



CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO: IDENTIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Orlando Díez Gibert

Servicio de Genética

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Entre un 5 y un 10% de los cánceres de mama tienen un componente claramente hereditario. La identificación de los genes *BRCA1* y *BRCA2* ha permitido su estudio en numerosas familias, susceptibles de ser portadoras de alteraciones en dichos genes. Sin embargo, los resultados obtenidos en numerosas series, algunas de ellas españolas, muestran que causan menos de la mitad de los síndromes hereditarios de cáncer de mama u ovario existentes.

Por esta razón, una de las preguntas principales al abordar el estudio de este síndrome es la siguiente: ¿cuáles son las mujeres o familias que tienen la mayor probabilidad de ser portadoras de una alteración patológica en dichos genes? La selección correcta es esencial, puesto que dichas familias son las que podrán beneficiarse de la información derivada del estudio molecular, especialmente si se identifica una mutación, y se logra además un empleo mucho más eficiente de los recursos empleados en el análisis molecular, muy considerables al tratarse de genes de gran envergadura y heterogeneidad alélica.

Existen diversos algoritmos y programas que permiten el cálculo teórico a priori del riesgo de una mujer de padecer cáncer de mama o bien de la probabilidad de que sea portadora de una mutación, teniendo en cuenta su historia personal y familiar, según el caso. Sin embargo, ninguno de ellos puede aplicarse, por ahora, de forma automática y definitiva. Todos presentan aportaciones y limitaciones y deben ser validados por nuevas series de mujeres y familias, teniendo en cuenta las cifras de incidencia y características de estos tipos de cáncer en nuestro propio país.

En la práctica, la selección de los individuos en los que está indicado el análisis molecular suele basarse en numerosos indicadores: número de casos en la familia, tipo de cáncer, edad al diagnóstico, pertenencia étnica u origen geográfico, etc. En el futuro deba quizás añadirse información procedente del análisis anatómico-patológico de los tumores (presencia o ausencia de receptores hormonales, grado y tipo histológico, etc), o bien algunos marcadores de tipo molecular, como la presencia de determinados polimorfismos o alelos de microsatélites, que aparecen con mayor frecuencia en portadores de mutación en alguno de estos genes. Para ello, deben ampliarse los estudios destinados a verificar y calibrar su utilidad como indicadores de la presencia de una mutación.

La correlación existente entre algunos de estos factores mencionados y la frecuencia con la que aparece una mutación, no solamente es útil para establecer criterios de selección, sino además, subgrupos con distinta probabilidad de ser portadores de alguna alteración. Según los estudios realizados en más de 400 familias españolas con cáncer hereditario de mama u ovario la frecuencia de mutaciones en estas familias es inferior al 30%, aunque la separación por grados de historia familiar ofrece cifras distintas. En familias con 3 o más casos de cáncer de mama es inferior al 20% y aumenta hasta el 25% en aquellas que presentan 5 o más mujeres afectadas. Sin embargo, en las familias con presencia de cáncer de mama y de ovario en 3 mujeres el porcentaje es de un 46% y aún mayor al aumentar el número de casos. En las familias con presencia de cáncer de mama masculino se identifica alguna mutación en casi un 60% de las ocasiones. Se puede observar también cierta asociación entre el cáncer de ovario y mutaciones en *BRCA1* y de forma clara entre el cáncer de mama masculino y mutaciones en *BRCA2*.

Aunque las técnicas empleadas en los distintos centros de estudio difieren en capacidad de detección, los resultados globales concuerdan con los de estudios en otros países, exceptuando los de etnias y poblaciones muy específicas. Sin embargo, el espectro de mutaciones encontrado en población española parece tener parcialmente características propias, puesto que cerca de la mitad de las mutaciones identificadas no se han descrito por ahora en otras poblaciones.

Un dato importante es la identificación de unas pocas mutaciones recurrentes en cada gen que constituyen aproximadamente la mitad de las mutaciones encontradas, además de la definición más o menos acusada de zonas de la secuencia de ambos genes con una mayor frecuencia de alteraciones. Estos datos son relevantes para establecer algoritmos más eficientes de análisis molecular. No obstante, debe tenerse en cuenta que cada una de las mutaciones recurrentes identificadas parece tener un único origen, como lo demuestran los estudios de haplotipos, y que su frecuencia depende en parte de la procedencia geográfica de la familia.

Existen otros problemas derivados del análisis molecular, como la imposibilidad de una estimación individualizada del riesgo, debido a variaciones en la penetrancia y la expresividad, puestas de manifiesto en numerosas familias portadoras, aunque diversos estudios parecen indicar una cierta relación entre la localización de la mutación y el tipo de cáncer desarrollado. Otra dificultad la constituye la identificación de variantes de efecto biológico desconocido en numerosas ocasiones, lo que impide efectuar un diagnóstico concluyente. En estos casos, el análisis molecular debe proseguir mediante estudios poblacionales, tumorales, filogenéticos, etc, para poder establecer en mayor o menor medida la asociación de dicho cambio a la patología.

Finalmente, la gran frecuencia de familias afectadas que no presentan mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* indica la existencia de la participación de otros genes. Aunque no debe excluirse la existencia de grandes duplicaciones o deleciones, muy poco estudiada en familias españolas, la causa de muchas de estas agregaciones familiares de casos de cáncer de mama es probablemente poligénica, debida a los pequeños o moderados incrementos de riesgo causados por numerosos genes, a los que debe sumarse la acción de factores externos. En definitiva, existen aún abundantes aspectos poco conocidos en el área de la identificación tanto predictiva como diagnóstica del cáncer de mama hereditario. Sin embargo, los datos y conocimientos reunidos hasta la fecha en numerosos estudios han permitido trasladar en muy pocos años el análisis molecular de los genes *BRCA1* y *BRCA2* a la práctica clínica habitual, para beneficio de las pacientes y familias afectadas.