

CONSEJO GENÉTICO

Hospital Infantil Sur

Asesoramiento genético en el cáncer de mama

Dra. Tamara Rubio González¹ y Dr. Manuel Verdecia Jarque²

El cáncer de mama es el tumor femenino más frecuente y actualmente constituye la segunda causa de muerte en la mujer. Se caracteriza por una gran heterogeneidad histológica, clínica y genética, esta última indica que su riesgo es heterogéneo.

El peligro de padecerlo se incrementa con la edad. En mujeres con antecedentes familiares la posibilidad es de 2-4 veces mayor, y aumenta cuando la edad del diagnóstico de los familiares afectos es más temprana.

Alrededor de 5 -10 % se consideran hereditarios¹ y 25 % está relacionado con alteraciones en los genes BRCA1 y BRCA2,²⁻⁵ otro 1% se relaciona con síndromes genéticos.⁶

Entre los síndromes hereditarios del cáncer familiar con riesgo de presentar cáncer de mama se encuentran:

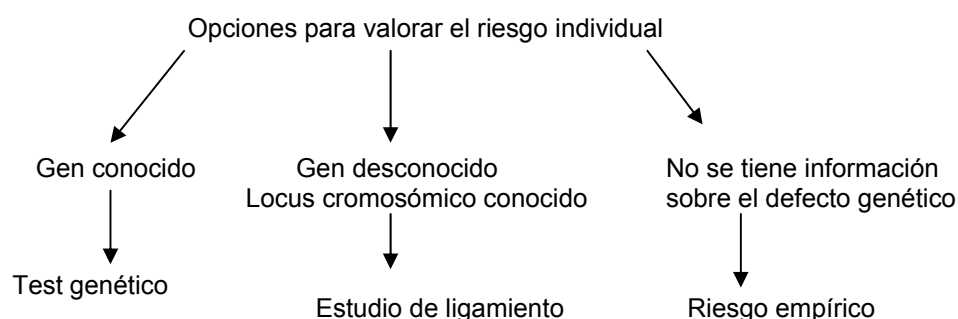
- **Síndrome de cáncer de mama / ovario:** Es autosómico dominante y se relaciona con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. El gen BRCA1, con localización 17q21 predispone a padecer cáncer de mama u ovario. El gen BRCA2, localizado en 13q12-13 se relaciona con la propensión a padecer cáncer de mama en mujeres jóvenes, cáncer de mama en varones y cáncer de ovario en menor medida.²⁻⁴
- **Síndrome Li-Fraumeni:** Es autosómico dominante y se produce por mutación en el gen P53, localizado en 17p3. Se caracteriza, además de la predisposición, a padecer de cáncer de mama por la aparición de sarcomas de partes blandas, osteosarcoma, tumores cerebrales, leucosis y tumores de corteza suprarrenal.⁷
- **Síndrome de Lynch II:** Es autosómico dominante, se relaciona con mutación del gen MSH2, localizado en 2p15-22 y predispone a padecer cáncer colorrectal, de endometrio, tracto urinario, ovario, estómago, intestino delgado, hepatobiliar y mama.⁸
- **Síndrome Muir-Torres:** Es autosómico dominante debido a mutaciones en el gen MSH2 y otros genes. Clínicamente igual al Lynch II, pero presenta, además, tumores sebáceos de laringe.⁹
- **Síndrome Peutz-Jeghers:** Es autosómico dominante, se desconoce el gen que lo ocasiona y su ubicación y se caracteriza por la predisposición a padecer cáncer gastrointestinal, de mama, útero, ovario y testículos. El cáncer de mama es bilateral y aparece entre la segunda y cuarta décadas de la vida.⁹
- **Enfermedad de Cowden:** Es autosómico dominante y se caracteriza por un riesgo de cáncer de mama hacia los 50 años en 30 - 50 % de los casos.⁹
- **Ataxia-telangiectasia:** Es autosómico recesivo y se relaciona con mutación del gen ATM. Predispone al cáncer de mama a los 50 años en 11% de los afectados.⁹

Dado que las acciones de salud en el campo de la genética comunitaria están encaminadas a la detección de familias con cáncer de mama hereditario, proponemos en esta publicación un modo de cómo llevar a cabo el asesoramiento genético a dichas familias.

Desarrollo

El reconocimiento de personas con predisposición heredada para padecer cáncer de mama requiere del estudio cuidadoso de la familia para encontrar la presencia de otros miembros con cáncer. Una vez solicitado el asesoramiento genético y realizado el diagnóstico, corresponde hacer una valoración del riesgo individual.

Situaciones en la determinación del riesgo individual



Si es imposible realizar un estudio directo o indirecto para conocer el riesgo, tenemos que recurrir al riesgo empírico, basado en observaciones derivadas de estudios familiares.¹⁰⁻¹³ Para el cáncer de mama existen varios modelos que se mencionan a continuación:

- I. **Modelo de Anderson y Badziok:** Basa el cálculo de riesgo en la existencia de parientes de primer o segundo grado afectados unilateralmente o bilateralmente. Su limitación consiste en no tener en cuenta la edad de inicio de la enfermedad.
- II. **Modelo de Gail:** El cálculo de riesgo se realiza mediante factores pronósticos como: edad de la menarquia, edad al primer nacido vivo, número de biopsias de mamas previas y número de parientes de primer grado afectados. Tiene como limitaciones el no considerar los parientes de segundo grado, ni la edad de inicio, ni la contribución de la línea paterna.
- III. **Modelo de Claus:** Su valoración del riesgo se basa en la edad de diagnóstico de los parientes de primer y segundo grados. Presenta como limitaciones que subestima a los portadores de BRCA1 y subestima el riesgo en los no portadores.
- IV. **Modelo de Colditz:** Realiza un cálculo del riesgo relativo de un individuo según la edad al diagnóstico de la madre.

A pesar de las limitaciones de todos estos modelos, esperamos sirvan de guía para el asesoramiento de los pacientes con historia familiar de cáncer de mama, al menos mientras se construyen modelos basados en las alteraciones moleculares encontradas en las familias.

Una vez valorado el riesgo individual, el asesor genético debe pasar a la identificación del riesgo familiar que puede ser moderado o alto.

La familia es de moderado riesgo si la historia familiar es menos llamativa, si no hay casos de cáncer de ovario y si la edad media al diagnóstico es más avanzada. En estas genealogías la aparición de los casos no se debe a un gen predisponente, heredado de forma dominante. La de alto riesgo se caracteriza por múltiples casos de cáncer de mama (al menos tres), puede haber cáncer de ovario y el diagnóstico se relaciona a edades precoces. La aparición de las enfermedades se debe a un gen autosómico dominante, con alta penetrancia (BRCA1 y BRCA2), y la probabilidad de ser portador un hijo de padres afectados es de 50%.

La presencia de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 se sospechará en los casos con historia familiar de cáncer de mama por debajo de los 50 años, con dos familiares de primer grado con cáncer de mama, con un familiar varón con cáncer de mama o cáncer de ovario en familiares con menos de 50 años¹⁴

Criterios de inclusión para pruebas genéticas

- Familias con al menos tres casos de cáncer de mama o de ovario de primer o segundo grado, independientemente de la edad al diagnóstico
- Mujeres diagnosticadas con cáncer de mama antes de los 35 años

- Familias con casos de cáncer de mama bilateral
- Familias con casos de cáncer de mama en varón

Si se dispone de un test genético para identificar mutaciones en estos genes, el próximo paso es el diagnóstico genético para lo cual se debe:

- Informar sobre la posibilidad de hacer un estudio en los genes BRCA1 y BRCA2 para confirmar que el cáncer es hereditario
- Firmar el consentimiento informado
- Tomar una muestra de sangre y enviarla al laboratorio para estudios moleculares
- Citar a una consulta para entregar los resultados del estudio
- Realizar propuestas de seguimiento y profilaxis

Un resultado positivo significa para un paciente y su familia que:

- Existe una mutación germinal en los genes BRCA1 y BRCA2.
- El cáncer mamario es hereditario.
- Si ha tenido cáncer de mama, posee mayor riesgo de cáncer contralateral.
- Cada uno de los hijos tiene 50 % de probabilidad de haber heredado el gen
- La prueba de diagnóstico genético se puede realizar a otros miembros de la familia para confirmar o descartar que han heredado un gen mutado de predisposición al cáncer.

Un resultado negativo significa para un paciente y su familia que:

- No ha sido encontrada una mutación en los genes BRCA1 y BRCA2.
- Esto no niega la susceptibilidad heredada del tumor, lo cual se confirmó por el estudio del árbol genealógico.
- Existen posibles genes de predisposición que aún no han sido identificados.
- Otros miembros de la familia podrían tener un mayor riesgo que el de la población general de desarrollar cáncer de mama.
- La muestra de sangre será estudiada nuevamente cuando se desarrollen nuevas técnicas o se identifiquen nuevos genes.
- No se puede ofrecer, por el momento, un diagnóstico genético a otros familiares.

Durante la comunicación de estas informaciones al paciente o a un familiar deben atenderse las repercusiones psicológicas que pueden ocasionar, de modo se impone aclarar todas las dudas. A continuación desarrollamos la cuarta etapa del asesoramiento genético que consiste en la discusión de opciones.

En esta etapa, junto al asesor genético, debe estar presente el oncólogo o mastólogo que atiende el caso, lo cual desempeñará una función primordial en la oferta de opciones. Durante esta sesión se ofrecerán medidas preventivas que permitan reducir el riesgo de diagnóstico tardío del cáncer. El individuo en riesgo deberá decidir qué opción tomar, en función de la información que se le ha dado.

La planificación de contacto a largo plazo y el apoyo a estos pacientes y su familia es determinante, y en ellos puede participar además del asesor genético, la enfermera y el trabajador social que tiene un mayor conocimiento de las circunstancias particulares de la familia.

Conclusiones

Los principios de voluntariedad, acceso igualitario, educación al paciente, derecho a información completa, el carácter no directivo, la confidencialidad y protección de la privacidad, así como también la atención a los problemas psicológicos deben ser observados por el equipo de asesoramiento genético en todas las etapas. Estos especialistas deben saber tratar con profesionalidad los problemas en el orden psicológico, ético, de diagnóstico y de selección de individuos de alto riesgo que durante la práctica del ejercicio pueden surgir para no dañar al paciente y a sus familiares.

Referencias bibliográficas

1. Offit K. Clinical cancer genetics. New York: Wiley- Liss, 1998
2. Miki Y, Sweden J, Shattuck ED, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gen BRCA 1. Science 1994; 266: 66 - 71.
3. Woodster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J. Identification of the breast cancer susceptibility gen BRCA 2. Nature 1995; 378: 789 - 92.
4. Osorio A, Barroso A, Martínez B, Cebrian A, San Román JM, Lobo F. Molecular analysis of the BRCA 1 and BRCA 2 genes in 32 breast and/or ovarian cancer Spanish families. Br J Ca 2000; 82(7):1266 - 70.
5. Santarosa M, Dolcetti R, Magri MD, Crivellari D, Tibiletti MG, Gallo A. BRCA 1 and BRCA 2 genes: role in hereditary breast and ovarian cancer in Italy. Int J Ca 1999; 83: 5 - 9.
6. Guillen V. Papel del screening en CM y CCR hereditario. En: I Workshop sobre Consejo Genético. Resúmenes de ponencias. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica, 2002: 50 –3.
7. Li FP, Fraumeni JF. Soft tissue sarcoma, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? Ann Int Med 1969; 71: 747 - 52.
8. Lynch HT. Cancer families: adenocarcinomas (endometrial and colon carcinoma) and multiple primary malignant neoplasms. Recent Results. Cancer Res 1967; 12: 125 - 42.
9. Mueller RF, Young ID. Genética del cáncer. En: Emery's Genética Médica. 10 ed. [s.l.] [s.n], 2001: 189 – 208.
10. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA. BRCA 1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk breast cancer. N Engl J Med 1997; 336: 1409 - 15.
11. Frank TS, Manley SA, Olopade OI. Sequence analysis of BRCA 1 and BRCA 2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. J Clin Oncol 1998; 16: 2417 - 25.
12. Vahteristo P, Eorola H, Tamminen A. A probability model for predicting BRCA 1 and BRCA 2 mutations in breast and breast – ovarian cancer families. Br J Ca 2001; 84: 704 - 8.
13. Hoya M de la, Osorio A, Godino J. Association between BRCA 1 and BRCA 2 mutations and cancer phenotype in Spanish breast/ovarian cancer families: implications for genetic testing. Int J Ca 2002; 97: 466 - 71.
14. Statements of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. Indications for genetic testing. Adoptados en 1996. J Clin Oncol 1996; 14: 1730 – 36.

¹ Especialista de II Grado en Genética Clínica

² Especialista de I Grado en Oncología

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rubio González T, Verdecia Jarque M. Asesoramiento genético en el cáncer de mama [artículo en línea]. MEDISAN 2006; 10 (1). http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10_1_06/san13106.htm [consulta: fecha de acceso].