

CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO: IDENTIFICACIÓN Y ELECCIÓN DE PACIENTES PARA ESTUDIO MOLECULAR DE LOS GENES BRCA

Silvia Vidal Millán

Subdirección de Investigación Básica. Instituto Nacional de Cancerología.

RESUMEN •

LA MAYORÍA DE LOS CASOS DE CÁNCER DE MAMA no tienen una causa identificable, pero aproximadamente del 5 al 10% son causados por mutaciones genéticas. Los genes de alta susceptibilidad a cáncer de mama (BRCA1 y BRCA2) se transmiten en forma autosómica dominante con penetrancia variable. Los individuos portadores de mutaciones en estos genes de susceptibilidad a cáncer de mama tienen un aumento significativo de riesgo a lo largo de su vida de padecer cáncer comparado con el riesgo de la población general. Tomando en consideración la historia médica y familiar de una paciente afectada, el médico puede identificar pacientes y sus familiares que puedan verse beneficiados de una reunión con un médico genetista para dar asesoramiento de riesgo en cáncer. Los individuos que son candidatos para una prueba genética deben recibir asesoramiento genético antes de la prueba para facilitar su decisión. El asesoramiento genético le da a las pacientes tiempo para considerar tanto incertidumbres médicas y riesgos psicosociales, como beneficios en las pruebas moleculares. Esta revisión describe cómo determinar si una paciente tiene un síndrome de cáncer hereditario y, quizá lo más importante, qué decirle cuando un síndrome de cáncer está presente en su familia.

ABSTRACT •

The majority of breast cancer cases have no known identifiable cause, but approximately 5% to 10% are thought to be caused by genetic mutations. Known breast cancer susceptibility genes (BRCA1 and BRCA2) are transmitted in an autosomal dominant fashion with varying penetrance. Individuals who carry a mutation in a breast cancer susceptibility gene have a significantly increased risk to develop cancer compared to the general population's risk. By taking into consideration personal and family medical histories, a physician can identify patients and their families who would benefit from meeting with a genetic counselor for a hereditary cancer risk assessment. Individuals who are candidates for genetic testing receive genetic counseling before testing to facilitate decision making. Genetic counseling gives individuals time to consider both the various medical uncertainties and psychosocial risks and benefits involved in genetic testing. This review describes how to determine if patients have a hereditary cancer syndrome and, perhaps even more importantly, what to tell them if a cancer syndrome is present in their family.



Correspondencia:
Dra. Silvia Vidal Millán
Investigador en Ciencias Médicas. Subdirección de Investigación Básica, Instituto Nacional de Cancerología
San Fernando 22, Col. Sección XVI. Tlalpan, México DF, CP 14080
Tel. 56 28 04 00 ext: 132/184 · e-Mail: vidals02@yahoo.com

INTRODUCCIÓN •

El cáncer de mama es la segunda neoplasia más común en el mundo y es la primera causa de cáncer entre mujeres con una presentación de 411,093 muertes por año (1). En nuestro país se registraron 11656 casos en el año 2002 (2). Se han identificado muchos factores de riesgo, sin embargo, la historia familiar de cáncer de mama y ovario se encuentran entre los más importantes para este padecimiento, teniendo aproximadamente dos veces mayor riesgo de desarrollar la enfermedad los familiares de primer grado de una paciente afectada. La mayoría de los casos familiares de cáncer de mama se presentan a una edad temprana, comparados con aquellos casos esporádicos y por lo tanto se considera un mayor papel de los factores genéticos en su desarrollo.

Desde la identificación de los genes BRCA1 en 1994 (3) y BRCA2 un año después (4), las pruebas moleculares para la detección de mutaciones en estos genes de susceptibilidad a cáncer de mama ha ido en aumento y rápidamente se ha incorporado a la práctica clínica diaria de la oncología. Ahora es ofrecido de manera rutinaria el asesoramiento genético y el diagnóstico molecular en las clínicas de cáncer familiar de los hospitales especializados en tratar este tipo de pacientes y aunque los casos de cáncer hereditarios son aproximadamente el 5-10% es importante saber identificarlos y referirlos con el genetista; ya que actualmente además de ofrecer el diagnóstico molecular a la paciente afectada y a sus familiares en posible riesgo, en aquellos con resultado positivo de una mutación se pueden ofrecer estrategias de seguimiento e incluso quimiopreención y cirugía profiláctica. El objetivo de este artículo es ayudar a los médicos de primer contacto a decidir cuando deben enviar a la consulta de genética y su consiguiente estudio molecular a pacientes con sospecha de cáncer de mama hereditario.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A CÁNCER DE MAMA •

Las mutaciones heredadas y adquiridas juegan un papel fundamental en el desarrollo del cáncer (5).

Mientras que muchos tipos de cáncer resultan de alteraciones genéticas adquiridas en células somáticas, algunos pacientes con cáncer tienen mutaciones heredadas que juegan un papel etiológico muy importante en su padecimiento. Más de 50 diferentes tipos de cáncer demuestran agregación familiar sugiriendo una predisposición hereditaria, incluyendo tumores de mama, ovario, colon y próstata (6-8).

El cáncer de mama es considerado un desorden multifactorial causado tanto por factores genéticos como no genéticos. Una historia familiar de cáncer de mama es una contribución muy importante para el riesgo de padecerlo. Actualmente se conocen varios genes asociados a cáncer de mama; algunos de ellos corresponden a síndromes genéticos que dentro de sus manifestaciones presentan esta patología.

•**Genes de susceptibilidad a cáncer;** estos cuentan para aproximadamente 5-10% de los casos de cáncer de mama y tienen una prevalencia de 1/300 a 1/800 (9,10).

Dos de estos genes ya se tienen bien caracterizados, BRCA1 y BRCA2, estos se describen como genes de cáncer de mama y ovario hereditarios; sin embargo, hay evidencia de que hay otros genes involucrados y el descubrimiento de tales genes es actualmente objeto de arduos estudios (11,12).

•**Síndromes genéticos con predisposición a cáncer de mama:** menos del 1% de la mujeres con cáncer de mama están asociados a síndromes genéticos tales como Síndrome de Cowden, Síndrome de Li-Fraumeni, Ataxia Telangiectasia, Síndrome de Bloom, Síndrome de Peutz-Jeghers y Síndrome de Werner (13,14).

BRCA1 •

En cuanto a los genes principales involucrados en el cáncer de mama, desde 1990, se mapeó por ligamiento un gen de susceptibilidad a cáncer de mama en el cromosoma 17, en el intervalo 17q12-21 (15). Esto, pronto fue confirmado por otros grupos. El gen BRCA1 (OMIM *113705) fue identificado

posteriormente por clonación posicional en 1994 encontrándose que contenía 24 exones, 22 de los cuales codifican para una proteína de 1863 aminoácidos. La región codificante comienza en el exón 2; el exón 11 es el de mayor tamaño abarcando aproximadamente el 60% de todo el gen. Este gen parecía ser el responsable del 45% de familias con múltiples casos de cáncer de mama, y de más del 90% de casos de cáncer de mama y ovario (16).

Las mutaciones en este gen se han identificado entre el 15 y 20% de las mujeres con historia familiar de cáncer de mama y entre un 60 y 80% de mujeres con historia familiar de cáncer de mama y ovario. Así de todas las mujeres en donde se han detectado mutaciones en este gen tienen entre un 60 y 80% de mayor riesgo de presentar este tipo de cáncer que aquéllas que no las tienen.

Estructuralmente, BRCA1 es una fosfoproteína nuclear de 220 KDa, en donde la región amino terminal contiene dominios proteicos tipo RING, los cuales consisten en motivos estructurales de dedos de zinc, que están relacionados con la capacidad para interactuar físicamente con otras proteínas. La región ácida carboxilo terminal se caracteriza por contener dominios de co-activación transcripcional y en donde se ha demostrado que BRCA1 es capaz de unirse a proteínas que forman par-

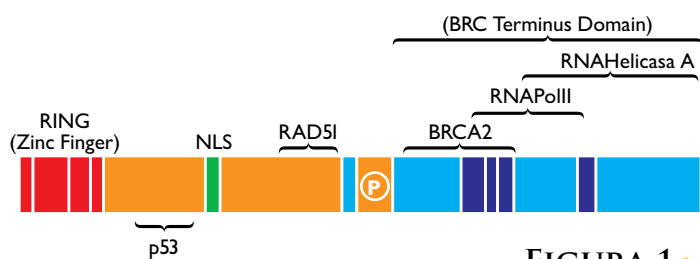


FIGURA 1 •

Estructura de la proteína BRCA1. Los motivos estructurales de “dedos de zinc” presentes en la región amino terminal de la proteína están asociados a interacciones proteína-proteína. BRCA1 tiene una localización esencialmente nuclear. Esta proteína es capaz de relocalizarse hacia los sitios donde se lleva a cabo síntesis de DNA, como en fase S y durante los procesos de reparación que ocurren después de daño genotóxico. Una de las regiones más importantes en la proteína es el dominio BRCT, localizado en la región carboxilo terminal, en el cual se encuentran los motivos estructurales para unión a proteínas que forman parte de la maquinaria basal de transcripción. Esta zona es la responsable de la actividad coactivadora transcripcional esta proteína de genes como p21 y BclX.

te de la maquinaria basal de transcripción (Fig. 1) como la RNA pol II y la Helicasa A (17,18).

Tanto BRCA1 como BRCA2 son capaces de unirse a la proteína RAD51 que es la homóloga estructural y funcional en mamíferos de Rec A en E.coli. Estas proteínas son indispensables en los mecanismos de reparación asociados a daño sobre el rompimiento de la doble hebra de DNA (DSBR) a través del mecanismo de recombinación homóloga (19). Además se ha demostrado que BRCA1 forma parte del multicomplejo que incluye a las proteínas básicas para reparación como MSH2, MSH6, MLH1, ATM y BLM. Este complejo funciona como censor para daño al DNA. BRCA1 además es capaz de interactuar con la proteína p53 en sitios múltiples estimulando así la actividad transcripcional de esta proteína (20,21).

A nivel molecular las pacientes con alteraciones en el gen BRCA1 tienen una alta frecuencia de mutaciones en p53 y menor sobre-expresión de Her2/neu. Todos estos hallazgos incluyen tanto factores pronósticos favorables como adversos.

ESPECTRO MUTACIONAL DE BRCA1 •

Desde el aislamiento del gen BRCA1, se han descrito más de 1600 variantes en secuencia. (incluyendo mutaciones, polimorfismos y variantes de significado incierto) (BIC: Breast Cancer Information Core Database www.research.nhgri.nih.gov/projects/bic). Inicialmente solo 8 mutaciones fueron asociadas a enfermedad (7,22); posteriormente esta lista se ha incrementado. La mayor parte de estas variaciones incluyen mutaciones de tipo “frameshift” o corrimiento en el marco de lectura, sin embargo, existen un gran número de mutaciones tipo “missense” que son responsables de un mal funcionamiento de la proteína. Se han reportado también diversas deleciones intrónicas como fuente de mutación en BRCA1. Se presupone que este tipo de mutaciones tienen una alta frecuencia debido a la presencia de diversas regiones Alu existentes en estas regiones, lo cual facilita una alta frecuencia de inter-recombinación. No presenta

“hot spots”, excepto en población de Judías Ashkenazi, donde se reportan frecuentemente dos mutaciones; la 185delAG y 5382insC. (23)

BRCA2 •

Un segundo gen de susceptibilidad a cáncer fue encontrado un año después que BRCA1, se denominó BRCA2 (OMIM *600185) está localizado en el brazo largo del cromosoma 13 en la región q12.3. Las mutaciones de BRCA2 son las causantes de cáncer en aproximadamente 35% de los casos de cáncer de mama familiares y está asociado a cáncer de mama en varones, cáncer de ovario, próstata y páncreas. (24,25).

BRCA2 es un gen con 26 exones distribuidos en 70Kb de DNA genómico que codifica una proteína de 3,418 aminoácidos con un marco de lectura de 10.3 kb (26,27). Tanto BRCA1 como BRCA2 tienen un exón 11 muy largo y el sitio de traducción inicia en el exón 2. BRCA2 se une a BRCA1 y a RAD 51 lo cual la involucra en mecanismos básicos de reparación (Fig. 2). Es decir, esta proteína está involucrada en los procesos para el mantenimiento de la integridad genómica (28,29).

BRCA2 se ha asociado también a procesos relacionados con el remodelamiento de la cromatina durante la formación del sinaptonema en la recombinación homóloga en situaciones de daño al DNA, en donde éste es un mecanismo de reparación importante, como en la persistencia de cadena sencilla por detenimiento de la orquilla de replicación por formación de fotoaductos por radiación U.V (30). Los niveles más altos de expresión se observan en mama, timo y en menor grado en pulmón, ovario y bazo.

Toda la información acerca de las funciones celulares de BRCA1/2 está asociada a la interacción de estas proteínas con la maquinaria básica de reparación y con procesos de remodelamiento de la cromatina. Como es sabido todos los mecanismos de reparación están presentes de manera constitutiva en todas las células y son activos de manera inde-

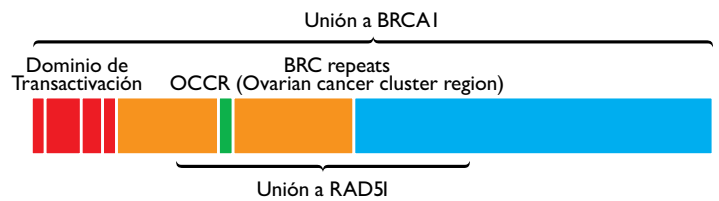


FIGURA 2 •

Estructura de la proteína BRCA2. Los sitios para su interacción con BRCA1 no han sido mapeados. La región central denominada OCC es donde se encuentran con mayor frecuencia las mutaciones asociadas a riesgo de cáncer de ovario.

pendiente a la fase del ciclo celular. La manera de explicar el porqué es precisamente en cáncer de mama en donde se han asociado alteraciones en la función de BRCA1/2, es debido a que durante el metabolismo estrogénico se generan especies altamente reactivas capaces de formar estructuras aberrantes (aductos) en el DNA. Estos productos se encuentran en mayor cantidad en aquellos órganos que responden fuertemente a estrógenos como la mama y el ovario. En pacientes con mutaciones germinales en BRCA1/2 los mecanismos básicos para detección y reparación de daño están alterados lo cual permite el cúmulo de mutaciones asociadas a la formación de estos aductos. (31)

El riesgo para cáncer de mama en personas con mutaciones en este gen se estima entre un 60 y un 85%, y el riesgo para cáncer de ovario entre un 10 y 20% (18).

La prevalencia de mutaciones en BRCA2 en la población general es desconocida, se ha estimado por estudios poblacionales en 1-2 personas por mil. Se han descrito mutaciones muy particulares en dos grupos étnicos específicos: población de Islandia donde la mutación 999del5 ocurre en el 0.6% de los casos y en 7.7% de mujeres y 40% de hombres con cáncer de mama (32); judíos Ashkenazi donde la mutación 6174delT ocurre con una frecuencia de cerca de 1% (23,33,34)

IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES EN RIESGO •

La historia familiar es la herramienta esencial para identificar y derivar pacientes en riesgo de cáncer

de mama hereditario, la identificación de familias en las cuales se demuestra un patrón hereditario de cáncer es importante para brindarles esquemas de seguimiento para detección oportuna. El reconocimiento de una susceptibilidad familiar a cáncer lleva al uso de herramientas moleculares con el fin de identificar portadores antes del inicio de la enfermedad y de esta manera reducir seguimiento innecesario para aquellas pacientes no portadoras.

La historia familiar debe ser tomada como parte del cuidado rutinario de la paciente, tanto por el médico de primer contacto como por el oncólogo; abarcando un mínimo de familiares de primer y segundo grado; ya que una buena historia familiar puede conducir al médico a integrar un diagnóstico sindromático y de esta manera alertarlo para realizar una referencia apropiada a un servicio de genética para recibir asesoramiento genético tanto la paciente como los posibles familiares en riesgo.

A continuación se enumeran los puntos a considerar durante el interrogatorio para la construcción de un árbol genealógico.

- Origen étnico
- Tener información de al menos tres generaciones (incluyendo la de la paciente)
- Incluir ambas ramas familiares (materna y paterna)
- Información de hombres y mujeres
- Nombre, edad de diagnóstico y estado actual de cada individuo (sanos y afectados)
- Diagnóstico histopatológico (siempre que sea posible)
- Precisar el órgano afectado
- Centro hospitalario donde fue atendido

Indagar sobre el grupo étnico es importante, ya que en caso del síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario dado por mutaciones en BRCA1 y BRCA2, existen mutaciones fundadoras en ciertos grupos étnicos como los encontrados en judías Ashkenazi y en población de Islandia (23,32-34). El efecto fundador es una prevalencia inusual de genotipos específicos en una po-

blación; ocurre cuando mutaciones específicas se encuentran con una frecuencia mayor a la esperada en una población. Estos efectos son resultado de migraciones geográficas, un limitado número de ancestros y catástrofes. Además de servir para clasificar a una paciente como de alto riesgo, ahorra la realización de búsqueda de mutaciones en ambos genes completos, ya que en estos grupos étnicos se inicia con la búsqueda de las mutaciones reportadas para ellos.

Aunque estos genes son transmitidos con un patrón de herencia autosómico dominante; es decir un individuo portador de una mutación tiene el riesgo de heredarlo a la siguiente generación del 50%, independientemente del sexo, se ha demostrado que no tienen penetrancia completa; es decir un individuo portador no tiene el 100% de posibilidades de desarrollar la enfermedad, ya que el comportamiento celular de la mutación es como el de los genes recesivos y por lo tanto se requiere de la pérdida de la copia normal para expresar el fenotipo maligno.(35) En un árbol genealógico clásico de herencia autosómica dominante cada individuo afectado tendrá un padre afectado; sin embargo, por diferentes razones esto no siempre podemos verlo en los síndromes de cáncer hereditario. Una razón es que aunque tenga el gen mutado, aún no ha desarrollado la enfermedad a la edad actual, otra razón es que el gen tenga predilección por órganos que no se ven en ambos sexos, como es el caso de los genes BRCA; por ejemplo los hombres no pueden desarrollar cáncer de ovario y generalmente no desarrollan cáncer de mama como consecuencia de mutaciones en BRCA1; sin embargo, los hombres pueden ser portadores y por lo tanto transmisores de un gen mutado a la siguiente generación. Por estas razones en familias con sospecha de un síndrome de cáncer hereditario, se puede ver “salto” de generaciones o individuos no afectados de cáncer con hijos afectados, de aquí la importancia de interrogar datos de al menos tres generaciones, incluir información de hombres y mujeres así como tomar en cuenta ambas ramas familiares, ya que se pueden ver padres sanos con hijas afectadas o como en el ejemplo

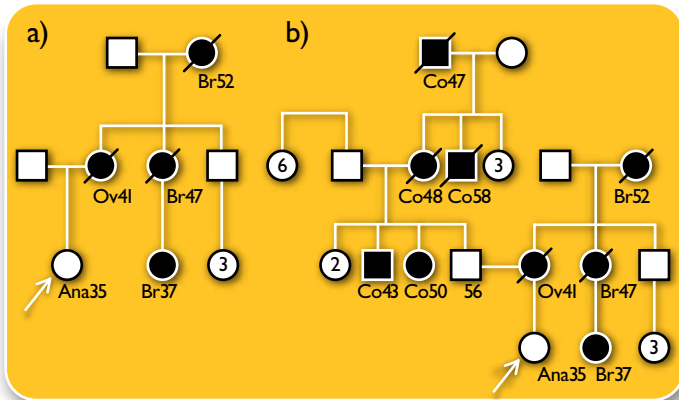


FIGURA 3 •

Árbol genealógico de paciente de 35 años que acude para conocer su riesgo de padecer cáncer de mama ovario (A) cuando se realiza interrogatorio de rama paterna se encuentra también riesgo para síndrome de Lynch I (B)(Br: cáncer de mama. Ov: cáncer de ovario. Co: cáncer de colon no polipósico)

de la figura 3, en el cual la paciente índice (señalada con una flecha) acude al médico preocupada por contraer cáncer de mama u ovario y es clara su preocupación ya que su madre tuvo cáncer de ovario, su abuela, tía y prima por rama materna tuvieron cáncer de mama, todas ellas fueron diagnosticadas en etapa premenopáusica; con esta historia, esta familia es candidata para realizar una prueba molecular para los genes BRCA (Fig. 3a). Cuando se interrogan los antecedentes paternos (Fig. 3b) se ve que cinco familiares paternos en tres generaciones desarrollaron cáncer de colon a edades tempranas poniendo a la paciente en riesgo de haber heredado también un probable síndrome de Lynch I. Cuando se le dio asesoramiento a la paciente acerca de las dos enfermedades se mostró sorprendida; pero ahora tiene mayor información para poder tomar decisiones sobre su seguimiento y tratamiento en ambos casos.

En la consulta nos podemos encontrar pacientes conocedores de su historia médica familiar, pero aún el más enterado, puede dar información errónea o falsa, por esto es importante obtener confirmación del diagnóstico en forma de reporte de patología o nota médica. Desafortunadamente el proceso para obtener la documentación necesaria puede llevar mucho tiempo y ser frustrante tanto para el paciente como para el médico y muchas veces, aunque se haga el mejor esfuerzo no

se puede reunir la información necesaria, en este caso será mejor enfocar los esfuerzos del paciente a conseguir los diagnósticos que sean claves para interpretar la historia de cáncer. En el ejemplo de la figura 4, la paciente acude a la consulta por tener dudas acerca de su riesgo para padecer cáncer de mama ya que su madre falleció a edad temprana por esta patología. Cuando se realiza el árbol genealógico se ve que la paciente no tiene clara su historia familiar y los datos son insuficientes para integrar un diagnóstico, se le solicita indagar datos precisos sobre los padecimientos de sus familiares. En la siguiente cita, la paciente trae consigo documentos donde se mencionan los diagnósticos de sus familiares pudiendo de esta manera integrar que se trata de un síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario probablemente por mutación en BRCA2 ya que existe un hombre afectado de cáncer de mama.

Se debe ayudar al paciente a obtener una buena historia familiar; para los genetistas queda claro que obtener esta información puede ser tedioso, consume tiempo y en algunos casos puede provocar desgaste emocional, es necesario que se le sugieran al paciente algunas formas de tener la información necesaria con el mínimo esfuerzo o involucro de otros familiares. Por ejemplo, si un paciente no se siente cómodo al preguntar sobre el padecimiento de un tío al cual no ha visto en mucho tiempo, puede valerse de algún otro familiar que tenga buena

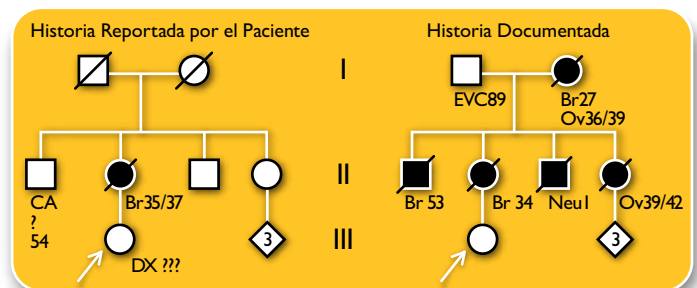


FIGURA 4 •

Se muestra el árbol genealógico de una paciente de 30 años de edad, que acude para conocer su riesgo de padecer cáncer de mama, por los antecedentes poco claros se solicita documentación de los diagnósticos con los que al final se integra un síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario.(EVC: evento vascular cerebral. Br: cáncer de mama. Ov: cáncer de ovario. Neu: neumonía)

relación con el tío y de esa manera tener la información o hacer un cuestionario con nuestra ayuda para interrogar a los familiares en reuniones ya que habrá algunos que vivan en lugares lejanos y solo en estas ocasiones visitan a la familia.

Durante el interrogatorio de los antecedentes familiares los pacientes cuentan las historias de sus familiares detrás del diagnóstico de cáncer, esta discusión familiar nos puede dar información acerca de la relación del paciente con otros miembros de la familia, la propia percepción del paciente de riesgo de enfermedad hereditaria y hasta las actitudes que puedan tener acerca de la realización de pruebas moleculares y sus consecuencias; todo esto nos sirve para evaluar el estado psicosocial del paciente y la familia.

Se debe decidir junto con el paciente la información que no quiera que se incluya en el árbol genealógico, como pueden ser el nombre completo de sus familiares, el resultado del estudio molecular, adopción, enfermedades mentales, alcoholismo, portadores de VIH, etc.

Por último se debe revisar minuciosamente con el paciente el árbol genealógico una vez que fue completado para confirmar o corregir la información que contenga.

Las pacientes usualmente llegan referidas a la consulta de genética con diagnóstico preciso, sin embargo, habrá algunas que desconocen su diagnóstico por lo que será necesario obtener la documentación necesaria para conocerlo, es importante por esta razón tener los nombres de los hospitales donde fue atendida y de esa manera conocer los tratamientos a los que ha sido sometida.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LOS GENES BRCA1 Y BRCA2 •

Las pruebas moleculares siempre deben ir acompañadas de asesoramiento genético antes y después de la misma (36)

El asesoramiento genético consiste en educar a los individuos en riesgo o afectados de cáncer acerca del papel de los genes en la transmisión de la enfermedad; asesorar a un individuo sobre la posible presencia de un síndrome de cáncer hereditario en él y su familia, explicar las implicaciones tanto positivas como negativas de realizar pruebas moleculares; hacer recomendaciones sobre los planes de manejo y dar soporte para ayudar al individuo a resolver los problemas psicosociales que pudieran presentarse durante el proceso; como se mencionó anteriormente debe ser dado siempre antes de la realización de pruebas moleculares, con la finalidad de que el paciente tenga toda la información para tomar una decisión de cómo proceder con el diagnóstico molecular.

El proceso de asesoramiento genético, se debe llevar a cabo por un equipo multidisciplinario que incluye a un oncólogo, psicólogo o psiquiatra y genetista médico. Los primeros, serán los encargados de canalizar a las pacientes con sospecha de un síndrome de cáncer hereditario y una vez que una paciente sea detectada como portadora de una mutación también se encargará de dar opciones de tratamiento. El psicólogo o psiquiatra se encargará de tratar a aquellos pacientes que tengan problemas de asimilación de riesgo hereditario de enfermedad y a aquellos que tengan reacciones psicológicas adversas al recibir el resultado de las pruebas moleculares. El genetista permanecerá durante todo el proceso con el paciente y la familia para aclarar dudas, ayudar a resolver problemas sobre planes futuros, asesorando sobre riesgo en la descendencia de los portadores de mutaciones, recomendando programas de manejo (seguimiento, quimioprevención, cirugía profiláctica) y referir a los pacientes a los especialistas que puedan brindarles estos servicios.

La primera consulta lleva alrededor de una a dos horas, esto dependerá de cada paciente. En las consultas subsiguientes se aclararán dudas acerca del asesoramiento inicial y se darán tantas citas como sea necesario para que el paciente quede conforme con la información que se da sobre su padecimiento y tome una decisión sobre someterse o no a diagnóstico molecular.

CLASIFICACIÓN DE FAMILIAS EN BAJO, MODERADO O ALTO RIESGO •

Distinguir entre familias que tienen bajo, moderado o alto riesgo para un síndrome de cáncer hereditario es útil para el asesoramiento y las recomendaciones de seguimiento. En algunos casos, no es posible interpretar la historia familiar de cáncer.

Basándose en la recolección e interpretación de la historia de cáncer, las familias pueden ser clasificadas de la siguiente manera:

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 puede haber 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. En el ejemplo de la *figura 5*, una mujer de 30 años actualmente sana, consulta por tener antecedentes de cáncer por rama paterna; abuelo con cáncer hepático a los 69 años, abuela con cáncer de mama a los 69 años, tío abuelo con cáncer de próstata a los 81 años, tío con cáncer pulmonar a los 62 años (con el antecedente de ser fumador crónico), y un primo con leucemia

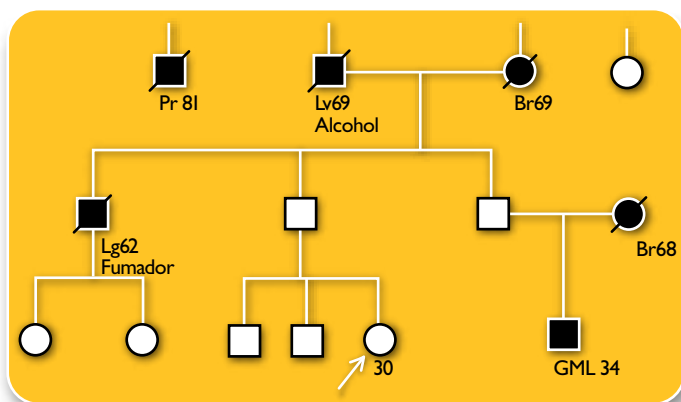


FIGURA 5 •

Mujer de 30 años que acude a la consulta para conocer su riesgo de padecer cáncer por sus antecedentes familiares. En este caso aunque existe la presencia de varios casos, la edad no es temprana, existen factores ambientales y no hay integración de un cuadro sindrómico. (Pr: cáncer de próstata. Lv: cáncer hepático. Br: cáncer de mama. Lg: cáncer pulmonar. GML: leucemia granulocítica crónica).

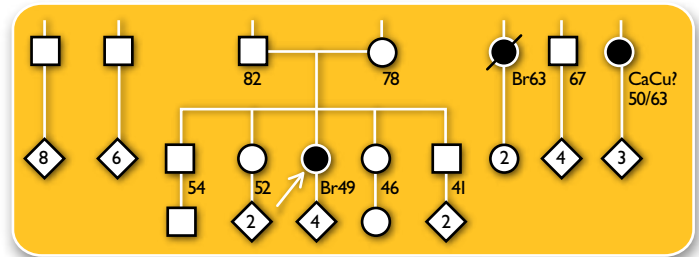


FIGURA 6 •

Árbol genealógico de paciente con cáncer de mama que inició a los 49 años, tiene como antecedente tía materna con cáncer de mama a los 63 años y tía materna con probable cáncer cervicouterino a los 50 años, actualmente viva de 63 años. Aunque tiene antecedente de cáncer de mama por rama materna no cumple criterios para síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario.

granulocítica crónica a los 34 años. En este caso la tía con cáncer de mama a los 68 años no importa ya que es familiar política.

2. Familias de riesgo moderado: Estas familias tienen algunos hallazgos sugestivos de un síndrome de cáncer hereditario; sin embargo, no cumple criterios estrictos, o tiene características que son inconsistentes con el síndrome. En estos casos se debe hacer una lista comparativa de hallazgos que se cumplen para el síndrome contra los que no y de esa manera decidir si vale la pena someterse a un diagnóstico molecular. En la *figura 6* se muestra un familia, en la cual la paciente índice tiene diagnóstico de cáncer de mama unilateral a los 49 años, tiene como antecedentes de importancia dos tías con cáncer por rama materna, una de ellas con cáncer de mama unilateral a los 63 años y otra con probable cáncer cervicouterino diagnosticado a los 50 años, actualmente viva de 63 años; con estos datos no se cumplen criterios para síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario, en primer lugar quedaría por confirmar el diagnóstico de la tía con cáncer cervicouterino; ya que podría tratarse de un cáncer de ovario o endometrio. Sin embargo, las edades de presentación tampoco coinciden con una enfermedad hereditaria.

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. Las familias con estas características, deben ser ase-

sorados como de alto riesgo por cumplir criterios clínicos de la enfermedad aún cuando la prueba molecular no sea informativa. En el ejemplo de la figura 7; es claro el patrón de herencia autosómico dominante del cáncer de mama, las edades de presentación son temprana (excepto en la madre de la paciente índice) y una característica muy importante es la presencia de cáncer de mama en un varón. Por estas razones esta familia debe ser asesorada para someterse a pruebas moleculares en busca de mutaciones en BRCA2.

INDICACIONES PARA PRUEBAS MOLECULARES •

Dado que sólo del 5 al 10% de los casos de cáncer tienen un componente hereditario, las pruebas moleculares no son apropiadas como pruebas de tamizaje para todas las pacientes con cáncer de mama.

El National Cancer Institute de Estados Unidos define a una mujer con alto riesgo para desarrollar cáncer de mama/ovario hereditario como:

- Mujer con cáncer de mama diagnosticada antes de los 30 años; o
- Mujer con cáncer de mama u ovario diagnosticada antes de los 50 años y que tiene una hermana, madre o hija con cáncer de mama diagnosticada antes de los 50 años o
- Mujer con cáncer de mama u ovario de una familia con dos o más casos de cáncer de mama y uno o más casos de cáncer de ovario; o Mujer sin

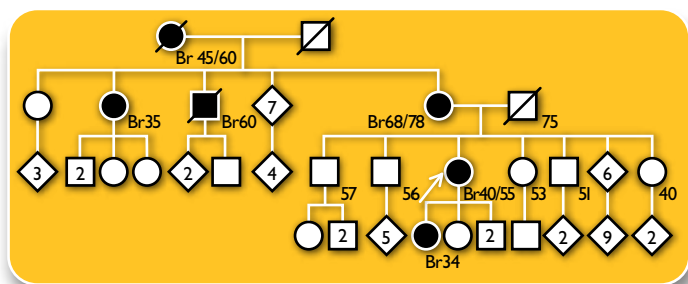


FIGURA 7 •

Familia en la cual la paciente índice presenta cáncer de mama a los 40 años, actualmente tiene 55 años, tiene el antecedente de madre con cáncer de mama a los 68 años e hija con mismo padecimiento a los 34 años. Por rama materna también presenta tía, tío y abuela con cáncer de mama. (Br: cáncer de mama)

cáncer quién es un familiar en primer grado de alguien con una mutación conocida en BRCA1 o BRCA2; o Mujer judía Ashkenazi con cáncer de mama diagnosticada antes de los 40 años o con cáncer de ovario diagnosticada a cualquier edad.

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomienda que el diagnóstico molecular se debe ofrecer cuando (36)

1. El individuo tiene historia personal o familiar sugestiva de una condición genética de susceptibilidad a cáncer.
2. La prueba molecular pueda ser adecuadamente interpretada y
3. 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.

Una vez decidido que se realizará la prueba molecular, el siguiente paso es decidir a que miembro de la familia se debe hacer inicialmente. La prueba de preferencia debe realizarse en alguien que actualmente padezca un cáncer relacionado al síndrome, dadas las limitaciones y variaciones que existen en los genes que se estudian. Una vez que se tiene el resultado en el caso estudiado, se podrá buscar la mutación en el resto de la familia que según el análisis del árbol genealógico este en riesgo de haber heredado la enfermedad. Al ser un padecimiento de la edad adulta, no se ofrece la prueba molecular a menores de edad, cada individuo debe ser capaz de decidir informadamente el realizar o no la prueba molecular en forma predictiva; es recomendable que se firme un consentimiento informado, tomando en cuenta los siguientes elementos:

1. Información acerca de la prueba específica a realizar
2. Implicaciones de un resultado positivo, negativo o inespecífico
3. Posibilidad de que la prueba no sea informativa
4. Opciones de estimación de riesgo sin prueba molecular

5. Riego de transmitir la mutación a los hijos
6. Certeza de la prueba molecular
7. Tiempos implicados en la prueba y en el asesoramiento
8. Implicaciones psicológicas de los resultados (beneficios y riesgos)
9. Riesgo de discriminación laboral y por parte de aseguradoras
10. Temas de confidencialidad
11. Opciones y limitaciones de seguimiento médico y estrategias de prevención
12. Importancia de compartir los resultados con otros familiares en riesgo para que puedan beneficiarse también de la información. (36)

RESULTADOS DE LA PRUEBA MOLECULAR •

En este tipo de pruebas moleculares se pueden tener tres posibles resultados:

Resultado negativo: Es cuando no hay mutación detectable en el gen; puede ser erróneo ya que una mutación indetectable puede estar presente en el individuo o la familia. Se debe tener en cuenta información acerca de la sensibilidad de las pruebas de laboratorio utilizadas para tener en cuenta un posible resultado falso negativo.

Resultado indeterminado: **a)** cuando el significado clínico de un resultado molecular no puede ser interpretado; esto sucede cuando un miembro de la familia no está disponible para la prueba molecular, en este caso el gen mutante original de la familia no es identificado. Es importante que el familiar que solicite la prueba entienda que aún cuando la prueba sea negativa, el resultado debe ser considerado indeterminado y los miembros de la familia tendrán que seguir tratándose como individuos de alto riesgo **b)** cuando se detecta una variante genética de significado incierto, el resultado deberá considerarse indeterminado. El laboratorio es incapaz de interpretar si este resultado se considera como variante normal o no.

Resultado positivo: Indica la presencia de una mutación patogénica y, por lo tanto, el individuo estará

en riesgo incrementado de desarrollar cáncer. Este riesgo puede variar de familia en familia debido a otros genes modificadores, estilo de vida o la presencia de otros factores de riesgo epidemiológico (37).

El asesoramiento genético no termina cuando se dan los resultados a los pacientes sino que se darán citas posteriores para discutir los resultados unos días o semanas después de haberlos ofrecido. Aquellos con resultados positivos, se citan aproximadamente una semana después y 2 semanas posteriores para estar seguros de que entendió lo que se habló durante la sesión de resultados y ayudar a tomar decisiones informadas, también se mantiene contacto telefónico como parte del programa de la clínica de cáncer hereditario. Se deberá canalizar a los pacientes a los servicios de especialidad a los que sea necesario y discutir la manera de comunicar los resultados a otros miembros de la familia que puedan ser beneficiados con la prueba, así como dar soporte emocional a los pacientes.

CONCLUSIÓN •

Como se puede ver el proceso de elección de pacientes y la realización de las pruebas moleculares, pasando por el asesoramiento genético, es largo y complejo, implica la intervención de un grupo multidisciplinario de especialistas y tener un laboratorio con experiencia en la realización de estas pruebas genéticas, en nuestro país no es común la práctica de las clínicas de cáncer hereditario; sin embargo, han surgido como una importante ayuda para los centros especializados en cáncer.

REFERENCIAS •

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world *J Clin Oncol*. 2006; 24:2137-2150 •
2. Secretaria de Salud RHNM. 2002 •
3. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 *Science* 1994;266:66-71 •
4. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2.

- Nature 1995; 378:789-792 •
5. Levine AJ, Wu MC, Chang A, et al The spectrum of mutations at the p53 locus. Evidence for tissue-specific mutagenesis, selection of mutant alleles, and "gain of function" phenotype *Ann NY Acad Sci.* 1995, 30: 111-120 •
 6. Rowley JD, Aster JC, Sklar J The impact of new DNA diagnostic technology on the management of cancer patients Survey of diagnostic techniques. *Arch Pathol Lab Med.* 1993;117:1104-1109 •
 7. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 *Science*, 1994; 266: 66-71 •
 8. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science.* 1990. 30; 250: 1233-1238 •
 9. Claus EB., Rish N., Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study *Am J Hum Genet* 1991, 48: 232-242 •
 10. Peto J, Easton DF, Matthews FE, Ford D, Swerdlow AJ. Cancer mortality in relatives of women with breast cancer: the OPCS study. *Int J Cancer.* 1996, 65: 275-283 •
 11. Friedrichsen DM, Malone KE, Doody DR, Daling JR, Ostrander EA. Frequency of CHEK2 mutations in a population based, case-control study of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res.* 2004;6:R629-635 •
 12. Osorio A, Rodriguez-Lopez R, Diez O, et al. The breast cancer low-penetrance allele 1100delC in the CHEK2 gene is not present in Spanish familial breast cancer population. *Int J Cancer.* 2004.1;108:54-56 •
 13. Lindor NM and Greene MH The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes. *JNCI* 1998,90: 1039-1071 •
 14. Walsh T, King MC. Ten genes for inherited breast cancer. *Cancer Cell.* 2007;11:103-105 •
 15. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990, 250: 1684-1689 •
 16. Easton DF, Ford D, Bishop DT Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1- mutation carriers *Am J Hum Genet.* 1995, 56: 265-271 •
 17. Scully R & Livingston D In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2 *Nature* 2000, 408: 429-432 •
 18. Nathanson K, Wooster R & Weber BL. Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nature Genet.* 2001; 7:552-556 •
 19. Yuan S, Lee S, Chen G, Song M, Tomlinson G & Lee EY. BRCA2 is required for ionizing radiation-induced assembly of Rad 51 complex in vivo *Cancer Res* 1999; 59:3547-3551 •
 20. Zhang H, Somasundaram K, Peng Y, Tian H, Bi D, Weber B & El-Deiry W. BRCA1 physically associates with p53 and stimulates its transcriptional activity *Oncogene.* 1998; 16: 1713-1721 •
 21. Ouchi T, Monteiro A, August A, Aaronson S & Hanafusa H. BRCA1 regulates p53-dependent gene expression. *Proc. Natl.Acad. Sci.* 1998, 95: 2302-2306 •
 22. Fútrella PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K, Tavtigian S. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas *Science* 1994; 166:120-122 •
 23. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1/2 among Ashkenazi Jews. *NEJM* 1997, 336: 1401-1408 •
 24. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 *Nature.* 1995, 378: 789-792 •
 25. Gayther SA, Mangion J, Ressel P, et al Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat Genet* 1997, 15: 103-105 •
 26. Bork, P., Blomberg, N. and Nilges, M. Internal repeats in the BRCA2 protein sequence. *Nat. Genet.* 1996; 13: 22-23 •
 27. Bignell, G., Micklem, G., Stratton, M. R., Ashworth, A. and Wooster, R. The BRC repeats are conserved in mammalian BRCA2 proteins. *Hum Mol. Genet.* 1997; 6, 53-58 •
 28. Chen, P. L., Chen, C. F., Chen, Y., Xiao, J., Sharp, Z. D. and Lee, W. H. The BRC repeats in BRCA2 are critical for RAD51 binding and resistance to methyl methanesulfonate treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998; 95:5287-5292 •
 29. Wong, A. K. C., Pero, R., Ormonde, P. A., Tavtigian, S. V. and Bartel, P. L. RAD51 interacts with the evolutionarily conserved BRC motifs in the human breast cancer susceptibility gene BRCA2. *J. Biol. Chem* 1997; 272: 31941-31944 •
 30. Scully R. Role of BRCA gene dysfunction in breast and ovarian cancer predisposition. *Breast Cancer Res.* 2000; 2: 324-330 •
 31. Venkitaraman A R. Functions of BRCA1 and BRCA2 in the biological response to DNA damage *Journal of Cell Science.* 2001; 114, 3591-3598 •
 32. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet.* 1996;12: 76-79 •
 33. Oddoux C, Struewing JP, Clayton CM, et al. The carrier frequency of the BRCA2 6174delT mutation among Ashkenazi Jewish individuals is approximately 1%. *Nat Genet.* 1996; 14: 188-190 •
 34. Roa BB., Boyd AA., Volcik K., Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet.* 1996, 14: 185-187 •
 35. Offit K. BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate. *J Natl Cancer Inst.* 2006, 6: 1675-1677 •
 36. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2003, 21:2397-2406 •
 37. Ochoa-Carrillo FJ, Vidal Millán S. Importancia del asesoramiento genético en familias con alta susceptibilidad a cáncer que serán sometidas a pruebas moleculares. *Cir Ciruj* 2006; 74:137-141 •