



SCREENING Y MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Jesús García-Foncillas López

Laboratorio de Biotecnología y Farmacogenómica
Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona

Se piensa que sólo un 5-10% de los casos de cáncer de mama pueden deberse a un patrón hereditario de una mutación autosómica dominante altamente penetrante en uno de los genes implicados en susceptibilidad tales como BRCA1 o BRCA2. Aquellas mujeres que puedan encuadrarse en un síndrome de cáncer de mama hereditario deben ser dirigidas a una unidad de valoración de riesgo y consejo genético. Estas unidades deberían incluir de manera ideal un equipo multidisciplinar de especialistas compuesto por consejeros genéticos, médicos y cirujanos específicamente entrenados y dirigidos hacia el manejo clínico de la susceptibilidad genética a cáncer.

El cáncer de mama continúa siendo el diagnóstico de cáncer más común en las mujeres occidentales y la segunda causa de muerte por esta enfermedad. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama incluyen edad, historia familiar, factores hormonales exógenos y endógenos, variables ambientales tales como el consumo enólico. El riesgo a lo largo de la vida se estima en uno de cada nueve mujeres, o lo que es lo mismo, un 12,5%. La edad sigue constituyendo el factor de riesgo más importante. Así por ejemplo, el riesgo de desarrollar cáncer de mama a los 50 años es 1/400 y diez veces mayor que a los 30 años, donde la tasa se cifra en 1/4.200.

A través de un mejor entendimiento de los factores genéticos y ambientales que predisponen al desarrollo de cáncer de mama, se podría poner en marcha programas de screening más eficaces y actitudes terapéuticas y preventivas más eficientes. La mayor parte de los casos de cáncer de mama son esporádicos, presentándose en mujeres sin historia familiar previa. Aproximadamente entre un 15-20% del cáncer de mama se asocia con alguna historia familiar. En general, un incremento de dos a tres veces en el desarrollo de cáncer de mama se ha asociado con el diagnóstico de cáncer de mama en la madre o hermanas. Así pues, el riesgo de una mujer de sufrir cáncer de mama está fuertemente relacionado con el número y tipo de parientes afectos, además de la edad en la que éstos fueron diagnosticados. Esta agregación familiar constituye el resultado de múltiples influencias genéticas, genes de susceptibilidad a cáncer con baja penetrancia y factores de riesgo ambientales compartidos. De forma estricta, sólo un 5-10% del cáncer de mama puede ser debido a un patrón de herencia autosómica dominante de alta penetrancia localizado en uno de los genes mayores de susceptibilidad tales como BRCA1 y BRCA2.

Elizabeth Claus, en la Universidad de Yale, utilizó el estudio de hormonas esteroideas y cáncer (CASH) para predecir la presencia de una alteración genética de carácter autosómico dominante que conducía a un incremento en la susceptibilidad a cáncer de mama, incluyendo su presentación precoz. BRCA1 y BRCA2 fueron identificados a través de análisis de ligamiento y posteriormente caracterizados por secuenciación genómica. Las mutaciones en línea germinal en uno de los genes BRCA incrementa la probabilidad de desarrollar cáncer durante el período de vida del individuo.

BRCA1 puede ser responsable entre un 20-40% de los síndromes de cáncer de mama familiar. Se trata de un gen supresor tumoral cuyo fenotipo se hereda de forma autosómica dominante a través de línea paterna o materna. Se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 y codifica para una proteína de 1.863 aminoácidos. Las mutaciones en BRCA1 pueden acontecer en cualquier zona de la región codificante y en la región pro-

motora que conduce a un truncaje de la proteína codificada y a la inactivación de funciones críticas. Alrededor de quinientas mutaciones diferentes se han identificado a lo largo de los 22 exones codificantes. La mayoría de las mutaciones son únicas y limitadas a una familia concreta.

Debido al efecto fundador, algunas mutaciones presentan una frecuencia determinada en algunas poblaciones. Este es el caso de la mutación 185delAG y la 5382insC, encontradas en el 1,05 y 0,11% de la población judía askenazi respectivamente; así como la mutación C4456T, característica de las familias francesas canadienses. El riesgo de sufrir cáncer de mama a lo largo de la vida asociado a mutaciones en línea germinal varía entre el 50 y 85%. La presencia de segundas neoplasias de mama acontece entre un 40 y 60% de las mujeres; y el riesgo del segundo primario es mayor entre un 0,7-1% por año que en la población general.

La probabilidad de padecer cáncer de ovario en mujeres que portan estas mutaciones se sitúa entre un 16 y un 44%. Igualmente, pueden presentar un incremento en el riesgo de cáncer de próstata y de colon.

El gen BRCA2 constituye otro gen supresor tumoral localizado en el brazo largo del cromosoma 13 y que codifica para una proteína altamente cargada de 3.418 aminoácidos. Las mutaciones en este gen son responsables del 10 al 30% aproximadamente del cáncer de mama familiar. El alelo mutado se hereda de forma similar a través de línea paterna o materna y se expresa de forma autosómica dominante. Igual que ocurre en el BRCA1, algunas mutaciones fundadoras se han identificado dentro del BRCA2, incluyendo la 6174delT, presente en el 1,36% de los judíos askenazi o bien la mutación 8765delAG propia de la población francesa canadiense; lo mismo sucede con la mutación 999del5 en la población islandesa.

Estudios realizados en la población islandesa han mostrado que esta mutación se encuentra en un 7,7% de mujeres no seleccionadas con cáncer de mama y con una tasa estimada de un 0,6% en la población general. El riesgo de sufrir cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones de línea germinal se iguala a aquellas con mutación BRCA1 aunque, la presencia de cáncer de mama es menos común. El riesgo de padecer cáncer de ovario en mujeres que presentan mutación de línea germinal en BRCA2 se estima entre un 10 y un 20% y el riesgo de cáncer de mama en varón se incrementa. Igualmente se ha descrito una mayor probabilidad de cáncer de próstata, laringe, páncreas en relación con mutaciones del BRCA2, aunque la magnitud de este efecto no se conoce.

Mientras que el BRCA1 y el BRCA2 contribuyen a un 30-70% de la susceptibilidad a cáncer de mama hereditario, se han identificado también otros genes que contribuyen con alteraciones en línea germinal a este cuadro de susceptibilidad genética, como es el caso del gen supresor p53. La mutación en línea germinal del gen p53 constituye lo que se denomina el síndrome de Li-Fraumeni, cuyo fenotipo presenta sarcoma de tejidos blandos y osteosarcomas, leucemia, gliomas, carcinoma suprarrenal y cáncer de mama, el cual constituye la neoplasia más frecuente en adultos.

El síndrome de Li-Fraumeni se asocia con un 50% de riesgo de cáncer a los 35 años y con un 70-90% de desarrollo de cáncer para hombres y mujeres respectivamente. Las mutaciones en línea germinal en el gen PTEN se asocian con la enfermedad de Cowden, caracterizada por múltiples hamartomas, incluyendo papilomas, triquilemomas, enfermedad tiroidea, fibromas uterinos, macrocefalia, retraso mental y cáncer de mama. También se han descrito tumores benignos y malignos en tejido mamario que están en relación con el síndrome de Muir-Torre, un síndrome relacionado con el cáncer de colon no polipósico. Por otra parte, el síndrome de Peutz-Jegher, asociado con mutaciones en línea germinal del gen STK11 y caracterizado por la presencia de pólipos gastrointestinales benignos y pigmentación anómala, se asocia también con un incremento de cáncer de mama, incluyendo la presencia precoz de enfermedad bilateral.

Entre un 30-70% de la susceptibilidad hereditaria a cáncer de mama se debe a genes todavía no caracterizados. Se ha descrito un tercer locus en el cromosoma 8p12-p22 mediante análisis de ligamiento con pérdida de heterocigosidad que podría contener un tercer gen de susceptibilidad a cáncer de mama en torno al marcador D8S505.

Se han utilizado diversos modelos para estimar el riesgo individual de desarrollar cáncer de mama. El modelo de Gail calcula el riesgo de cáncer de mama usando factores de riesgo tales como la edad, variables hormonales y número de biopsias de mama previas. Este modelo no incorpora la historia familiar de cáncer de ovario, edad al diagnóstico del cáncer de mama o diagnóstico de cáncer de mama en parientes paternos y, por tanto, podría subestimar significativamente el riesgo de BRCA1 y BRCA2 y sobrestimar el riesgo de pacientes no afectados. El modelo de Gail fue utilizado para asignar riesgo y determinar así la elegibilidad en el ensayo de quimio-prevención del NSABP-P1, el cual informó de un 50% en el riesgo de cáncer de mama en una población de alto riesgo con una mediana de seguimiento de 48 meses. Esta cohorte se ha re-evaluado actualmente con objeto de conocer el estado de los genes BRCA1 y BRCA2 y el efecto del tamoxifeno.

El modelo de Claus estima el riesgo de cáncer de mama basado únicamente en la historia familiar e incluye la edad de presentación del diagnóstico de cáncer y los parientes paternos con cáncer de mama, pero excluye otras neoplasias como el cáncer de ovario. Al igual que el modelo de Gail, el modelo de Claus puede ser más útil para estimar predisposición en familias de riesgo moderado y puede subestimar significativamente el riesgo para portadores de mutaciones en línea germinal y sobrestimarlo para parientes no afectados.

Distintos modelos basados en aproximaciones estadísticas han desarrollado de forma específica la estimación del estatus de portador de mutación de BRCA1 o BRCA2 basado en variables personales y familiares. Estos modelos han sido desarrollados para ayudar en la determinación de la probabilidad individual de ser portador de una mutación en línea germinal. De acuerdo con la Sociedad Americana de Oncología Clínica, el test genético se realizaría siempre que la probabilidad de ser portador fuera de al menos un 10%. Las mujeres que deciden someterse a un test genético requieren una consulta pre y post-test para asegurar un adecuado consentimiento informado, un correcto asesoramiento en función de los resultados y un claro objetivo de bienestar a largo plazo en términos psicológicos.

Es importante recordar que, si el test genético es deseado y apropiado, es preferible llevarlo a cabo a partir del caso probando, es decir a partir de un individuo del núcleo familiar afecto por la enfermedad. El test de un individuo no afecto sólo se puede interpretar en el contexto de un resultado positivo para la presencia de una mutación germinal.

Existen pocas recomendaciones basadas en evidencias en torno a la vigilancia óptima en individuos portadores de mutación en BRCA1 o BRCA2. Una iniciativa promovida por el consorcio de estudios genéticos en cáncer y organizada por el Instituto de Investigación del Genoma Humano de Estados Unidos publicó un conjunto de recomendaciones para el seguimiento y cuidado de pacientes portadores de mutación de BRCA1 y BRCA2 y para aquellos con una sustancial probabilidad de serlo. Estas recomendaciones incluían el auto-examen de mama mensual que permite establecer una costumbre regular y una familiarización con las características de normalidad del tejido mamario. Esta medida debe acompañarse de una instrucción adecuada del autoexamen que debe comenzarse ya en edades precoces, en torno a los 18-21 años. Igualmente debe realizarse un examen clínico anual o semianual, preferiblemente por un cirujano mamario o clínico con recomendada experiencia; es aconsejable iniciarlo entre los 25 y 35 años. La mamografía anual a iniciar entre los 25 y 35 años fue recomendada por parte del consorcio arriba indicado.

Hoy en día sabemos que la mamografía en mujeres más jóvenes es menos sensible que en mujeres de mayor edad y podría conducir a procedimientos diagnósticos innecesarios. No hay datos disponibles sobre el riesgo de la radiación de las mamografías precoces en las portadoras de mutación en BRCA1 o BRCA2. Por otra parte, diversos datos recogen la reducción del riesgo asociado con tamoxifeno en portadoras de BRCA1 y BRCA2, que deben analizarse en el entorno del estudio del NSABP-P1 cuando esta cohorte esté completa.

La mastectomía bilateral profiláctica constituye otra opción que disminuye el riesgo de cáncer de mama en mujeres con una fuerte historia familiar. La mastectomía simple o total es más eficaz que la subcutánea, la cual preserva la areola y una pequeña cantidad de tejido ductal. Un estudio con una serie retrospectiva de

639 mujeres con historia familiar de cáncer de mama que fueron sometidas a mastectomía bilateral profiláctica mostraron una reducción de riesgo en la incidencia del cáncer de mama de alrededor de 90%. En este sentido, las mujeres que eligen mastectomía bilateral profiláctica deben continuar con vigilancia después de la cirugía. Los factores de riesgo no genéticos modificables deben también tenerse en cuenta, como es el descenso del consumo de alcohol y posiblemente del nivel de grasa.

La modificación en el estilo de vida puede mostrar un efecto beneficioso que no se ha asociado claramente con una reducción de riesgo en cáncer de mama, incluida la dieta rica en fibra y el ejercicio.

De manera sucinta, se podrían resumir las guías para el seguimiento de cáncer de mama hereditario en: autoexamen de mama mensual; examen clínico de mama y regional ganglionar cada seis meses realizado por un profesional especialmente formado en este campo; mamografía anual empezando entre cinco y diez años antes del diagnóstico más precoz de cáncer de mama en la familia pero no por debajo de los 25 años. En el caso de cáncer de ovario, las guías estarían dirigidas al examen pélvico cada seis meses; valoración a nivel sérico del CA125 cada seis meses; y ecografía transvaginal anual.

La toma de anticonceptivos orales puede reducir el riesgo de cáncer de ovario. El papel de la terapia hormonal sustitutiva en este grupo de mujeres no está claro ya que algunos meta-análisis han mostrado un leve incremento en el riesgo de cáncer de mama. No hay información específica acerca de las portadoras de mutación en BRCA1 y/o BRCA2 en relación con este tratamiento sustitutivo. Se sabe que la mayoría de los cánceres de mama diagnosticados en portadoras tienden a ser receptores estrogénicos negativos. Cualquier recomendación necesita ser individualizada, particularmente si la paciente ha sido sometido a mastectomía profiláctica u ooforectomía preventiva.