

GEN BRCA y Susceptibilidad heredada al Cáncer de Mama

Autores: Dra. Ma. Mercedes Poveda Ayora Médico Internista – Centro de Diagnóstico Preventivo – SOLCA

Dr. Gerson Espinoza Vera Médico Internista – R 2 Posgrado de Anestesiología – SOLCA

Dra. Ruth Engracia Vivanco Médico Internista – R 2 Posgrado de Onco-Hematología – SOLCA

Dr. Jaime Sánchez Sabando Cirujano Oncólogo – Jefe de Ginecología Oncológica - SOLCA

ABSTRACTO

Una alternativa actual para el manejo de las pacientes con Cáncer de Mama ha sido el estudio del gen BRCA (BRCA 1 y BRCA 2), cuya mutación de forma hereditaria se halla presente en aproximadamente 5 a 8 % de casos. El riesgo de padecer Cáncer de Mama aumenta considerablemente en las mujeres que tienen los genes BRCA 1 y BRCA 2 mutados. Estas mutaciones genéticas influyen además en la aparición de cáncer de ovario con una asociación de aproximadamente 5% de casos, particularmente asociado al BRCA 1. El manejo clínico de estos hallazgos debe ser orientado a través de una detallada historia clínica en la que deben incluir claramente los antecedentes familiares de cáncer y su edad de aparición (de al menos 2 generaciones incluidas las paternas), el desarrollo de consejos genéticos y la aplicación de protocolos claramente definidos, en conjunto con adecuadas opciones de tratamiento así como la estricta vigilancia de los miembros familiares considerados como grupo de riesgo.

Palabras Claves: Gen BRCA 1 y BRCA 2, Cáncer de Mama, Cáncer de Ovario, grupos de riesgo.

INTRODUCCIÓN

Numerosas investigaciones realizadas en los últimos años han proporcionado evidencia inequívoca de la presencia de genes responsables de la predisposición hereditaria al cáncer de mama. Las pruebas genéticas que evidencian esta susceptibilidad heredada se han desarrollado con miras a lograr la reducción de la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad.^{2,5} Además, estas pruebas ofrecen al paciente estudiado el conocimiento de presentar un mayor o igual riesgo de padecer de cáncer de mama u ovario con relación a la población general.¹³ Son importantes además las consideraciones éticas y sociales a tomarse en cuenta con las pacientes y familiares en quienes se detecta esta predisposición. La premisa de esta tecnología genética va encaminada a que, en aquellas mujeres en las que se detecta una mutación en estos genes, se logre reducir potencialmente el riesgo de cáncer a través de la

Correspondencias y Separatas:

Dr. Jaime Sánchez S. Cirujano Cancerólogo

Servicio de Ginecología Oncológica

ION -SOLCA

Av. Pedro Menéndez Gilbert (Junto a la Atarazana)

Guayaquil - Ecuador

©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer

ABSTRACT

A present alternative for the management of the patients with breast cancer has been the study of the gene BRCA (BRCA 1 and BRCA 2), whose hereditary mutation appears in approximately 5 to 8% of cases. The risk of developing breast cancer increases considerably in those women who have mutations in BRCA 1 and 2 genes. These genetic mutations influence also in the appearance of ovarian cancer with an association of approximately 5% of cases, particularly associated to BRCA 1. The clinical management of these findings must be oriented through a detailed clinical history in which the physician must clearly include the familiar backgrounds of cancer and their age of appearance (of at least 2 generations including the paternal ones), the development of genetic advice and the application of clearly defined protocols, together with suitable options of treatment as well as the strict monitoring of the family members considered risk groups.

Key Words: BRCA 1 and 2 genes, Breast Cancer, Ovarian Cancer, Risk groups.

detección oportuna y de estrategias de prevención claras.⁸ La vigilancia de estas pacientes a través del auto examen de mama, la evaluación clínica, mamografía y ultrasonido de ovarios deberá también ser estricta.

SUSCEPTIBILIDAD HEREDADA AL CÁNCER DE MAMA EVOLUCIÓN DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS

La evidencia de la predisposición familiar al cáncer de mama ha sido descrita desde 1860 a través de la descripción realizada por Broca de la asociación existente entre el cáncer de mama y la patología tumoral del tracto gastrointestinal.^{3,9,16,17} Satin y Anderson estudiaron posteriormente el riesgo elevado existente en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, logrando verificar cifras que oscilan entre un riesgo relativo de 1.5 a 14 según se trate de: Familiares de 1er. Grado, edad, estado hormonal, bilateralidad o, número de familiares afectados. El cáncer de mama y ovario, entre otros (Cáncer de mama hereditario, Síndrome de Li Fraumeni, Enfermedad de Cowden, Síndrome de Peutz Jeghers) presentan como factor común la presencia de predisposición familiar, aparición de tumores en edades tempranas y afectación multiorgánica. Dentro de este contexto, los síndromes de cáncer de mama hereditarios de inicio temprano y el síndrome de cáncer de mama y ovario son considerados los más importantes.^{1,9,10}

En 1990, King informa de la relación de esta enfermedad con la alteración de una región localizada en el brazo largo del cromosoma 17 (17q / 12-21), logrando así describir al BRCA 1, gen que una vez mutado se transmite de forma autosómica dominante. Miki (1994) consigue la clonación del BRCA 1. Estos estudios de clonación genética lograron algunos hallazgos ^{13,18}:

- Alrededor del 80% de las familias con casos múltiples de cáncer de mama y de ovario están relacionados a la mutación del gen BRCA 1.
- Los portadores del BRCA 1 mutado tienen un riesgo considerablemente elevado de padecer cáncer de mama y ovario del 54% y del 30% respectivamente antes de los 60 años de edad.
- El BRCA 1 mutado es responsable del 5% de todos los cánceres de mama.
- Riesgo global de padecer cáncer de mama del 87% en una edad media de 45 años.
- Riesgo de cáncer de mama contralateral del 37% hacia los 70 años.
- Representa el 45% de todos los tumores hereditarios de inicio temprano.
- No asociado al riesgo de cáncer de mama en el hombre, sin embargo, sus portadores pueden transmitir la predisposición a sus descendientes.

Wooster (1994) describe una región del brazo largo del cromosoma 13 (12-13) al cual se le denomina BRCA 2. ^{3,9,16,17} Estos hallazgos permiten determinar que:

- Está relacionado a familias con alta incidencia de cáncer de mama y no relacionado con el BRCA 1.
- No parece relacionado con la incidencia elevada del cáncer de ovario.
- Responsable de aproximadamente el 30% de los cánceres de mama de origen temprano de transmisión genética y no vinculados al BRCA 1.

La aplicación clínica de estas pruebas genéticas son extensamente estudiadas, restringidas actualmente en cuanto a su uso para el desarrollo de protocolos de investigación clínica y siendo vigorosamente evaluadas de comités de estudios genéticos. ^{13,18} Tabla 1.

GEN BRCA 1: SUPRESOR DE TUMORES

El gen BRCA 1 se expresa en distintos epitelios del organismo durante el desarrollo y su expresión aumenta durante el embarazo y disminuye tras el parto. Se ha observado cierta inducción de este gen a través del uso de estrógenos. La inhibición del BRCA 1 causa un aumento de la proliferación de las células del epitelio mamario

tanto normales como cancerosas. En los cánceres de mama hereditarios y en algunos esporádicos, se ha detectado una menor expresión de la proteína BRCA 1 normal. Al inocular células humanas de cáncer de mama a ratones se ha observado que el gen BRCA 1 es capaz de inhibir el desarrollo de tumores, e incluso la expresión del gen elimina en ocasiones tumores preexistentes, alargando la vida de los animales. De acuerdo a estas consideraciones la expresión del gen normal, pero no de las formas mutadas, inhibe el crecimiento de las células tumorales de mama y ovario. La delección de los diez últimos aminoácidos de BRCA 1 es suficiente para abolir su capacidad de inhibir el crecimiento tumoral. En tumores de mama de pacientes no seleccionadas por su historia familiar, la expresión de niveles bajos de BRCA 1, que va desde un 50% de los valores del epitelio normal a su total ausencia, sugiere también un papel de la proteína BRCA 1 en la inhibición del crecimiento celular. ^{7,12,20,21}

Aproximadamente la mitad de los tumores de mama y ovario de las portadoras de mutaciones presentan la pérdida de la copia normal del BRCA 1, quedando sólo la forma que contiene la mutación heredada, esto es lo que se denomina la pérdida de heterocigosidad (LOH). ^{7,18}

El cromosoma 17 contiene al menos tres genes supresores de tumores conocidos, BRCA 1, NF 1 y p 53. El análisis detallado de este cromosoma sugiere la presencia de cinco regiones distintas de pérdida de cromosomas, p 53 y BRCA 1 son dos de ellas. Al parecer, la LOH en áreas específicas del cromosoma estaría asociada con diferentes características clínicas tumorales. ^{7,14,20,21}

ENSAYOS CLÍNICOS

La justificación para el seguimiento de las mujeres con alto riesgo de presentar cáncer es el detectar la enfermedad en etapas tempranas cuando el pronóstico es mejor. Alternativamente, se ha propuesto que la paciente puede disminuir sus riesgos a través de una cirugía profiláctica (mastectomía bilateral y / u ooforectomía) o quimioprevención (tamoxifeno o potencialmente raloxifeno). ^{15,19,22} Dos estudios recientes, así como otros modelos matemáticos, indican que la mastectomía profiláctica bilateral puede reducir la incidencia de cáncer de mama en mujeres con mutaciones del gen BRCA 1 / 2 conocidas. A pesar de que este grupo ha sido pequeño, un subgrupo de análisis del Ensayo Nacional de Prevención de Cáncer de Mama (NSABP P1) sugiere que el tamoxifeno ha logrado reducir la incidencia de cáncer de mama entre las portadoras sanas del BRCA 2, pero no entre aquellas con las mutaciones del BRCA 1. Por lo tanto, esta deberá ser un área importante para el seguimiento si la información obtenida es confirmada a través de grupos de muestra más grandes. Estas acciones, consecuentemente, podrán además incluir un acercamiento hacia la prevención primaria a través del cambio de estilo de vida. ^{4,6,11,19}

Sin embargo, las intervenciones médicas ofrecidas a los individuos con predisposición heredada a cáncer de mama son aún imperfectas y de eficacia incierta. El screening mamográfico sigue siendo rutinariamente recomendado en mujeres de alto riesgo, pero en edades jóvenes, su sensibilidad es menor. Otro aspecto a considerar son los probables efectos iatrogénicos por exposición a radiaciones en mujeres con estas u otras mutaciones genéticas. Más aún, los



estudios genéticos están limitados por la naturaleza probabilística de la información. Es decir, puede indicar si alguien presenta un mayor riesgo de cáncer de mama, pero en su forma estadística, no puede predecir cuándo el cáncer se desarrollará, sus características clínicas o si la persona presentará finalmente la enfermedad. La penetrancia se define como la extensión por la cual un gen se expresa. Las mutaciones genéticas que predisponen al cáncer de mama y ovario no son completamente penetrantes, significando que no todos los individuos que presentan una mutación serán realmente afectados por la enfermedad. Son múltiples los factores, tales como: medio ambiente, estado hormonal o interacciones con otros factores genéticos, necesarios para que la enfermedad sea manifiesta.

El impacto ético y psicológico de los estudios genéticos también merecen gran interés. Aún, no existen reportes iniciales que ofrezcan evidencia a largo plazo de los efectos psicológicos observados. Sin embargo, los datos obtenidos sugieren que los portadores del gen BRCA 1 presentan mayores niveles de ansiedad y estrés posterior al conocimiento de su estado de riesgo. Debido a esta afectación psicológica independiente de cada individuo, los protocolos de estudio deberán incluir un adecuado consejo genético antes y después de realizadas las pruebas.^{12,13,16}

CONCLUSIONES

Los avances científicos en cuanto a genética molecular han constituido el pilar de los estudios genéticos para la detección del cáncer de mama y ovario hereditarios. Estos estudios genéticos permiten que las personas estudiadas conozcan el riesgo en que pueden presentar la enfermedad. Siendo que estos hallazgos aportan con importante información a los pacientes estudiados y a sus familiares, también se ven implicados serios aspectos sociales y éticos. Son cuestionados por lo tanto, aspectos concernientes a la privacidad, confidencialidad y responsabilidad en cuanto a la información obtenida por cada individuo y con relación a sus familiares. Los estudios genéticos deberán además evaluar la potencial discriminación o estigmas sociales que se puedan originar por las características genéticas observadas en cada individuo.

RECOMENDACIONES

De acuerdo a los estudios realizados se han podido fijar importantes guías para el manejo clínico de pacientes y familiares con alta sospecha de predisposición heredada para el cáncer de mama.^{2,5}

- Los estudios genéticos del BRCA 1 y 2 son actualmente una realidad, pudiendo identificar y / o confirmar la presencia de una mutación que podría desencadenar una predisposición de cáncer de mama familiar.
- La consejería genética así como la concisa información de los aspectos a estudiar son necesarios para que el paciente comprenda la naturaleza, beneficios, riesgos y limitaciones de los estudios genéticos.
- La práctica estándar de estas pruebas exige la realización de las mismas bajo un contexto de una consejería como protocolo. El especialista que proporcione la consejería deberá estar en capacidad de proveer información actualizada con respecto a los temas siguientes:
 - La efectividad establecida de las estrategias encaminadas al manejo del riesgo que pueda presentarse a través de los estudios genéticos.
 - El significado de un resultado en el que no se identifica mutación existente.
 - La confidencialidad como protección que puede asegurar al paciente y a su familia del uso inapropiado de la información o de discriminación.
 - Los riesgos de discriminación que pueden presentarse tras la obtención de resultados para los pacientes y para los demás miembros de su familia.

COMPARACIÓN DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA POR EDAD ENTRE PORTADORES DE MUTACIONES DE BRCA Y NO PORTADORES

Probabilidad de presentar Cáncer de Mama dentro de 10 años (%)

Edad	BRCA1 Mutación	BRCA 2 Mutación	Población General	Riesgo relativo para Portadores (%)
20 años	3.6	0.6	0.04	15 – 90
30 años	14	12	0.42	29 – 33
40 años	31	16	1.25	13 – 25
50 años	15	20	1.95	7 – 10
60 años	7	36	2.65	3 – 14

* Información adaptada de Ford y col⁷ y Bryant y Brasher.²



El estudio genético de la susceptibilidad para presentar cáncer de mama a través de las mutaciones del gen BRCA 1 y 2 podrá, a través de su uso adecuado, reducir potencialmente los riesgos asociados al cáncer por medio de una detección oportuna y de adecuadas estrategias de prevención.

Bibliografía

1. Anderson DE, Badzioch MD. Bilaterality in familial breast cancer patients. *Cancer* 56: 2092-2098, 1985.
2. Bryant HE, Brasher PMA. Risks and probabilities of breast cancer: Short term versus lifetime probabilities. *Cancer Medical Association Journal* 150: 211-216, 1994.
3. Claus EB, Risch N. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer: Implications for risk predictions. *Cancer* 73 (3): 643-651, 1994.
4. Eisen A, Weber BL. Prophylactic mastectomy – the price of fear. *New England Journal of Medicine* 340 (2): 137-138, 1999.
5. Evans D, Laloo F, Shenton A, et al. Uptake of screening and prevention in women at very high risk of breast cancer. *Lancet* 358: 889-890, 2001.
6. Fischer B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *Journal of the National Cancer Institute* 90 (18): 1371-1388, 1998.
7. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA 1 and 2 genes in breast cancer families. *American Journal of Human Genetics* 62: 676-689, 1998.
8. Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 284: 319-324, 2000.
9. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250 (4988): 1684-1689, 1990.
10. Harris RE, Lynch HT, Guirgis HA. Familial breast cancer: Risk to the contralateral breast. *Journal of the National Cancer Institute* 60: 955-960, 1978.
11. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with family history of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 340 (2): 77-84, 1999.
12. Hatcher MB, Fallowfield L, A'Hern R. The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: Prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *British Medical Journal* 322: 76, 2001.
13. Hoskins KF, Stopfer JE, et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer: a guide for clinicians. *Journal of the American Medical Association* 273 (7): 577-585, 1995.
14. Lerman C, Hughes C, Croyle RT, et al. Prophylactic surgery decisions and surveillance practices one year following BRCA 1 - 2 testing. *Prevention Medicine* 31: 75-80, 2000.
15. McGuire WL, Hilsenbeck S, Clark GM. Optimal mastectomy timing. *Journal of the National Cancer Institute* 84 (5): 346-348, 1992.
16. Offit K, Brown K. Quantitating familial cancer risk: A resource for clinical oncologists. *Journal of Clinical Oncology* 12: 1724-1736, 1994.
17. Offit K, Gilewski T, et al. Germline BCRA 1 185del AG mutations in Jewish women with breast cancer. *Lancet* 347 (9016): 1643-1645, 1996.
18. Robson M, Gilewski T, Haas B, et al. BRCA-associated breast cancer in young women. *Journal of Clinical Oncology* 16: 1642-1649, 1998.
19. Scheuer L, Kauff N, Robson M, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology* 20: 1260-1268, 2002.
20. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, et al. Survival and tumour characteristics of breast cancer patients with germline mutations of BRCA 1. *Lancet* 351: 316-321, 1998.
21. Wooster N, Neuhausen SL, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA 2, to chromosome 13q12-13. *Science* 265 (5181): 2088-2090, 1994.
22. Zion SM, Sleza JM, Schaid DJ. Surgical morbidities following bilateral prophylactic mastectomy. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 19, 2000.



**Protégase durante la
 exposición al sol**



Sociedad de Lucha Contra el Cáncer
 Guayaquil - Ecuador

