

El cáncer de mama: expectativas por definir su control

Miguel Ángel Guerrero-Ramos,* Felipe Fariñas-Serratos,† María Maldonado-Vega§

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad en la cual participan diversos genes, proteínas, enzimas y moléculas de señalamiento en la replicación de células. Esta revisión describe algunos de los aspectos del cáncer de mama con énfasis en el carcinoma ductal *in situ*, ya que es el de mayor frecuencia en la población del mundo y en México; este cáncer incrementa el riesgo de cáncer contralateral invasivo, así como el número de mastectomías de cuatro a cinco veces. Otro predictor es la mutación positiva del gen *BRCA* en el desarrollo del cáncer de mama y la relación de primer grado para cáncer de ovario ($p < 0.0278$) y mastectomía ($p < 0.0001$). La mastectomía profiláctica contralateral es una estrategia clínica en el control del cáncer de mama, asociada con tratamientos hormonales, quimioterapia y radioterapia. Aunque el cáncer de mama puede presentarse en edades tempranas y en la última etapa de la vida, el rango de edad con mayor incidencia corresponde entre los 40 y 60 años de edad.

Palabras clave: Cáncer de mama, receptores de estrógeno, gen *BRCA*, cáncer ductal.

ABSTRACT

*Cancer is a disease in which genes, proteins, enzymes and signaling molecules are involved in cell replication. This review discusses some aspects of breast cancer, with emphasis on ductal carcinoma *in situ* as it is the highest in frequency in the population of the world and in Mexico. This cancer increases the risk of contralateral invasive cancer and mastectomies four to five times. Another positive predictor is *BRCA* mutation in the development of breast cancer and first-degree relation to ovarian cancer ($p < 0.0278$) and mastectomies ($p < 0.0001$). Contralateral prophylactic mastectomy is a clinical strategy in the control of breast cancer, in association with hormone therapy, chemotherapy and radiotherapy. Although breast cancer can occur at younger ages and in the last stage of life, the age group with the highest incidence is between 40 and 60 years old.*

Key words: Breast neoplasia, estrogen receptors, *BRCA* gene, ductal cancer.

Recibido para publicación: 25 julio 2015. **Aceptado para publicación:** 28 agosto 2015.

* Médico Cirujano del Servicio de Oncología del HRAEB.

† Investigador en Ciencias Médicas Nivel "A" Adscrito a la Dirección de Planeación, Enseñanza e Investigación del HRAEB. Posgrado en Neurocirugía de la Universidad de Guadalajara.

§ Investigador en Ciencias Médicas Nivel "D" Adscrita a la Dirección de Planeación, Enseñanza e Investigación del HRAEB. Doctorado en Ciencias especialista en Toxicología del CINVESTAV-IPN

Correspondencia:

Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB)
Boulevard Milenio Núm. 150, Col. San Carlos la Roncha
C.P. 37660. León, Guanajuato,
Tel. 477-267 2000 ext. 1707 y 1708
Cel. 477 2340 890
E-mail: vega.maldonado.m@gmail.com

BASES BIOLÓGICAS

Para identificar el cáncer de mama, una de las herramientas genéticas reconocidas es analizar la condición en que se encuentran los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Estos genes producen proteínas supresoras de tumores que ayudan a reparar anomalías y daño del ADN; no obstante, cuando estos genes están dañados o mutados no se producen las proteínas y resulta con ello ADN sin reparar, lo que genera una condición en la cual las células tienen alta posibilidad de presentar alteraciones genéticas que pueden conducir al cáncer. Estudios epidemiológicos en mujeres indican que las mutaciones específicas que se heredan en los genes *BRCA1* y *BRCA2* aumentan el riesgo de presentar cáncer de mama y ovario. Ambas mutaciones representan del 20 al 25% del cáncer de mama hereditario y de 5 a 10% de todos los cánceres de mama, con un 15% de los cánceres de ovario.¹

Esta posibilidad de heredar genes dañados como el *BRCA1* y el *BRCA2* puede ocurrir tanto por la madre como por el padre, de manera que cada hijo de padres portadores de una mutación en estos genes tiene una posibilidad del 50% de heredar la mutación; el riesgo incrementa si ambos padres son portadores. Las mutaciones en el gen *BRCA1* y *BRCA2* muestran efectos aun cuando una segunda copia del gen de la persona es normal, lo que indica que existen otros genes relacionados con este defecto. A los defectos heredados en estos genes pueden sumarse anomalías propias del individuo por deficiencias en la producción de proteínas reparadoras, siendo más evidentes a mayor edad y cambios en los ciclos hormonales; así, se ha observado que conforme se envejece, más del 65% de las mujeres que han heredado una mutación dañina de estos genes podría padecer cáncer de mama u ovario entre los 60 y 70 años de edad.

Otro gen el *PALB2* (también conocido como *FANCN*) está relacionado con el *BRCA1* y *BRCA2*, ya que produce una proteína que interactúa con las proteínas de *BRCA1* y *BRCA2* para reparar daños en el ADN. De dañarse el gen *PALB2*, también tiene alta posibilidad de que al heredarse provoque cáncer de mama en un 33%, que se incrementa hasta un 58% con antecedentes familiares directos (madre, hermanas). Al igual que *BRCA*, el gen *PALB2*, además del cáncer de mama, está asociado con cáncer de ovario, páncreas y próstata. La producción de proteínas reparadoras del daño en ADN es la función primordial del gen *PALB2*, y reportan que *PALB2* adicionalmente está relacionado con el subtipo de anemia de Fanconi asociada con tumores sólidos en niños.

Otros genes vinculados con mayores riesgos de cáncer de mama y ovario incluyen trastornos heredados como el

síndrome de Cowden, síndrome de Peutz-Jeghers y síndrome de Li-Fraumeni, los cuales aumentan el riesgo de diversos tipos de cáncer.

Algunos estudios han descrito poblaciones donde además de los antecedentes genéticos, se valoran los reportes familiares de cáncer de mama, ovarios y otros, así como antecedentes de reproducción^{2,3} y hábitos. El número de partos o la nuliparidad parecen tener significancia en el incremento del riesgo para cáncer; es decir, al evaluar factores externos o ambientales, además de los antecedentes genéticos familiares de cáncer por línea directa (madre o hermanas), se ha observado que el riesgo de presentar cáncer de mama u ovario es menor en mujeres que han tenido hijos. Adicionalmente, Hirose y colaboradores (2003) reportan el efecto del ejercicio con diferentes elementos como beber alcohol, el índice de masa corporal, premenopausia y postmenopausia respecto al riesgo de cáncer de mama. Ellos encuentran que en población de mujeres japonesas, el hacer ejercicio regular dos o más veces por semana disminuye significativamente el riesgo de padecer cáncer de mama ($p < 0.004$) en mujeres que han tenido partos, pero no en mujeres nulíparas. En la literatura se encuentran inconsistencias entre estudios semejantes,⁴ pues reportan que el riesgo de cáncer disminuye significativamente en mujeres que mantienen una vida con actividad física continua, aun en aquellas con historia familiar de cáncer. De cualquier manera, los estudios poblacionales que valoran elementos que pudieran influir en la reducción del riesgo de cáncer de mama dejan evidencia del efecto protector de la actividad física con ejercicio como un elemento manejable que sí es posible llevar a cabo y mantener una vida saludable. Resumiendo, el riesgo para cáncer de mama se reduce cuando se tiene actividad física dos o más veces por semana, siendo notable para mujeres que han tenido hijos, sin historia familiar de cáncer, no bebedoras de alcohol, premenopáusicas y postmenopáusicas con ligero sobrepeso.

El cáncer de mama, ovario y tiroides son dependiente de hormonas, y los estrógenos potencian el crecimiento celular, proliferación y diferenciación celular. No obstante, en el cáncer de mama también se reconoce que los estrógenos pueden suprimir los efectos de progresión, invasión y metástasis en estadios avanzados. Los efectos de los estrógenos son mediados por los receptores de estrógeno (ER); éstos se subdividen en ER α y ER β , miembros de receptores nucleares de la super familia que involucra factores de transcripción.

El factor de crecimiento de transformación (TGF)- β es miembro de una super familia de péptidos de señalamiento y comportamiento celular (Figura 1). Este factor TGF- β , ligado a su receptor, termina por fosforilarse, conformando así miembros de la familia Smad, de la cual

se reconocen dos receptores para Smad2 y Smad3 que son miembros activos fosforilados (R-Smad). Existe un tercer elemento, Smad4 (Co-Smad), que sirve de acompañamiento en la función de R-Smad. Tanto R-Smad y CoSmad4 sirven de supresores del cáncer. Dentro de los cambios que se observan en estos componentes, la mutación, delección y silenciamiento de estos genes se han observado en diversos tipos de cáncer en el humano. De lo anterior, la ruta TGF- β /Smad tiene importancia crucial en la supresión y formación de células cancerosas.⁵ Este grupo de investigadores reportan que ER α forman complejos con las proteínas fosforiladas Smad (pSmad2 y pSmad3) y con ubiquitin ligasa por Smad (Smurf) en el núcleo; esta inducción de Smurf mediante ubiquitinación y degradación de proteínas pSmad inhibe la señalización de TGF- β /Smad de manera hormona-dependiente, inhibición que se considera una señalización no genómica en la función del ER α . Sus estudios proveen evidencia de que la supresión de ER α en la metástasis del cáncer de mama es mediada por la inhibición de la señalización de TGF- β . Comprueban que los niveles de Smad, pSmad y TGF- β , la transcripción es disminuida por estrógenos y no por antiestrógenos, el antagonista puro de ER, el ICI182,780 (ICI), o el modulador selectivo de ER, el tamoxifen (TAM).

Resumiendo, la supresión del cáncer de mama puede ocurrir con tratamiento de estrógenos y no por ICI o

TAM. El TGF- β tiene efectos bifásicos sobre la progresión del tumor que son opuestos a los estrógenos; la señalización, por un lado, inhibe la producción de componentes de TGF- β que contribuye a la supresión del cáncer en sus primeros estadios. Por otro lado, en modelos animales y celulares TGF- β , es promotor de metástasis, de manera que la presencia y tipo de proteínas regula la señalización de estos procesos. Normalmente, el TGF- β estimula la producción de proteínas ECM e induce actividad proteolítica de las células de cáncer, estimulando la expresión de enzimas que degradan matriz celular. Sin embargo, si esta actividad pierde control, ocurre una invasión de células cancerígenas al disminuir la adhesión celular, incrementando la motilidad de las células y la actividad proteolítica (*Figura 1*) (señalización propuesta por Goto y colaboradores⁵).

TÉCNICAS ONCOQUIRÚRGICAS

Una vez que se confirman los riesgos de manifestar cáncer de mama por presencia de genes *BRCA1* y *BRCA2* positivos, así como antecedentes familiares, la mastectomía y la mastectomía profiláctica contralateral se proponen para reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres y hombres, aunque el procedimiento no garantiza completamente que el cáncer no se presentará, ya que se han

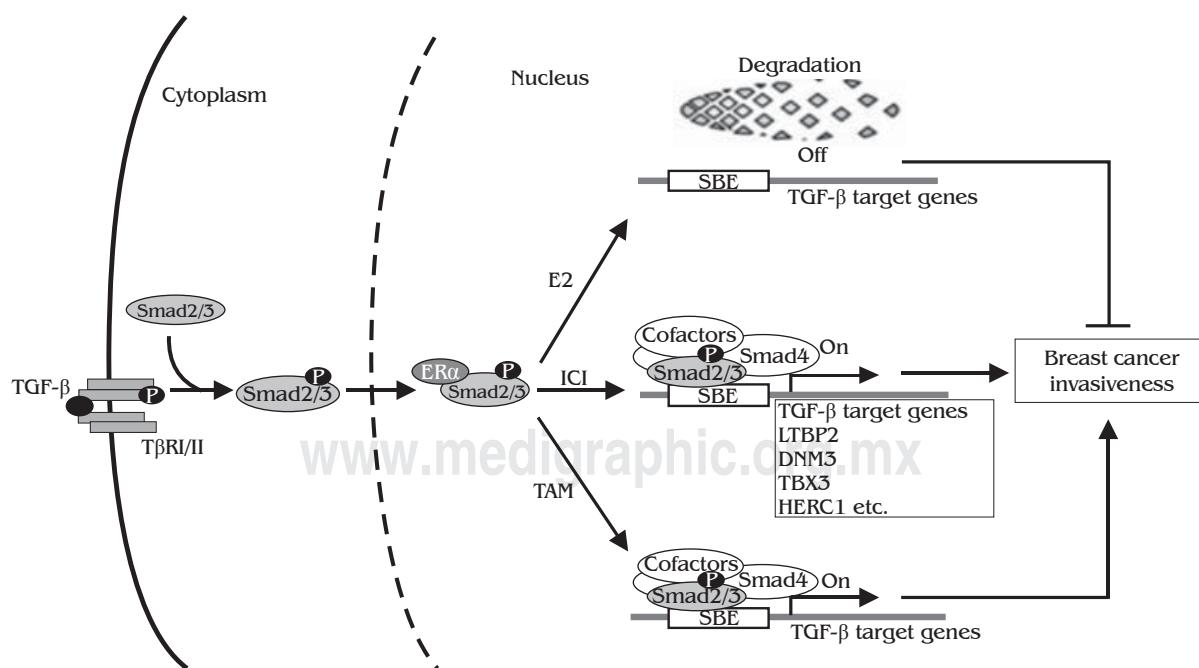


Figura 1. Modelo propuesto para la regulación de la invasión del cáncer de mama por control del factor de crecimiento de transformación (TGF- β) usando la señalización de estrógeno (E2) y antiestrógenos ICI182, 780 (ICI) y tamoxifen (TAM). ER α receptor de estrógeno α , P fosforilación. SBE elemento de enlace Smad, T β RI/II, TGF- β receptor tipo I/II. Fuente: Goto et al.⁵

reportado casos aun después de la cirugía profiláctica. Las estadísticas indican hasta un 56 y 80% de reducción del riesgo de morir por esta enfermedad.⁶

Elsayegh y su grupo¹ enfatizan que la elección de la mastectomía analizada retrospectivamente cuando se tiene *BRCA1* y *BRCA2*-triple negativo tiene que considerar los factores asociados para su elección y que influyen hasta en la efectividad del procedimiento, como la historia familiar de cáncer de ovario, el estatus marital –con la pareja como un aspecto psicosocial–, reconstrucción, la mastectomía y el uso de tamoxifen como complemento hormonal. Este último factor reduce el riesgo de cáncer en un promedio de cinco años en pacientes con cáncer ductal de mama *in situ*, mujeres con cirugía conservadora y personas jóvenes.

HISTOPATOLOGÍA

El cáncer lobulillar es menos frecuente que el cáncer ductal. El cáncer lobulillar se caracteriza por pérdida de la adhesión celular de la proteína *E-cadherina* debido a un rompimiento, mutación o hipermetilación del gen promotor *CDH1*,⁷ de manera que el crecimiento o patrón de este cáncer es difuso, sin que se genere un tejido palpable, pudiendo no detectarse en sus primeros estadios por los exámenes físicos o de imagen.

En el cáncer de mama, las mujeres con la mutación del gen *BRCA1* tienen mayor probabilidad de tener la clasificación de receptores de estrógeno, receptor de progesterona y HER2/neu como triple negativo;⁸ es decir, las células de mama no tienen receptores de estrógeno ni de progesterona y altas cantidades de HER2/neu, siendo esta condición de muy mal pronóstico en el desarrollo del cáncer de mama. La actividad e inactividad de los receptores de estrógeno, los de progesterona y cantidad del HER2/neu permiten tener una subclasiﬁcación en cinco tipos de cáncer de mama, útil para las terapias clínicas de cada caso: Luminal A (+, +, -) bajo; luminal B (+, +, -) alto; luminal HER2 (+, +, +), HER2 enriquecido (-, -, +) y triple negativo (-, -, -). Una muestra de mujeres con cáncer de mama ($n = 481$) del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB) presenta como subtipo de mayor prevalencia el luminal HER2, seguido del HER2-enriquecido, lo cual indica el mal pronóstico de esta población para el tratamiento del cáncer de mama debido a la alta replicación celular denotada por HER2 (*Cuadro I*).

El HRAEB concentra pacientes para tratamiento especializado, siendo el grupo de oncología y oncocirugía un número importante de la atención. El análisis de los datos de los pacientes oncológicos hospitalizados durante los años de actividades del HRAEB (2007-2014) muestra

una visión general para el grupo de mujeres afectadas por cáncer de mama, en porcentajes similares a la estadística nacional (18 y 20%). En este grupo, se puede observar la distribución por edades para los casos de cáncer de mama, teniendo el rango de edad entre los 40 y 60 años los picos más altos (*Figura 2*).

TRATAMIENTOS

Detener el crecimiento de las células cancerosas es el objetivo de los tratamientos terapéuticos en la clínica. Los compuestos anticancerígenos tienen el principio de actuar sobre las células o los componentes proteicos, enzimáticos y de señalización que limiten ese crecimiento, pues las células cancerígenas podrían ser sensibles.⁹ El cisplatino como compuesto anticancerígeno tiene el principio de actuar sobre las proteínas de reparación del ADN de las células cancerosas.

Los inhibidores de enzimas PARP (también llamados inhibidor de la poli [ADP-ribosa] polimerasa) en las células bloquean la reparación del daño al ADN. Estos mecanismos detienen el crecimiento de las células cancerosas que tienen la mutación de los genes *BRCA1*, *BRCA1* y *PALB2*; sin embargo, no se tiene claro cómo las células cancerosas alcanzan resistencia a los tratamientos, de manera que vuelven a replicarse en el mismo tejido o en otros.

El trabajo de Goto y colaboradores⁵ reporta el efecto antiestrógenos, como el ICI182,780 (ICI) y tamoxifen (TAM), sobre la señalización del factor de crecimiento de transformación (TGF-β), y evaluaron el crecimiento del cáncer de mama (*Figura 1*). Enfatizan⁶ que éste es altamente heterogéneo, ya que difiere en los pronósticos y la respuesta a los tratamientos entre individuos. Diversos mecanismos de señalización alterados e inhibidos que ocurren al mismo tiempo dejan en evidencia la participación de numerosas moléculas proteicas y enzimáticas involucradas en la morfogénesis y progresión de las células cancerosas.

Cuadro I. Comparación histológica del cáncer de mama clasificado en cinco subtipos en la población del HRAEB.

Subtipo de cáncer	Recuento de casos
Luminal A	55
Luminal B	85
Luminal HER2	169
HER2-enriquecido	105
Triple negativo	67

$n = 481$ casos de cáncer de mama analizados por ensayos de histopatología.

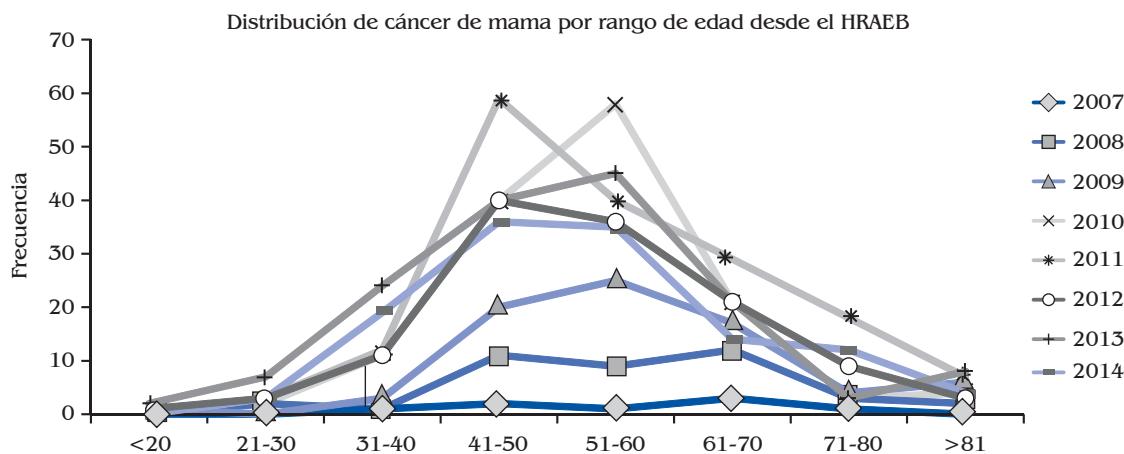


Figura 2. Distribución y frecuencia de los casos de cáncer de mama en diferentes rangos de edad en las pacientes hospitalizadas en diferentes años.

La dieta es una estrategia que se ha valorado en procesos de carcinogénesis, y las proteínas tienen un papel fundamental: se ha demostrado⁹ que las proteínas del suero de productos lácteos, así como las lectinas y la soya presentes en productos vegetales pueden alterar la iniciación del cáncer en modelos animales y celulares; se argumenta que los aminoácidos sulfurados como la cisteína, metionina, glicina contribuyen en la formación de compuestos antioxidantes como el glutatión, favoreciendo el sistema inmunológico del individuo, así como protección del ADN. Específicamente, las isoflavonas de la soya parecen tener un efecto semejante al tamoxifén sobre los receptores de estrógenos, de manera que los efectos se han observado en grupos con dieta baja en ingesta de soya y uso de tamoxifén, pero no en grupos de alta ingesta de soya y tamoxifén, pues podría presentarse un efecto de interferencia; de esta forma y con estos antecedentes, se postula un efecto protector antes de manifestar cáncer de mama. Otras proteasas podrían participar en la reducción de especies reactivas de oxígeno por estimulación de neutrófilos, inhibición del tumor y previniendo la digestión de proteínas, de manera que se limitan los aminoácidos esenciales en el crecimiento celular. Estudios epidemiológicos reportan una menor recurrencia del cáncer y mortalidad en pacientes que tuvieron moderada ingesta de proteína de soya.

CONCLUSIONES

Muchos factores pueden dañar al ADN, como los rayos UV, la radiación, los medicamentos contra el cáncer y sustancias químicas liberadas al medio ambiente.¹⁰ Se sospecha que la eliminación de sustancias químicas al

ambiente, como solventes, metales pesados, plaguicidas y herbicidas, contribuye en la mayor frecuencia de casos de cáncer. Tener una visión de los componentes genéticos participantes en el desarrollo del cáncer de mama deja entrever a esta enfermedad con antecedentes hereditarios, dependiente de hormonas y con influencia del estilo de vida. Estos componentes pueden ser limitados clínicamente con estrategias quirúrgicas, uso de tratamientos hormonales, aplicaciones de radio y quimioterapias, o la combinación de éstos. Aún no se encuentran curas definitivas, pero los tratamientos quirúrgicos, hormonales y el control de la replicación celular del tejido canceroso conllevan un control de la enfermedad por arriba de los cinco años, con casos de supervivencia (7%) de cerca de los 10 años. El Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío tiene una población oncológica y oncoquirúrgica promedio de entre 1,000 y 1,200 casos, siendo el cáncer de mama el de mayor prevalencia para las mujeres, con un 20% de los diferentes tipos de cáncer dependientes de hormonas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elsayegh N, Profato J, Barrera AM, Lin H, Kuerer HM, Ardic C et al. Predictors that influence election of contralateral prophylactic mastectomy among women with ductal carcinoma *in situ* who are BRCA-negative. *J Cancer.* 2015; 6 (7): 610-615. doi: 10.7150/jca.11710.
2. Minami Y, Ohuchi N, Taeda Y, Fukao A, Hisamichi S. Risk factors for benign breast disease according to histopathological type: comparisons with risk factors for breast cancer. *J Cancer Res.* 1998; 89: 116-123.
3. Hirose K, Hamajima N, Takezaki T, Miura S, Tajima K. Physical exercise reduces risk of breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci.* 2003; 94: 193-199.
4. Verloop J, Rookus MA, van der Kooy K, van Leeuwen FE. Physical activity and breast cancer risk in women aged 20-54 years. *J Natl Cancer Inst.* 200; 92: 128-135.

5. Goto N, Hiyoshi H, Ito I, Tsuchiya M, Nakajima Y, Yanagisawa J. Estrogen and antiestrogens alter breast cancer invasiveness by modulating the transforming growth factor- β signaling pathway. *Cancer Sci.* 2011; 102: 1501-1508.
6. Hamashima C, Ohta K, Kasahara Y, Katayama T, Nakayama T, Honjo S et al. A meta-analysis of mammographic screening with and without clinical breast examination. *Cancer Sci.* 2015; 106: 812-818.
7. Lehmann U. Lobular breast cancer –the most common special subtype or a most special common subtype? *Breast Cancer Res.* 2015; 17: 99. doi: 10.1186/s13058-015-0606-z.
8. Christgen M, Christgen H, Heil C, Krech T, Länger F, Kreipe H et al. Expression of KAI1/CD82 in distant metastases from estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Sci.* 2009; 100: 1767-1771.
9. Zarogoulidis P, Tsakiridis K, Karapantzou C, Lampaki S, Kioumis I, Pitsiou G et al. Use of proteins as biomarkers and their role in carcinogenesis. *J Cancer.* 2015; 6 (1): 9-18. doi: 10.7150/jca.10560.
10. Cuenca P, Ramírez V. Aberraciones cromosómicas en trabajadoras expuestas a plaguicidas. *Rev Biol Trop.* 2004; 52 (3): 623-628.