

## Genética y consejo genético en el cáncer de mama

M.A. López Aríztegui

Unidad de Genética. Hospital de Cruces

### Introducción

El conocimiento del genoma humano ha contribuido en los últimos años al descubrimiento de genes ligados a determinadas enfermedades, entre las que se encuentra el cáncer.

Mutaciones genéticas han sido descritas en algunas formas de cáncer de colon, ovario y en mama, entre otros.

En el cáncer de mama hereditario, Marcus 1996(1), describe una mutación en los genes BRCA1 Y BRCA2 de los cromosomas 17 y 13, respectivamente

### Bases genéticas de la enfermedad

Lynch (1990)(2) demostró la importancia de la herencia y la predisposición genética en el cáncer de mama.

Las definiciones que sugiere Lynch (1991)(3) para la clasificación del cáncer de mama son las siguientes:

**Cáncer de mama esporádico:** paciente con cáncer de mama, sin antecedentes familiares de esta afección en dos generaciones, incluyendo hermanos, descendientes, padres, tíos y tías, y las dos parejas de abuelos.

**Cáncer de mama familiar:** paciente con cáncer de mama y un antecedente familiar, que incluye uno o más familiares de primer o segundo grado con esta enfermedad, que no se ajustan a la definición de cáncer de mama hereditario.

**Cáncer de mama hereditario:** paciente con cáncer de mama y antecedentes familiares de la enfermedad y en ocasiones cánceres relacionados (p. ej, ovario, colon), con frecuencia y distribución altas en la genealogía, compatible con un factor de susceptibilidad de cáncer autosómico dominante, de gran penetrancia.

Otros factores que apoyan la clasificación del cáncer de mama hereditario incluyen,

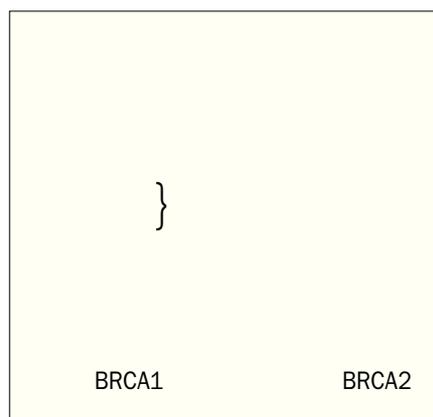
inicio a una edad temprana y cáncer bilateral de la mama y otros cánceres primarios múltiples.

Lynch demostró la frecuencia de las variantes de cáncer de mama en 328 pacientes, de los cuales el 68% fue esporádico, el 23 % familiar y el 9% hereditario. BRCA1 y BRCA2 son genes normales que están presentes en todas las personas. Las mutaciones de estos genes alteran su funcionamiento normal.

En 1990 Hall y cols (4), mapearon el BRCA1 en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21), gen que confería susceptibilidad para padecer cáncer de mama

El gen BRCA1 fue investigado de manera intensiva por varios grupos internacionales, hasta que por fin fue identificado y clonado por genetistas de Utah y Carolina del Norte, en 1994.

Otro gen de susceptibilidad mayor de cáncer de mama, BRCA2, fue mapeado en la región q12-13 del cromosoma 13. En 1995, se identificó y clonó por Wooster (5) el BRCA2.



BRCA2 se relaciona con la mayor parte de las familias con cáncer de mama hereditario en varones.

Todos los genes susceptibles de cáncer de mama descubiertos hasta ahora son autosómicos. No los hay en los cromosomas sexuales X ó Y.

Las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 manifiestan un efecto dominante en las familias afectadas, siendo el riesgo del 50% para los descendientes de un portador de la mutación, padre ó madre.

El número de casos de cáncer de mama en una familia generalmente se correlaciona con el descubrimiento de una mutación en los miembros afectos de la familia. Las mutaciones del BRCA1 son microinserciones típicas y mutaciones puntuales, mientras que las mutaciones del BRCA2 son microdelecciones.

El BRCA2 funciona como un gen supresor tumoral, sin embargo su función exacta aun no ha sido caracterizada. La similitud de las proteínas del BRCA1 y BRCA2, sugiere que estas proteínas funcionan por un camino genético común. Con los primeros estudios moleculares del cáncer de mama se pensó que el 88% de las familias en las que se asociaba cáncer de mama y ovario eran portadoras de la mutación BRCA1; estudios recientes estiman el porcentaje de portadores en un 50%.

En las familias con sólo cáncer de mama, mas de la mitad pueden ser atribuidos a otros factores distintos de la mutación del BRCA1 ó BRCA2.

Lynch (2) considera que el cáncer de mama hereditario es una entidad heterogénea específica de sitio, en la cual pueden existir otras manifestaciones tumorales de carácter familiar. Así estas variantes incluyen: el síndrome Li-Fraumeni, que es una asociación muy rara que incluye tumores cerebrales, sarcomas de partes blandas y cáncer de mama en familias.

El cáncer de colon hereditario no polipoiideo también llamado síndrome de Lynch, predispone a las familias afectadas, a padecer cáncer de colon y a las mujeres a cáncer de ovario. Ambos cánceres de mama y ovario, King 1993 (6), son vistos de forma más común en estas familias que en población no afectada.

El síndrome de Cowden es una enfermedad poco frecuente, con manifestaciones de piel características y un incremento en la incidencia de cáncer de mama y de tiroides.

Correspondencia:  
M.A. López Aríztegui  
Unidad de Genética. Hospital de Cruces  
48903 BARAKALDO (Bizkaia)

Se han descrito mutaciones hereditarias en dos genes P53 y PTEN asociados con los síndromes familiares anteriormente descritos (Li- Fraumeni y Cowden respectivamente).

Los marcadores genéticos actuales no tienen la sensibilidad ni especificidad para identificar a las personas que vayan a desarrollar un cáncer de mama hereditario, aun siendo portadores de dichas anomalías.

*¿Cuáles son las preguntas que se plantea la mujer que solicita un Consejo Genético?*

1. ¿Cuál es el riesgo personal de desarrollar un carcinoma de mama?
2. ¿Cuál es el riesgo de sus hijos?
3. ¿Qué puede hacer para prevenir su aparición?
4. ¿Podrían desarrollar otros cánceres?
5. ¿Debe la familia realizarse algún análisis genético?

**Historia clínica / árbol genealógico**

*Determinación del riesgo de desarrollar cáncer de mama*

Entre las consideraciones a realizar en la historia clínica de los pacientes con riesgo real de padecer cáncer de mama hereditario, se encuentran entre otras las siguientes cuestiones:

*Cáncer de mama hereditario.*

*Historia clínica familiar / aumento riesgo*

- Varias generaciones por parte de padre y madre tanto en afectos como en sanos.
- Edad de presentación del cáncer.
- Antecedentes de exposición a agentes que pueden participar en la génesis tumoral: radiaciones ionizantes, hormonas.
- Determinación de factores raciales o enfermedades comunes en la familia.

LESIONES PRECANCEROSAS / HISTORIA FAMILIAR DE CANCER DE MAMA/ RIESGO DE DESARROLLAR CARCINOMA INVASIVO/ POBLACION NORMAL	
FACTOR	INDICE DE RIESGO
Hiperplasia lobular o ductal atípica	x 11
Carcinoma lobular in situ	x 7-8

En el consejo genético, llegado el momento de establecer el riesgo, hay un apartado de extraordinaria importancia que es la verificación de los informes médicos que avalan la patología cancerosa referida por la familia.

Los síndromes familiares de cáncer de mama originados por mutaciones en el BRCA deben obligar al patólogo a revisar la posible existencia en la pieza de lesiones precancerosas, como la hiperplasia ductal o lobular y el lobular in situ, dado que podría condicionar su existencia un incremento del riesgo para el desarrollo de carcinoma invasivo.

**FACTORES DE RIESGO Y CANCER DE MAMA HEREDITARIO**  
**FACTORES DE RIESGO Y CANCER DE MAMA, McPherson (2000)(7)**

FACTOR	INDICE DEL RIESGO*	ALTO RIESGO
Edad	>10	Ancianos
Localización Geográfica	5	Países desarrollados
Edad menarquia	3	Menarquia antes 11 años
Edad menopausia	2	Menopausia después 54 años
Edad primer embarazo	3	Primer hijo alrededor 40 años
Historia familiar	> o igual 2	Cáncer de mama, en primer grado, en relativamente joven
Enfermedad benigna previa	4-5	Hiperplasia atípica
Cáncer en la otra mama	>4	
Grupo social	2	Grupos I y II
Dieta	1.5	Alto consumo de grasa insaturada
Peso corporal		
– Premenopausia	0.7	Índice masa corporal > 35
– Postmenopausia	2	Índice masa corporal > 35
Consumo Alcohol	1.3	Consumo excesivo
Exposición radiaciones ionizantes	3	Exposición anormal en mujer después de 10 años de edad
Anticonceptivos orales	1.24	Uso actual
Terapia hormonal sustitutiva	1.35	Utilización más de 10 años
Dietilestilbestrol	2	Utilización en embarazo

\* Índice del Riesgo: el dato numérico representa las veces en las que está aumentado el riesgo

**Criterios para identificar una familia con riesgo aumentado de padecer cáncer de mama familiar**

1. Riesgo moderado

- *Un familiar de primer grado*  
 Cáncer de mama bilateral o cáncer de mama y ovario.  
 Cáncer de mama diagnosticado por debajo de 40 años.  
 Hombre, cáncer de mama diagnosticado a cualquier edad.
- *Dos familiares de primer o segundo grado*  
 Cáncer de mama, diagnosticado por debajo de 60 años.  
 Cáncer de ovario a cualquier edad en la misma rama familiar.
- *Tres familiares de primer o segundo grado*  
 Cáncer de mama y ovario en la misma rama familiar.  
 (Las categorías de parentesco descritas en los diferentes grupos tienen un riesgo tres veces o más que el resto de la población normal de desarrollar cáncer de mama).  
 Primer grado: Madre, hija y hermana.  
 Segundo grado: Abuela, tía, nieta y sobrina.

**SOLICITUD CONSEJO GENÉTICO POR RIESGO REAL**

	Consulta médica	
historia clínica		exploración física
	ecografía mamaria	
	mamografía	
	exclusión presencia enfermedad	
exploración ginecológica		exploración endoscópica
Ecografía ovárica		Colonoscopia
Dd/ carcinoma ovario		Dd/ carcinoma de colon y recto

**2. Alto riesgo. De obligada realización test genético**

Familias con cuatro o más parientes en tres generaciones afectados con cáncer de mama o cáncer de ovario y un pariente afecto que sobrevive.

Es bien sabido que la mujer, inicialmente, sobrestima su riesgo de desarrollo de cáncer de mama, al conocerse portadora de una mutación genética.

La actitud ante esta situación es variable, unas muestran en ocasiones una respuesta que elude cualquier adhesión a protocolos de seguimiento, mientras que otras buscan de forma desesperada el análisis genético o el tratamiento profiláctico. Es evidente que el consejo genético, Clark, 1999(8) puede ayudar aliviar o eliminar la ansiedad y confusión creadas.

**Análisis genéticos presintomáticos**

Es razonable que al iniciar un estudio analítico de posibles portadores de una mutación genética, los primeros en ser evaluados sean los pacientes que han padecido la enfermedad.

Si es encontrada la mutación en el gen BRCA1 y BRCA2, el riesgo de la familia en primer grado de ser portadores de la mutación es del 50%. Es necesario considerar con cautela el resultado negativo como portador, dado que podría ocurrir que el determinante de este cáncer de mama familiar pudiera estar condicionado a otros genes aun no descubiertos.

**Explicación de las medidas preventivas tanto médicas como quirúrgicas, que están disponibles en el momento actual, subrayando los riesgos, beneficios y limitaciones de cada uno de ellos**

La tipificación genética del cáncer de mama hereditario ha permitido realizar una

mejor selección de los pacientes para la posible realización de cirugía profiláctica. En edades precoces con criterios de alto riesgo podría estar indicada la terapéutica ablativa tipo mastectomía con reconstrucción inmediata. Morrow 1999(9), muestra su beneficio al reducirse significativamente los casos de cáncer de mama entre mujeres que se sometieron a cirugía preventiva cuando se compara con un modelo de cánceres previsibles.

La utilización profiláctica del Tamoxifeno de por vida no tiene demostrada su eficacia para portadoras de mutaciones del BRCA.

Las recomendaciones específicas para portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son las siguientes: auto-exploración mensual, examen clínico anual o semestral a partir de los 25 años, con exploración mamográfica, siendo este un criterio variable.

En resumen, al considerar los riesgos, beneficios y limitaciones de los análisis genético en el cáncer de mama, hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

**Beneficio potencial:**

- Reduce la ansiedad
- Aporta información del cáncer al entorno familiar
- Produce una influencia positiva en las relaciones familiares
- Motiva el screening y la prevención
- Identifica los casos presintomáticos en familias de riesgo cuando están informados
- Evita el análisis genético en otros miembros de la familia o la cirugía no necesaria, cuando los resultados son negativos en las familias informadas
- Da información para la planificación familiar de los hijos en la familia

**Riesgos potenciales y limitaciones de los análisis genéticos para el cáncer de mama**

- Posibilidad de discriminación laboral
- Posibilidad de discriminación por parte de las compañías aseguradoras al realizar un seguro de vida, médico, de discapacidad u otros
- Influencia negativa en las relaciones familiares
- Costo del análisis genético
- Ansiedad asociada con cambios anímicos: depresiones, miedos, sentimientos de culpabilidad.
- Posibilidad de resultados falsos positivos o negativos
- Falta el seguimiento a largo plazo del grupo con mutaciones positivas, pudiéndose crear confusión con resultados no informados y variantes no clasificadas

**Referencias Bibliográficas**

1. Marcus JN, Watson P, et al: Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697
2. Lynch H T, Fitzgibbons R J, Lynch J F: Heterogeneity and Natural History of Hereditary Breast Cancer: Surgical Implications. *Surgical Clinics of North America* 1990; 70(4): 753-774
3. Lynch HT, Marcus JN, et al: Familial breast cancer, family cancer syndromes, and predisposition to breast neoplasia, in Bland KI, Copeland EM III: *The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 13.
4. Hall JM, Lee MK, Morrow J, et al: Linkage analysis of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-1689
5. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-792
6. King MC, Rowell S, Love SM: Inherited breast and ovarian cancer: What are the risks? What are the choices?. *JAMA* 1993; 269: 175
7. McPherson K, Steel CM, Dixon JM: Breast Cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321: 624-628
8. Clark S, Iglehart JD: Genetic Counseling for Breast Cancer. *Advances in Surgery* 1999; 33: 199-212
9. Morrow M, Jordan VC, Takei H, Gradishar W, Pierce L: Current Controversies in Breast Cancer Management. The Role of Prophylactic Mastectomy in the Management of the Woman at Increased Risk for Breast Cancer. *Curr Probl Surg*. 1999; 36(3): 163-215