

Cáncer de Mama y Genes BCRA1 y BCRA2

Breast cancer and BCRA1-BCRA2 genes

César García Cornejo *

Elizabeth Gamarra Cabezas **

Dennis Layana ***

Resumen

Presentamos una revisión de la influencia de los genes BCRA1 y BCRA2 en el cáncer de mamas, su incidencia y las expectativas de sobrevida en aquellas personas que se realizan un estudio genético oportuno; destacaremos de igual manera, los criterios para que determinado paciente reciba consejería genética y/o análisis de estos genes; además: ¿cuáles serían las indicaciones para realizarse mastectomía profiláctica?

Palabras clave: Genes BCRA1 y BCRA2. Mastectomía profiláctica. Consejería genética.

Summary

We present a review of the influences of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer, the incidence and life expectancies of those patients who undergo a genetic study on time. We will also emphasize the main criteria for which a patient should receive genetic counseling and/or analysis of these genes; as well as the indications for considering a prophylactic mastectomy.

Key words: BRCA1 and BRCA2 Genes. Prophylactic mastectomy. Genetic counseling.

Introducción

La genética constituye una de las disciplinas de mayor desarrollo en los últimos años. Las enfermedades de herencia mendeliana producidas por una única mutación, presentan una baja prevalencia; pero las denominadas “enfermedades de herencia compleja”, en las que los factores ambientales interactúan con factores de predisposición genética en modelos multicausales, como sucede con el cáncer y enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (SNC), son extraordinariamente frecuentes²¹.

El cáncer de mama es una enfermedad compleja, heterogénea y multifactorial en la cual intervienen tanto factores genéticos como no genéticos. La incidencia del cáncer de mama se incrementa con la edad, siendo muy infrecuente antes de los 25 años²⁰.

Los individuos afectados están también con un riesgo elevado de padecer de otras neoplasias malignas tales como: ovario, páncreas, colon, laringe, etc.¹.

La incidencia del cáncer de mama ha aumentado de forma sorprendente en los últimos años, de tal manera que se considera el riesgo de

aproximadamente el 11% de desarrollar esta patología a lo largo de la vida¹⁶. Debido a la elevada frecuencia de la misma, no es infrecuente que una mujer afectada, tenga antecedentes familiares; por tanto será necesario considerar si existen otros familiares, en especial en primer grado, que tengan cáncer de mama o de ovario, y su edad. Sólo el 7% del cáncer del seno y el 10% del ovario son hereditarios.

Los genes BRCA1 y BRCA2 presentan un patrón de herencia autosómica dominante⁴.

El gen BCRA1 clonado en el año 1994, se localiza en el cromosoma 17 y sus mutaciones podrían ser responsables del 45% de todos los cánceres de mama hereditarios; de forma más generalizada podemos admitir que este gen sería responsable del 4% del cáncer de mama y del 7% de los cánceres de ovario^{2,6}.

El gen BCRA2 clonado en el año 1995, se localiza en el cromosoma 13 y sus mutaciones podrían ser responsables del 35% de todos los cánceres de mama hereditarios; sin embargo, es necesario mencionar, que a pesar de su rareza, este gen estaría involucrado en el 14% de los casos de cáncer de mama, en varones^{14,19}.

156 * Médico Posgradista de Cirugía Oncológica. ION-SOLCA “Dr. Juan Tanca Marengo”, Guayaquil - Ecuador

** Médico Internista / Radio-Oncólogo. Guayaquil - Ecuador

*** Médico Radio-Oncólogo ION SOLCA “Dr. Juan Tanca Marengo”, Guayaquil - Ecuador

Más de 250 diferentes mutaciones se han identificado en el gen BCRA1 y más de 50 en el gen BCRA2¹³.

El uso de anticonceptivos como método de prevención del cáncer de ovario, no es aconsejable en las mujeres que presentan las mutaciones genéticas BCRA 1 y BCRA 2; sin embargo, la acción preventiva no se cumple cuando están presentes las mutaciones genéticas asociadas al cáncer de mama³.

En las mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno, con independencia de si son o no portadoras de estos genes mutados, se ha demostrado una reducción del riesgo de cáncer de mama contralateral^{10,15}.

Los criterios para efectuar el análisis de los genes BCRA1 y BCRA2 serán^{10,18}:

La justificación para el seguimiento de las mujeres con alto riesgo de presentar cáncer, es detectar la enfermedad en etapas tempranas cuando el pronóstico es mejor.

- Paciente con cáncer de mama y/u ovario que tenga dos o más familiares de primer grado afectados de estas patologías.
- Paciente con cáncer de mama y/u ovario diagnosticada antes de 45 años, que tenga un familiar de primer grado afectado.
- Paciente con cáncer de mama y/u ovario diagnosticado antes de los 35 años.
- Paciente varón con cáncer de mama.

En realidad, si una mujer está bajo vigilancia médica y con consejería genética adecuada, los cánceres incidentales serán detectados tempranamente, cuando son tratables y/o curables; sin embargo algunas mujeres con mutaciones genéticas predisponentes o con lesiones premalignas, pueden elegir someterse a una mastectomía profiláctica, como por ejemplo, mujeres con múltiples cicatrices relacionadas con algunas biopsias de mama, pueden optar por la cirugía, porque el rastreo mamográfico es menos confiable en estos pacientes. Las revisiones retrospectivas indican que la mastectomía profiláctica es efectiva para eliminar alrededor del 90% de los cánceres de mama invasores subsecuentes^{11,12}.

Alternativamente, se ha propuesto que la paciente puede disminuir sus riesgos a través de una cirugía profiláctica (mastectomía bilateral y /u ooforectomía) o quimioprevención (tamoxifeno o potencialmente raloxifeno)^{4,11,21}.

Consideraciones para la mastectomía profiláctica^{4,10,17,18}:

- Negativa a considerar al tamoxifeno como la terapia para la prevención primaria.
- Portadora de BCRA1, BCRA2, ataxia-telangiectasia, p53, u otros genes predisponentes.
- Mujeres con riesgo relativo multivariado >10 o una probabilidad de cáncer de mama a lo largo de su vida >20%.
- Historia familiar de carcinoma de mama en parientes de primer grado, más una biopsia de mama mostrando hiperplasia atípica.
- Carcinoma lobulillar in situ o hiperplasia ductal/lobulillar atípica más historia familiar de cáncer de mama en familiares de primer grado.
- Riesgo objetivo aumentado más biopsias de mama repetidas, con resultados preocupantes con un examen físico dificultoso y/o densidades nodulares múltiples en la mamografía.
- Discapacidad psicológica debida al extremo temor al cáncer.

En un grupo de 26 mujeres con cáncer de mama, en las que los análisis genéticos habían detectado las variantes de los genes BCRA1 y BCRA2, la mastectomía impidió la aparición del cáncer, según se ha comprobado en el seguimiento de más de 13 años, y de acuerdo a investigadores de la Clínica Mayo, deberían haberse producido en este grupo entre seis a nueve casos de cáncer de pecho en esos trece años, si no se hubieran extirpado las mamas, ello implicaría que la mastectomía profiláctica bilateral, supone una reducción del riesgo de aparición del cáncer de entre un 89 y un 100%^{7,8}.

La FDA ha aprobado el uso profiláctico del tamoxifeno contra el cáncer de mama en las mujeres de riesgo aumentado; por tanto, las mujeres jóvenes que muestran tener un alto riesgo, a través de la evaluación cuantitativa, pueden ser candidatas apropiadas para esta indicación. Un subgrupo de análisis del Ensayo del Nacional de Prevención de Cáncer de mama (NSABP P1) señala que el tamoxifeno ha logrado reducir la incidencia de cáncer de mama entre las portadoras

sanas del gen BRCA2, pero no entre aquellas que presentaron las mutaciones del BRCA1^{5,9,15}.

Conclusiones

Es importante determinar las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, en pacientes que tienen predisposición familiar por el cáncer de mama o de ovario, como los enunciados, lo que permitirá la detección precoz del cáncer de mama hereditario. Estos estudios genéticos permiten que las poblaciones estudiadas conozcan el riesgo de que puedan presentar la enfermedad. Aunque no debemos olvidar que si bien estos estudios aportan una importante información, existen otros aspectos de tipo social y ético, que deben ser considerados, algunos de ellos cuestionados como son por ejemplo la confidencialidad, privacidad y responsabilidad en cuanto a la información obtenida por cada individuo y con relación a sus familiares. Existen seguramente otros genes con otras posibles mutaciones que también intervengan en el cáncer de mama y que hasta el momento no han podido ser identificados; su identificación contribuirá al diagnóstico precoz de cáncer de mama y ovario.

La práctica estándar de esta técnica exige su realización, bajo un contexto de consejería genética, como protocolo que garantice el proporcionar información actualizada sobre todas las estrategias disponibles una vez identificado el riesgo; la confidencialidad, como protección que asegure al paciente y a su familia del uso inapropiado de la información y de discriminación.

Referencias bibliográficas

1. Brekelmans CT, Verhoog LC: Survival and tumour characteristics of breast cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 351: 316-321, 1998
2. Bryan HE, Brasher PMA: Risk and probabilities of breast cancer: Short term versus lifetime probabilities. *Cancer Med Association J* 150: 211-216, 1994
3. Easton DF, Ford D, et al: Genetic heterogeneity and penetrance análisis of the BRCA1 and 2 genes in breast cancer families. *Am J Human Genetics* 62: 676-689, 1998
4. Eisen A, Weber BL: Prophylactic mastectomy- the price of fear. *N Eng J Med* 340 (2): 137-138, 1999
5. Fisher B, Constantino JP, et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1. *J National Cancer Institute* 90 (18): 1371-1388, 1998
6. Gilewski T, Offit K, et al: Germline BRCA1 185 del AG mutations in Jewish women with breast cancer. *Lancet* 347 (9016): 1643- 1645, 1996

7. Hatcher MB, Fallowfield L: The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: Prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *Br Med J* 322: 76, 2001
8. Hilsenbeck S, McGuire WL, et al: Optimal mastectomy timing. *J National Cancer Institute* 84 (5): 577-585, 1995
9. Hoskins KF, Stopfer JE, et al: Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer: a guide for clinicians. *J Am Med Association* 273 (7): 577-585, 1995
10. Hughes C, Lerman C, et al: Prophylactic surgery decisions and surveillance practices one year following BRCA1-2 testing. *Prevention Medicine* 31: 75-80, 2000
11. Lee MK, Hall JM, et al: Linkage of early onset familial breast cancer to chromosoma 17q21. *Science* 250 (4988): 1684-1689, 1990
12. Lynch HT, Harris RE, Guirgis HA: Familial breast cancer. Risk to the contralateral breast. *J National Cancer Institute* 60: 955-960, 1998
13. Offit K, Brown K: Quantitating familial cancer risk: A resource for clinical oncologist. *J Clin Oncology* 12: 1724-173, 1996
14. Rish N: Autosomal dominant inheritance of early- onset breast cancer: Implications for risk predictions. *Cancer* 63 (3): 643-654, 1994
15. Robson M, Gilewski T, et al: BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncology* 20: 1260- 1268, 1998
16. Robson M, Scheuer L, Kauff N: Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncology* 20: 1260-1268, 2002
17. Schaid DJ, Hartmann LC, et al: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with family history of breast cancer. *N Eng J Med* 340 (2): 77-84, 1999
18. Shaid DJ, Frost MH, Sellers TA, et al: Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 284: 319-324, 2000
19. Shenton A, Evans D: Uptake of screening and prevention in women at very high risk of breast cancer. *Lancet* 358: 889-890, 2001
20. Wooster N, Neuhausen SL, et al: Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA 2, to chromosome 13q12-13. *Science* 265 (581): 2088-2090, 1994
21. Zion SM, Sleza JM, Schaid DJ: Surgical morbidities following bilateral prophylactic mastectomy. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 19, 2000

Dr. César García Cornejo

P.O. Box 09-01-15028 Guayaquil-Ecuador

Teléfonos: 593-04-2288088

Dra. Elizabeth Gamarra Cabezas

Teléfonos: 593-04-2280329; 098403608

Fecha de presentación: 8 de septiembre de 2004

Fecha de publicación: 30 de abril de 2005