		NCCN	SOG	
	ALTO RIESGO	MODERADO RIESGO		ALTO RIESGO	MODERADO RIESGO
INDICADOS	188	18	185	140	72
FINALIZADOS	142	9	139	104	49
INFORMATIVOS (MUTACIÓN IDENTIFICADA)	19	1	19	20	0
BRCAPRO >10% (Familias)	34.5%	11%	32,7%	41%	0%
MYRIAD >10% (Familias)	47%	0%	44.2%	51%	1,9%

Las estimaciones de los modelos matemáticos son más elevadas para la Categoría de alto riesgo de la SOG
 La probabilidad de encontrar mutación *BRCA* en las familias excluidas de “Alto riesgo-SEOM” es muy baja o nula (lo cual confirmaría que NO se trata de familias de alto-riesgo)

RESULTADOS

- En nuestra muestra, la categorización de Alto Riesgo según el clúster de criterios utilizados ha sido la siguiente:

	TODAS	ESTUDIOS FINALIZADOS
SEOM	188 (100%)	142 (100%)
NCCN	185 (98,40%)	139 (97,8%)
SOG 2010	140 (74,47%)	104 (73,2%)

- Aceptando como adecuada esta clasificación, los controles clínicos de seguimiento recomendados diferentes del poblacional se distribuirían de la siguiente forma (familias con estudio finalizado):

	ALTO RIESGO	MODERADO RIESGO
SEOM	142 (94%)	9 (6%)
SOG 2010	104 (70%)	49 (30%)

CONCLUSIONES

- En nuestra población, los criterios utilizados para la categorización influyen en la probabilidad de encontrar una mutación deletérea en genes *BRCA1/2*
- En esta muestra, el porcentaje de detección mediante secuenciación completa (y, en su caso, MLPA) de los genes *BRCA1/2* es el siguiente:
 - Criterios SEOM: 12.7%
 - Criterios NCCN: 13.6%
 - Criterios SOG-2011: 19,23%
- Utilizando la categorización SOG-2011.
 - evitaríamos realizar el 31% de secuenciaciones sin perder eficacia en la detección de mutaciones.
 - un 26,7% de las familias SEOM-Alto Riesgo se reclasifican como SOG medio o bajo riesgo