

RECYT

Year 26 / N° 40 Supplement N° 1 / 2024 / 16–17

## Oncogenetics: Interdisciplinary Approach of a Clinical Case Oncogenética: Abordaje Interdisciplinario de un Caso Clínico

Rossana E. Espíndola<sup>1,\*</sup>; María B. Brizuela Sánchez<sup>1</sup>; Nicolás Mazal Cemborain<sup>1</sup>

1- Instituto de Genética Humana de Misiones. Parque de la Salud de Misiones. Misiones, Argentina.

\* E-mail: rosesp@live.com.ar

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

### Abstract

The role played by genes in the development of cancer is an area that is advancing very fast, even more so with the advent of omics sciences. On the other hand, the comprehensive approach to the patient requires an interdisciplinary cooperation involving medical, biomedical and psychosocial specialties. Mainly, the impact assessment of the genetic test results on the patient and their family. Furthermore, it is important for decision-making about prevention, early diagnosis and availability of treatment. As well as on aspects related to their social, familiar and emotional life. The initiation and progression of cancer is a complex biological system that involves genomic, epigenomic, proteomic alterations and the relationship between tumor cells and their tissue microenvironment. Most cancers are sporadic, but about 5-10% are classified as hereditary cancer because they are caused by germline mutations in genes related to the carcinogenic process.

However, a mutation is not identified in specific predisposing genes in about 15-20% of women diagnosed with breast cancer, despite of a known family history of the disease. We report a case of a 36-year-old woman, derived by the oncologist, with a unilateral invasive breast carcinoma associated with fibrocystic mastopathy. Immunohistochemistry reported: estrogen receptor: positive; progesterone receptor: positive; human epidermal growth factor type 2 HER2/neu (c-erbB-2): negative and the cell proliferation marker Ki67: positive. Personal and family history of the patient was evaluated and requested a hereditary cancer panel covering 199 genes. Two heterozygous frameshift pathogenic variants were identified in two tumor suppressor genes. These variants change the reading frame producing a premature stop codon that results in a non-functional or truncated protein. The involved genes were: the breast cancer gene BRCA2 located on chromosome 13q13.1 which encodes a protein that acts in DNA repairing; and the checkpoint kinase 2 gene CHEK2 located on chromosome 22q12.1 which encodes a protein that control the cell cycle driving apoptosis. The variants in heterozygosis in BRCA2 have been associated with an increased risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome. This syndrome is inherited in an autosomal dominant pattern. It is characterized by a high risk of breast and ovarian cancers within the same family group. Based on the genetic findings, the psychological impact on the patient and the assessment of her family context the patient and her sisters were referred to the mental health area. The psychotherapeutic approach was: reduce psychological distress, improve the sense of personal control, handle stressful events and appraise their psychological status for posterior genetic counseling.

Keywords: Breast Cancer, BRCA2, CHEK2, Interdisciplinary, Mental Health.

### Resumen

El papel que desempeñan los genes en el desarrollo del cáncer es un área que continúa avanzando vertiginosamente, más aún con el advenimiento de las ciencias ómicas. Por otro lado, el abordaje integral del paciente obliga al trabajo interdisciplinario entre las especialidades médicas, biomédicas y psicosociales. Especialmente teniendo en cuenta el impacto de los resultados de los estudios genéticos en el paciente y sus familiares para la toma de decisiones respecto a la prevención, diagnóstico temprano, elección de tratamiento o sobre aspectos relacionados a su vida social, familiar y emocional. La iniciación y progresión del cáncer es un sistema biológico complejo que involucra modificaciones genómicas, epigenómicas, proteómicas y la relación entre las células tumorales y su microambiente tisular. La mayoría de los cánceres son esporádicos, solo un 5-10% se clasifican como cáncer hereditario debido a

que presentan mutaciones germinales en genes relacionados al proceso carcinogénico. Sin embargo, en alrededor del 15-20% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, con una historia familiar significativa, no se identifica mutación en algún gen conocido por causar una predisposición hereditaria. Presentamos el caso de una mujer de 36 años con diagnóstico de carcinoma de mama invasor unilateral asociado a mastopatía fibroquística que fuera derivada desde el servicio de oncología. La inmunohistoquímica informó: receptor de estrógeno: positivo; receptor de progesterona: positivo; receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 HER2/neu (c-erbB-2): negativo y marcador de proliferación celular Ki67: positivo. En consulta genética se evaluaron los antecedentes personales y familiares de la paciente y se definió solicitar un panel de cáncer hereditario extendido que incluyen 199 genes. Se informó el hallazgo de dos variantes patogénicas frameshift en heterocigosis en dos genes supresores de tumores. Estas variantes alteran el marco de lectura produciendo un corrimiento y la aparición de un codón de stop prematuro que genera un producto proteico truncado no funcional o ausente. Los genes afectados fueron el gen de cáncer de mama BRCA2 que se encuentra en el cromosoma 13q13.1 y codifica una proteína que participa en la reparación del ADN y el gen de la quinasa del punto de control 2 CHEK2 que se encuentra en el cromosoma 22q12.1 y codifica una proteína de control del ciclo celular y la apoptosis. Las variantes en heterocigosis en BRCA2 como la detectada en el presente caso se han asociado con susceptibilidad de desarrollar el síndrome de cáncer de mama ovario hereditario. Este síndrome presenta herencia autosómica dominante cuya característica principal incluye la alta incidencia de cáncer de mama ovario dentro de una misma familia. En función a los hallazgos genéticos, al impacto que los mismos generaron en la paciente y a la evaluación de su contexto familiar, se realizó la derivación al área de salud mental tanto de la paciente como sus hermanas. Se estableció como objetivo psicoterapéutico: reducir el malestar psicológico, aumentar el sentido de control personal, asesorar en la adaptación a los eventos estresantes y evaluar sus condiciones psíquicas para posterior asesoramiento genético.

Palabras clave: Cáncer de Mama, BRCA2, CHEK2, Interdisciplinario, Salud Mental.