

Artículo de revisión

Centro Municipal de Genética de Holguín

Asesoramiento genético sobre el cáncer de mama**Genetic Assessment on Breast Cancer**

*Olga Antonia Álvarez Estrabao*¹, Tania Cruz Mariño ², Mirelis Concepción Osorio ³, Maidolis Cardet Escalona⁴, María Teresa Díaz Armas⁵

- 1 Máster y Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral. Auxiliar. Centro Municipal de Genética. Holguín
- 2 Doctor en Ciencias. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Auxiliar. Centro Municipal de Genética. Holguín
- 3 Máster y Especialista Primer en Medicina General Integral. Instructora. Policlínica Manuel Díaz Legrá. Holguín
- 4 Máster y Especialista Primer en Medicina General Integral. Instructora. Policlínica Alcides Pino Bermúdez. Holguín
- 5 Máster y Especialista Primer en Medicina General Integral. Instructora. Policlínica Julio Grave de Peralta. Holguín

RESUMEN

El cáncer de mama es una neoplasia maligna, de acuerdo con su etiología, la genética lo clasifica en esporádico o hereditario. La forma hereditaria es causada por una mutación en la línea germinal en genes supresores de tumores y la más frecuente se localiza en los genes BRAC1 y BRAC2. Los individuos portadores de estos genes presentan un incremento del riesgo de desarrollar cáncer. La historia familiar es esencial para su identificación, además existen los criterios cualitativos

de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y los diferentes modelos matemáticos que resultan útiles en el cálculo del riesgo de padecer cáncer de mama o de portar la mutación. En los individuos con probabilidad de presentar una mutación hay que valorar la realización del test genético. Además, existe la prevención convencional que por su alto riesgo es muy importante y debe comenzar a los 25 años. El asesoramiento genético es de gran importancia para la prevención y el manejo integral de esta enfermedad.

Palabras clave: cáncer de mama, riesgo genético, asesoramiento genético, genes BRAC1 y BRAC2

ABSTRACT

The breast cancer is a malignant neoplasm and according to its etiology it is classified in sporadic or hereditary. The cause of the hereditary cancer is a mutation of germline in the tumoral suppressors gene and the most frequent one is located in BRAC1 and BRAC2 gene, which are the most frequently found. The carriers of these genes show an increase of the risk in developing cancer. The family history is the essential tool for their identification; also exist the qualitative criterion of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the different mathematical models which are very useful in the cancer risk estimates calculation. In the individuals with the probability of carrier a mutation its necessary value for the genetic test. The conventional prevention is very important in these cases should begin at 25 years of age. The genetic counselling is considered very necessary in preventing and management of this disease.

Key words: breast cancer, genetic risk, genetic assessment

INTRODUCCION

El cáncer de mama ocupa el primer lugar entre todos los tipos de cáncer diagnosticados en mujeres, a nivel mundial, más de 1,1 millones de casos son detectados anualmente, con tendencia al aumento en muchos países ¹.

De acuerdo con su etiología, la genética lo clasifica en esporádico o hereditario. En la forma esporádica se reconoce la presencia de factores de riesgo no genéticos o ambientales, mientras que en alrededor del 5 al 10% de los casos, el papel de la herencia está claramente determinado, causados por una mutación en la línea germinal en genes supresores de tumores, los cuales presentan una herencia de tipo autosómico dominante. En algunas familias se encuentran los síndromes de predisposición al cáncer familiar que incluye diferentes tipos de neoplasias malignas y benignas ¹⁻⁴.

Los estudios demuestran que cuando existe un pariente en primer grado afectado, la posibilidad de que una mujer desarrolle el cáncer de mama aumenta a tres veces el riesgo que existe para la población general ^{3,4}.

Teniendo en cuenta lo anteriormente planteado las personas con riesgo de susceptibilidad heredada al cáncer de mama pueden ser sometidas a la exploración de características asociadas a la herencia de este, lo que brinda mejores posibilidades para el asesoramiento genético y la prevención de la enfermedad.

Esta revisión tuvo como objetivo la descripción actualizada de los conocimientos sobre el asesoramiento genético en el cáncer de mama de base hereditaria, aspecto en el cual se trabaja en el Centro Municipal de Genética de Holguín, como parte del Programa para el Desarrollo de la Genética Médica en Cuba, específicamente en el acápite de las enfermedades comunes.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de información en la base de datos PubMed, se revisaron los artículos sobre el tema y se tuvo en cuenta que más del 50% tuviera menos de cinco años de publicados. Se emplearon los descriptores *breast cancer* y *genes*. Se

realizó un análisis crítico de los artículos recuperados con vistas a seleccionar los de mayor rigor e importancia en el tema.

ASESORAMIENTO GENÉTICO EN EL CÁNCER DE MAMA

La neoplasia maligna de mama incide de manera importante en la morbilidad y mortalidad femenina, con tendencia al aumento, por tanto representa un desafío para la medicina moderna, y un enorme problema para la familia, la sociedad y la economía de un país. Por esto se considera que mucho puede hacerse a través de la educación de los profesionales de la salud y la población en general en este tema. El cáncer de mama se encuentra incluido en el grupo de las denominadas enfermedades comunes y es considerado de herencia multifactorial. Esta resulta de una compleja interacción de los efectos de múltiples genes, con factores e influencias ambientales, la cual se considera aun pobremente comprendida ^{3,4}.

En el estudio de las enfermedades con patrón de herencia multifactorial es importante revisar el término de susceptibilidad genética, la cual está dada por la base genética heredada (predisposición genética) y el constante poner a prueba el genoma frente a las condiciones ambientales desfavorables, que desencadenan la aparición de la enfermedad, lo que explica porque no todo portador de una mutación desarrolla la enfermedad ^{3,4}.

De acuerdo con su etiología, la genética clasifica el cáncer de mama en esporádico o hereditario. En la forma esporádica se reconocen factores de riesgo no genéticos como: la edad por encima de los 40 años, antecedentes de enfermedades mamarias (displasias y nódulos mamarios de etiología benigna), uso de anticonceptivos orales desde edades tempranas y por tiempo prolongado, menarquía precoz, menopausia tardía, nuliparidad o primer parto tardío (después de los 35 años), tipo corporal obeso, tratamiento sustitutivo posmenopáusico con estrógenos, no lactancia materna. Conjuntamente con el cáncer de ovario y endometrio se considera muy ligado al equilibrio de los niveles de estrógenos en el organismo humano ^{1-3,5}.

Además de los factores descritos anteriormente, la historia familiar de cáncer de mama y otros tumores está asociada con el incremento del riesgo para desarrollar esta enfermedad, y este factor es reconocido como un indicador para la identificación de alto riesgo en individuos predispuestos genéticamente ^{1,2}.

Se estima que del 5 al 10% de los tumores malignos de mama son hereditarios, causados por una mutación en la línea germinal en genes supresores de tumores, los cuales presentan una herencia de tipo autosómico dominante ³. Las mutaciones más frecuentes se encuentran localizadas en los genes BRAC1 y BRAC2 y están relacionadas con un incremento del riesgo de padecer cáncer de mama-ovario ⁷⁻⁹.

Otros genes que confieren predisposición son el TP53 (asociado con el síndrome Li-Fraumeni), PTEN (asociado con el síndrome de Cowden) y el CHEK2 (asociado con el síndrome de cáncer de mama-colon ^{3,6}.

Para los individuos portadores de estos genes existe el riesgo de desarrollar cáncer a edades tempranas y pueden desarrollar tumores bilaterales y multifocales ^{3, 4}.

De modo general los miembros de familias afectadas pueden presentar diferentes síndromes con cáncer de mama como componente común, en algunas de estas condiciones no se encuentra identificado el gen causal, y dentro de los descritos están ^{3, 4}:

- Síndrome cáncer de mama.
- Síndrome cáncer de mama- ovario.
- Síndrome cáncer de mama- intestino.
- Síndrome Li- Fraumeni: incluye la asociación de tumores de mama, sarcomas de partes blandas, tumores cerebrales, leucemia y carcinomas suprarrenales.
- Síndrome de Cowden: también llamado síndrome de múltiples hamartomas que incluye tumores de mama, lesiones mucocutáneas, tumores benignos de tiroides, pólipos de colon y leiomiomas uterinos.
- Síndrome de Lynch II: incluye la asociación de tumores de mama, colorrectales, endometrio, tracto urinario, ovario, estómago, intestino delgado y hepatobiliar.
- Síndrome Muir-Torre: variante del síndromes Lynch II con tumores sebáceos y de laringe.

Lo anterior demuestra la importancia de la historia familiar dentro de la evaluación integral del paciente, particularmente en el manejo del riesgo genético y en el protocolo para el manejo del riesgo en general, especialmente al escoger la estrategia adecuada para reducir la mortalidad por cáncer.

El asesor genético desempeña un rol fundamental en lograr la correcta percepción del riesgo por parte de los pacientes, y en facilitar la toma de decisiones referentes a las indicaciones médicas (hormonoterapia después de la menopausia, mamografía

periódica de 40-49 años, tratamiento con tamoxifeno en los pacientes de bajo riesgo de padecer cáncer, mastectomía profiláctica), junto a los beneficios psicológicos que este brinda ^{3, 7-11}.

Para la identificación de pacientes en riesgo genético, la historia familiar es la herramienta esencial ^{1,11-17}.

El primer elemento consiste en que el asesor genético realice el árbol genealógico del paciente, con el objetivo de clasificar las familias según el grado de riesgo, en bajo, moderado o alto riesgo:

1. Familias de bajo riesgo: estas familias tienen historia familiar de cáncer negativa o que no contribuye a la integración de un síndrome de cáncer hereditario. Aunque pueden existir varios casos de cáncer en la familia, generalmente ocurren a edades esperadas y no se relacionan entre sí y puede haber factores ambientales que contribuyan a su desarrollo, así que se incluyen en la población general.
2. Familias de riesgo moderado: estas familias tienen algunos hallazgos sugestivos de un síndrome de cáncer hereditario. Puede que en estas familias la aparición de casos no sea debida a un gen de predisposición heredado de forma dominante.
3. Familias de alto riesgo: estas familias muestran fuerte evidencia de una enfermedad hereditaria. El patrón de cáncer en la familia es consistente con herencia autosómica dominante. En este grupo se encuentran aquellas familias con múltiples casos de cáncer de mama (al menos tres) en parientes de primer y segundo grado, apareciendo los casos a edades tempranas, presentando tumores bilaterales y multifocales ¹⁶.

Para identificar los pacientes con alto riesgo de padecer cáncer de mama hereditario se deben utilizar en primer lugar los criterios cualitativos de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) ¹⁸, los cuales son:

- Mujer con antecedentes familiares de cáncer de mama-ovario diagnosticada antes de los 30 años.
- Mujer con antecedentes de cáncer de mama - ovario en al menos dos familiares diagnosticados antes de los 50 años.
- Mujer con antecedentes de cáncer de mama - ovario en al menos tres pacientes en la familia, independientemente de la edad del diagnóstico.
- Mujer con antecedentes familiares de cáncer de mama bilateral.

- Mujer con antecedentes familiares de cáncer con más de un tumor primario en el mismo paciente.
- Mujer con antecedentes familiares de cáncer de mama en un hombre.
- Mujer familiar en primer grado de alguien con una mutación conocida en BRCA1 o BRCA2.
- Mujer judía Ashkenazi con cáncer de mama diagnosticada antes de los 40 años o con cáncer de ovario diagnosticada a cualquier edad.

Numerosos investigadores han aplicado estos criterios en sus estudios, ello demuestra su validez a la hora de evaluar un paciente de alto riesgo^{1,19-25}.

Además, del uso del estudio familiar y los criterios de la ASCO, existen diferentes modelos matemáticos, que resultan útiles en el cálculo del riesgo de padecer cáncer de mama o de portar la mutación, ya que el poder expresar este valor en términos objetivos y cuantitativos facilita la educación de las pacientes, al tiempo que permite diseñar racionalmente una estrategia para el manejo del riesgo y la selección de pacientes para estudios clínicos de prevención^{16,26-29}.

Se destacan entre los modelos matemáticos: el modelo de Gail y el modelo de Claus. Aunque ambos modelos son muy utilizados en los estudios sobre el tema presentan limitaciones.

El modelo de Gail: calcula la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama y tiene en cuenta variables como la edad, edad de menarquía y del primer embarazo de término, historia de familiares de primer grado con cáncer de mama, antecedentes de biopsias mamarias previas y la raza. Se plantean como limitaciones que no considera la edad del diagnóstico de los familiares con cáncer de mama, ni tampoco a los familiares de segundo grado con cáncer de mama (no especifica si los cánceres de mama fueron bilaterales o no), ni tampoco se refiere a antecedentes de cáncer de ovario en la familia. Para pacientes que presentan estas condiciones el riesgo puede ser también elevado por lo que debieran ser consideradas como candidatas para ser remitidas al asesor genético. Otra limitación del modelo de Gail es que sobrestima el riesgo de mujeres que no están en un programa de pesquiasaje en aproximadamente un 30%. Esto último podría ser un problema debido a que las mujeres podrían vivir con una ansiedad innecesaria o incluso podrían ser sometidas a profilaxis innecesaria²⁶⁻²⁸.

El modelo de Claus: a diferencia del modelo de Gail, éste incluye antecedentes familiares tanto de primer como de segundo grado, y la edad de diagnóstico en ellos.

El modelo calcula la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama en un período de tiempo determinado o a una edad determinada. Es un buen complemento del modelo de Gail en las mujeres con antecedentes familiares, sobretodo de segundo grado. Tanto el modelo de Gail modificado (por Costantino) como el modelo de Claus, no deben ser utilizados en pacientes con antecedentes personales de cáncer de mama o en portadoras conocidas de mutaciones genéticas ^{26,27,29}.

Además, se han creado otros programas para la evaluación de las pacientes de alto riesgo, que complementan los anteriores. Uno de ellos es el creado por Parmigiani y colaboradores llamado el BRCAprogram o BRCA-PRO®, el cual fue diseñado para determinar la probabilidad que una mujer puede tener de ser portadora de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Es razonable referir al asesor genético, por presentar alto riesgo genético, a pacientes que obtengan una probabilidad mayor al 5% de mutaciones para BRCA1/2, debido a que estas pacientes tienen 50 veces más riesgo de ser portadoras que el 0,1% de la población general. Cuando la probabilidad de mutación BRCA1 y BRCA2 es mayor al 10%, hay que considerar la realización del test genético, si existe esa posibilidad ^{26, 28,29}.

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) ¹⁸ recomienda que el diagnóstico molecular se debe realizar cuando:

- El individuo tiene historia personal o familiar sugestiva de una condición genética de susceptibilidad a cáncer.
- La prueba molecular pueda ser adecuadamente interpretada.
- El resultado de la prueba pueda ayudar en el diagnóstico o influenciar el manejo médico o quirúrgico de la paciente o sus familiares en riesgo de cáncer hereditario.

Estos criterios son compartidos por numerosos autores, que recomiendan el análisis adecuado en cada caso antes de realizar diagnóstico molecular ²¹⁻²⁵.

Primero se identificará la mutación en una persona que haya desarrollado el cáncer (caso índice) y, si es positivo el estudio, los hermanos e hijos tienen un 50% de probabilidades de ser portadores de la mutación y por tanto resultan susceptibles de ser estudiados ^{16, 18-20}.

Además de la realización del estudio genético cuando sea posible, existe la prevención convencional que se realizará con mayor énfasis en estos casos por su alto riesgo para desarrollar un cáncer de mama en sus formas más tempranas y severas ^{18,30}. Esta debe comenzar a la edad de 25 años y comprende:

- El examen clínico de mama por el especialista cada 6 meses.
- El examen clínico ginecológico cada 6 meses.
- El examen por ultrasonido tanto de mama como ginecológico cada 6 meses.
- El examen anual por mamografía.

Los asesores genéticos de las áreas de salud pertenecientes al Centro de Genética Municipal de Holguín brindan asesoramiento genético a individuos con riesgo de padecer cáncer de mama de base hereditaria, pesquisados a través de la confección del árbol genealógico al paciente y los criterios de la ASCO, que permiten clasificar la familias y los individuos de alto riesgo y dispensarizarlos, en estos casos se realiza prevención convencional y asesoramiento genético.

CONCLUSIONES

El asesoramiento genético es muy importante en el cáncer de mama, en el cual hay que tener en cuenta su complejidad. Constituye un proceso mediante el cual se comunica a una persona su riesgo de cáncer, la probabilidad de transmisión del riesgo a la descendencia, y la posibilidad de emprender medidas de diagnóstico precoz y profilaxis, para ayudarles a tomar decisiones personales e informadas.

La atención de las pacientes con cáncer de mama debe ser multidisciplinaria, con participación de todos los especialistas que intervienen en el proceso, donde debe estar integrado como elemento indispensable el asesor genético.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Ashton Prolla P. Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care. BMC Cancer. 2009; 9:283.
- 2 Eberl MD, Suga A, Farrel C. Patients with a family history of cancer: identification and management. J Am Board Fam Medicine. 2005;18:211-7.
- 3 Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Corp BR. Emery and Rimoin's. Principles and Practice of Medical Genetics. 4th Ed. New York: Churchill Livingstone; 2002.

- 4 De Vita VT, Hellman S, Rosemberg SA. Principles and practice of Oncology. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkons; 2001.
- 5 Huiyan M, Katherine DH, Jane SH. Pregnancy related factors and the risk of breast carcinoma *in situ* and invasive breast cancer among postmenopausal women in the California Teachers Study cohort. Breast Cancer Res. 2010; 12(3):35.
- 6 Allain DC. Genetic counseling and testing for common hereditary breast cancer syndromes: a paper from the 2007 William Beaumont hospital symposium on molecular pathology. J Mol Diagn. 2008; 10(5):383-95.
- 7 Stojadinovic A, Summers Th, Eberhardt J. Consensus recommendations for advancing breast cancer: Risk identification and screening in ethnically diverse younger women. J Canc. 2011; 2:210-27.
- 8 Holloway SM, Bernhard B, Campbell H. Family Inequality of use of cancer genetics services by members of breast, ovarian and colorectal cancer families in South East Scotland. Cancer. 2008; 7(3):259-64.
- 9 Guirguis-Blake J. Am Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. Fam Physician. 2008; 77(4):449-50.
- 10 Da Costa EC, Vargas FR, Moreira AS. Founder effect of the BRCA1 5382 insC mutation in Brazilian patients with hereditary breast ovary cancer syndrome. Cancer Genet Cytogenet. 2008; 184: 62-6.
- 11 Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndrome. J Clin Oncol. 2005; 23:275-292.
- 12 Kathleen E. Malone Colin B, Begg Robert W. Population based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. J Clin Oncol. 2010; 28(14): 2404-2410.
- 13 Murff HJ, Byrne D, Syngal S. Cancer risk assessment: Quality and impact of the family history interview. Am J Prev Medicine. 2004; 27:239-45.
- 14 Roth FL, Camey SA, Caleffi M. Consistency of self-reported first-degree family history of cancer: a population-based study. Familial Cancer. 2009; 8(3):195–202.
- 15 Ramsey SD, Yoon P, Moonesinghe M. Population-based study of the prevalence of family history of cancer: Implications for cancer screening and prevention. Genet Med. 2006; 8:571–575.
- 16 Pastor E, Soto MA. Cáncer de mama/ovario hereditario. Rev CNEM. 2009; (1).

- 17 Holloway S, Porteous M, Cetnarskyj R. Long-term attendance at follow-up of women assessed as being at increased risk of developing breast cancer in south-east Scotland. *Community Genet.* 2007; 10(4):252-60.
- 18 ASCO .Subcommittee on Genetic Testing for cancer susceptibility. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol.* 2006; 14:1730-6.
- 19 Milne RL, Osorio A, Cajal TR .The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(9); 2861-9.
- 20 Holloway SM, Bernhard B, Campbell H. Uptake of testing for BRCA1/2 mutations in South East Scotland. *Eur J Hum Genet.* 2008 Aug; 16(8):906-12.
- 21 Hwang SM, Lee ES, Shin SH. Genetic counseling can influence the course of a suspected familial cancer syndrome patient: from a case of Li-Fraumeni like syndrome with a germline mutation in the TP53 gene. *Korean J Lab Med.* 2008 Dec; 28(6):493-7.
- 22 Meiser B, Tucker K, Friedlander M. Genetic counseling and testing for inherited gene mutations in newly diagnosed patients with breast cancer: a review of the existing literature and a proposed research agenda. *Breast Cancer Res.* 2008; 10(6):216.
- 23 Caruso A, Vigna C, Maggi G. The withdrawal from oncogenetic counseling and testing for hereditary and familial breast and ovarian cancer. A descriptive study of an Italian sample. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008; 24; 27:75.
- 24 Finlay E, Stopfer JE, Burlingame E. Factors determining dissemination of results and uptake of genetic testing in families with known BRCA1/2 mutations. *Genet Test.* 2008; 12(1):81-91.
- 25 Ockhuysen-Vermeij CF, Henneman L, Van Asperen CJ. Design of the BRISC study: a multicentre controlled clinical trial to optimize the communication of breast cancer risks in genetic counselling. *BMC Cancer.* 2008; 8:283.
- 26 Fernando Gómez D. Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2006; 17(4):149-63.
- 27 Euhus DM, Litch M, Huth J. Limitations of the Gail model in the specialized breast cancer risk. *Assessment clinic. The breast journal* 2002; 8(1); 23-7.
- 28 Euhus DM. Understanding mathematical models for breast cancer risk assessment and counseling. *The breast journal* 2001; 7(4); 224-32.

- 29 Antoniou AC, Pharoah PPD, Smith P. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. Br J Cancer. 2004; 91: 1580-90.
- 30 Maass N. Introduction of a German genetic counseling program for hereditary breast and ovarian cancer. Jpn J Clin Oncol. 1999; 29(4):234-6.

Correspondencia

MsC. Olga Antonia Álvarez Estrabao. Correo electrónico: olga64@cristal.hlg.sld.cu