

# CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

## RESUMEN

El cáncer actualmente es considerado un problema de salud pública y los estudios de genética y biología molecular realizados en esta patología permiten definir al cáncer como una enfermedad genética. Desde esa perspectiva, el cáncer de mama y ovario puede ser clasificado en: a) cáncer esporádico, que corresponde a 70 u 80% de los casos; b) familiar, 15 a 30%; y, c) hereditario, en 5 a 10%. Estos grupos tienen una presentación clínica y características moleculares diferentes, lo que hace necesario plantear diferentes estrategias de prevención y manejo; entre ellas, la asesoría genética es indispensable para cualquier acción preventiva.

**Palabras clave:** cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer familiar, cáncer hereditario, asesoría genética.

## Hereditary breast and ovarian cancer

## ABSTRACT

*Cancer is considered a public health issue. Genetic and molecular biology studies done in this area can define cancer as a genetic disease. Therefore, breast and ovarian cancer can be classified in: a) sporadic cancer, including 70-80% of cases; b) familial, 15-30% of cases; and c) hereditary, 5-10%. Since these groups have different clinical manifestations and molecular features, it is necessary to create preventive measures, provide adequate management and most importantly, offer genetic counseling.*

**Key words:** breast cancer, ovarian cancer, familial cancer, hereditary cancer, genetic counseling.

## INTRODUCCIÓN

Los continuos avances en la genética y biología molecular del cáncer han descubierto genes cuya alteración funcional y transmisión hereditaria conlleva un incremento del riesgo de padecer la enfermedad hoy llamada cáncer hereditario, que comprende un porcentaje de la totalidad de los casos de cáncer

diagnosticados. Estos descubrimientos nos permiten indicar que indudablemente existe una mayor o menor predisposición de padecer cáncer, en función de los distintos polimorfismos genéticos, mutaciones y su interacción con el medio ambiente. Se trata de un avance hacia la medicina predictiva y preventiva, cuya aplicación clínica es compleja y requiere un enfoque multidisciplinario.

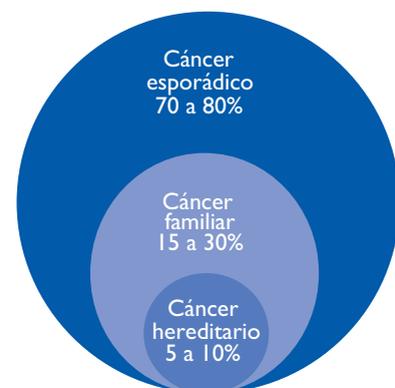
La presencia de varios miembros afectados con múltiples neoplasias en una familia y en diferentes generaciones se considera como cáncer familiar y está presente en 15 a 30% de todos los casos de cáncer (1). Se define como cáncer hereditario a aquellos casos en los cuales el patrón de herencia es autosómico dominante y se identifica una mutación genética. Diversos estudios han

**Yasser Sulcahuamán-Allende<sup>1</sup>,  
Abelardo Arias-Velásquez<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Unidad de Genética y Biología Molecular del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

*Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:194-198.*

estimado que entre 5% y 10% de todos los tumores de mama presentan esta correlación clínica y molecular (Figura 1). En la actualidad, BRCA1 y BRCA2 son los genes de alta penetrancia que se asocian con una mayor proporción de casos de cáncer mama y ovario hereditario (1,2).



**Figura 1.** Clasificación genética del cáncer de mama.



## DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Se sospecha la existencia de un cáncer de mama hereditario (CMH) mediante el cuadro clínico personal y la historia familiar (heredograma). No existe una definición clínica que haya sido aceptada de forma generalizada. Es por ello que diferentes grupos, como el *National Comprehensive Cancer Network*, *Health Maintenance Organizations*, *UK Cancer Family Study Group* o la Sección de Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM<sup>(3,4)</sup>, entre otros, han publicado diferentes criterios a tomar en cuenta para establecer la sospecha de CMH en un individuo o familia; estos son:

### 1. Historia personal y familiar

- Cáncer de mama u ovario en persona menor de 35 años, sin historia familiar.
- Cáncer de mama en varón asociado a otros cánceres.
- Cáncer de mama y ovario en la misma persona.
- Cáncer de mama u ovario en al menos 2 familiares, siempre y cuando uno de ellos sea menor de 50 años.
- Tres o más casos de cáncer de mama u ovario, independientemente de la edad.

### 2. Patrón de herencia.

En las familias que presenten varios miembros afectados con cáncer, se deberá realizar un heredograma (árbol genealógico) que nos permita analizar el patrón de herencia que, fundamentalmente, es autosómico dominante (Figura 2). En general, se considera que estamos ante un caso de CMH cuando la enfermedad afecta a múltiples generaciones siguiendo un modelo de herencia autosómica dominante; significa que el individuo ha heredado una probabilidad mayor de desarrollar cáncer de mama u ovario.

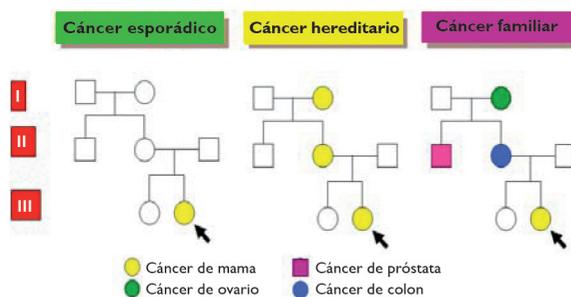


Figura 2. Heredograma y patrones de herencia.

### 3. Análisis genético

En el cáncer hereditario, el individuo es portador de mutaciones que podrían transmitirse a la generación siguiente. Por ello, es necesario identificar el gen causante y la mutación, para lo cual se requiere una muestra de sangre del caso índice (miembro de la familia afectado de cáncer), que nos permitirá aislar el ADN y así iniciar la búsqueda de mutaciones. Para este objetivo, existen múltiples técnicas a emplear, siendo la más importante el secuenciamiento, que permite localizar la mutación de un gen determinado.

### EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA

Es importante tomar en cuenta estudios epidemiológicos que nos permitirán, junto con el cuadro clínico, orientarnos en la búsqueda de genes que podrían ser responsables del cáncer hereditario en la familia que estamos estudiando, pues se ha demostrado que existen variaciones, tanto en los genes como en las mutaciones de estos, en diferentes poblaciones e incluso dentro de familias de una misma población<sup>(6-9)</sup>. Estudios epidemiológicos realizados en pacientes con agregación familiar (cáncer familiar) han demostrado que los genes *BRCA1* y *BRCA2* son los que se asocian a una mayor proporción de casos de cáncer de mama y ovario hereditarios (40 a 50%)<sup>(10)</sup>. Ambos son genes de alta penetrancia, es decir, un porcen-

taje elevado de los individuos que han heredado una mutación padecerá la enfermedad a lo largo de su vida. Es importante recordar, sin embargo, que una proporción significativa (50 a 60%) de familias

con agregación familiar y una aparente predisposición autosómica dominante no puede explicarse mediante la alteración en estos genes. Una parte de los casos puede asociarse a síndromes infrecuentes, en los que el cáncer de mama solo es uno de los componentes, debido a mutaciones en otros genes de alta penetrancia: el gen *TP53*, mutado en pacientes con el síndrome de Li-Fraumeni, caracterizado por un aumento marcado del riesgo de cáncer de mama y otros (sarcomas, leucemias, tumores cerebrales, entre otros); el gen *PTEN*, mutado en la mayoría de pacientes con el síndrome de Cowden, confiere predisposición al cáncer de mama y de tiroides, además de alteraciones cutáneas características<sup>(11)</sup>; o el gen *LKB1-STK11*, causante del síndrome de Peutz-Jeghers, asociado a poliposis y alteraciones mucocutáneas y un riesgo incrementado de cáncer de mama<sup>(12-14)</sup>. Todos ellos presentan frecuencias poblacionales muy bajas y una contribución muy escasa al número de casos de cáncer de mama hereditario. La participación de otros genes de penetrancia menor, como el gen *ATM* de la ataxia-telangiectasia, una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva, o el gen *CHEK2*, crucial en la reparación del ADN y el mantenimiento de la integridad del genoma y de la regulación del ciclo celular, es menos conocida<sup>(15,16)</sup> (Figura 3).

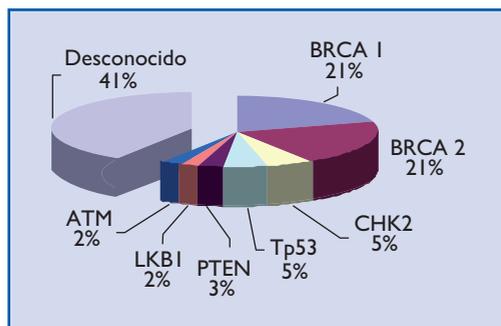


Figura 3. Genes mutados, en pacientes con cáncer de mama hereditario

### ASESORÍA GENÉTICA Y ESTUDIO DE GENES BRCA1 Y BRCA2

La American Society of Human Genetics (ASHG) define el asesoramiento genético como un proceso de comunicación que trata con los problemas asociados con la aparición, o con el riesgo de aparición, de una enfermedad genética en una familia<sup>(3)</sup>.

La asesoría genética en cáncer es el proceso por el cual los pacientes y/o sus familiares son informados de la probabilidad de transmitir la enfermedad, del riesgo de presentarla, de las medidas de prevención y de la posibilidad de llevar a cabo un estudio genético.

El proceso del asesoramiento genético requiere la participación de uno o varios profesionales formados en este campo para ayudar al individuo. Los individuos y las familias no solo deben tomar en cuenta los riesgos y beneficios, sino también considerar diferentes situaciones psicológicas, éticas, discriminatorias, legales, entre otras.

El último consenso publicado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)<sup>(3)</sup> recomienda ofrecer una prueba genética cuando:

1. El individuo tiene una historia personal o familiar sugestiva de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer.

2. Se puede interpretar los resultados del estudio genético.
3. Los resultados del estudio genético ayudarán en el diagnóstico o influirán en el manejo médico o quirúrgico del individuo o de sus familiares en riesgo.

### RIESGO DE PADECER CÁNCER ASOCIADO A MUTACIONES EN BRCA1 Y BRCA2

La mujer que hereda una mutación en genes BRCA1 o BRCA2 tiene incrementado el riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario, aunque este riesgo puede variar entre individuos, familias y etnias. La cifra aceptada está entre 50 y 85% de probabilidad de desarrollar cáncer de mama antes de los 70 años y 40 a 60%, el riesgo de desarrollar cáncer de ovario antes de los 85 años<sup>(18-22)</sup>.

Los hombres con mutación en BRCA1 tienen más riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Además, hombres y mujeres con mutaciones en BRCA1 pueden desarrollar cáncer de colon, páncreas, laringe, etc.

Las mutaciones en BRCA2 predisponen a cáncer de mama, ovario y también incrementan el riesgo de presentar neoplasias de páncreas, laringe y melanoma.

### MEDIDAS PARA EL SEGUIMIENTO DE INDIVIDUOS EN RIESGO DE PADECER CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

Actualmente existen diferentes medidas que deberían ser implementadas en las mujeres portadoras de mutaciones de genes BRCA1 y 2. Tienen varias opciones, con el fin de detectar precozmente el cáncer, tratarlo tempranamente y disminuir, en consecuencia, la mortalidad (23-25).

1. Medidas de seguimiento intensivo para el cáncer de mama: realizar anualmente mamografías, empezando a los 25 años, exploraciones mamarias frecuentes e incluir la resonancia magnética nuclear (RMN) mamaria.
2. Medida de seguimiento intensivo para el cáncer de ovario: los métodos de seguimiento del cáncer de ovario son más difíciles, porque no detectan tan precozmente el cáncer y generalmente se recomienda dos veces al año una ecografía de los ovarios, exámenes pélvicos y análisis en sangre de marcadores tumorales, como el Ca-125. El riesgo más alto de desarrollar cáncer de ovario está en la edad de 40 años; por esta razón, se recomienda empezar las ecografías entre los 35 y 40 años.
3. Medidas reductoras de riesgo: mastectomía bilateral - salpingooforectomía. Una tercera opción es la cirugía preventiva; un ejemplo es la mastectomía, para reducir el riesgo de cáncer de mama. También, puede realizarse ooforectomía bilateral profiláctica, para disminuir el riesgo de padecer cáncer de ovario, aunque todavía no se sabe cuán efectivos son estos métodos.
4. Medidas reductoras de riesgo: quimioprolifaxis. Se la emplea para prevenir o retrasar el desarrollo del cáncer durante una temporada. Hay ensayos en los que se utiliza medicamentos, como por ejemplo, el tamoxifeno o raloxifeno u otros agentes nuevos<sup>(26)</sup>.

### ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La información genética tiene como características principales su capacidad predictiva y el vínculo que se establece entre el individuo y su familia. Existe



acuerdo en proteger y regular esta información de manera diferenciada del resto de datos personales. Aparte de las normativas propias de cada estado o comunidad, es importante conocer la Declaración de la UNESCO, de 2003, sobre los Datos Genéticos Humanos (1) y, sobre todo, el Convenio de Oviedo sobre Derechos Humanos y Biomedicina (1), vigente sobre todo en muchos países europeos.

Debe tenerse presente los principios de bioética en todo el asesoramiento genético, priorizando el de autonomía, a través de un adecuado proceso de consentimiento informado, y el de no maleficencia.

En la práctica asistencial, se produce conflicto entre los principios éticos en determinadas situaciones (información a terceros, derecho a no saber, estudios en menores de edad) que pueden ser previstas, y de las que se debe conocer el marco legal.

### EXPERIENCIA EN EL PERÚ

A finales de 2006, empezamos un estudio en el consultorio de Genética Médica, en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y ovario, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Durante un periodo de dos meses tuvimos oportunidad de atender a 311 pacientes y encontramos una prevalencia de cáncer de mama hereditario de 33%, familiar 13% y esporádico 54% (27).

Actualmente, a raíz de este estudio, brindamos el servicio de consultas de genética a pacientes del INEN y de otras instituciones, con el objetivo de identificar familias peruanas con riesgo de ser portadoras de mutación en genes predisponentes, plantear estrategias de diagnóstico clínico y molecular, para confirmar esta probabilidad, brindar asesoría

genética y generar un plan de prevención de cáncer u otra enfermedad genética, en base a los antecedentes personales y familiares. La intención es disminuir la morbimortalidad por cáncer en nuestro país. Para el logro de este objetivo, estamos ejecutando múltiples proyectos de investigación sobre cáncer hereditario y familiar, con centros de investigación de diferentes países, como Canadá, Brasil y Chile.

En conclusión, el cáncer hereditario se presenta con una frecuencia de 5 a 10 %. Los antecedentes personales, familiares y poblacionales nos permitirán orientarnos para solicitar el examen molecular pertinente. En este momento, estamos en la era de la medicina genómica, que nos hará posible entrar en la medicina predictiva e individualizada, haciendo posible calcular con mayor precisión el riesgo de presentar cáncer en algún momento de la vida y tomar las medidas pertinentes de prevención y tratamiento.

### Agradecimiento

A la Dra. Ma. Isabel Quiroga de Micheleña y Dra. Alicia Díaz Kuan, ya que sin su apoyo no hubiese sido posible la publicación de esta revisión.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Begoña G, Vega A, Cueva J. Cáncer de mama y ovario hereditario: consejo genético, seguimiento y reducción del riesgo. *Psicooncología*. 2005;2:229-42.
2. Sanchez AA y col. Cáncer hereditario. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 1ra. Ed. Madrid: Editorial Roche. 2006:1-188.
3. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice guidelines in Oncology. 2005. Genetics/familial high risk assessment: Breast and ovarian. [en línea] [Disponible en: <http://www.nccn.org/professionals/physician>. Fecha de acceso 20 de septiembre, 2008]. PDF
4. Urioste M. Cáncer de mama familiar. Centro Nacional de investigaciones Oncológicas (CNIO). 2006. Disponible en: <http://www.cnio.es/es/programas/prog504a1.asp>.
5. Organización Panamericana de la Salud. El cáncer de mama en América Latina y el Caribe: Informar sobre las opciones. Oficina regional de la Organización Mundial de la Salud. 2001.
6. Márquez A, Trujillo V. Cáncer de mama hereditario. 2008. Disponible en: <http://www.airtel.net/personal/rafaeltrujillo/>
7. Alarcón E, Agreda F. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas diagnosticadas en el INEN (Periodo 1997-2001). *Bol INEN*. 2004;26:96-8.
8. Steward BW, Kleihues P (Eds). *World Cancer Report*. World Health Organization. Lyon: IARC Press; 2003.
9. Morales O. Prevención y control del cáncer: Desafío permanente. *Bol INEN*. 2006;28:1-24.
10. Gronwald J, et al. Disease status mutation carriers: Effects of mutation and proband cancer risks in first degree relatives of BRCA1. *J Med Genet*. 2006;43:424-8.
11. Solari J. Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en Medicina. 3ª Ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2004:347-74.
12. Machado T, Torres A. Aplicación del programa nacional de detección preclínica del cáncer de mama. *Acta Cancerológica*. 1994;3:96-8.
13. Agata S, et al. Large genomic deletions inactivate the BRCA2 gene in breast cancer families. *J Med Genet*. 2005;42(10):e64. Disponible en: <http://jmg.bmj.com/cgi/reprint/42/10/e64>.
14. Lemon SJ, Tinley DT, Fusaro RM, Lynch HT. Cancer risk assessment in a hereditary cancer prevention clinic and its first year experience. *Cancer*. 1997;80:149-64.
15. de Bock GH, Schutte M, et al. Tumour characteristics and prognosis of breast cancer patients carrying the germline CHEK2 \*1100delC variant. *J Med Genet*. 2004;41:731-5.
16. Huang J, Domchek SM, Brose MS, Rebbeck TR, Nathanson KL, Weber BL. Germline CHEK2\*1100delC mutations in breast cancer patients with multiple primary cancers. *J Med Genet*. 2004;41:120-4.
17. Thomas S, Frank, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2 analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol*. 2002;20:1480-90.
18. James P, Doherty R, Harris M, Mukesh B, Milner A, Young MA, Scott C. Optimal selection of individuals for BRCA mutation testing: A comparison of available methods. *J Clin Oncol*. 2006;24:707-15.



19. Verhoog LC, Berns E, Brekelmans C, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn J. Prognostic significance of germline BRCA2 mutations in hereditary breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18:119s-124s.
20. Shih H, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation frequency in women evaluated in a breast cancer risk evaluation clinic. *J Clin Oncol.* 2002;20:994-9.
21. Pérez P, García G, Alonso B. Artículos de revisión: Consejo genético en oncología. 2005. Disponible <http://www.merck.de/servlet/PB/menu/1401850/index.html>
22. Peters JA, Biesecker BB. Genetic counseling and hereditary cancer. *Cancer.* 1997;80:569-75.
23. Eccle DM, Evans DG, Mackay J. Guidelines for a genetic risk based approach to advising women with a family history of breast cancer. *J Med Genet.* 2000;37:203-9.
24. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA.* 2004;292:1317-25.
25. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard, PE, Zonderland HM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med.* 2004;351:427-37.
26. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA.* 2001;286:2251-6.
27. Sullcahuaman Y, et al. Prevalencia de cáncer de mama familiar y hereditario en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2006. Biblioteca Facultad de Medicina UPCH 2007.