

CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO.

HEREDITARY BREAST CANCER.

Ángel Fernández T.^{1,2}, Aldo Reigosa Y.¹

ABSTRACT

Breast cancer occurs when breast cells grow out of control, because these exquisite escape controls that regulate cell proliferation, cell proliferation without causing a response to regulation. Most cases of breast cancer have no identifiable cause, but about 5 to 10% are caused by inherited genetic mutations. Although other genes as the cause of hereditary breast cancer, known most studies evaluating clinical management strategies have focused on women with mutations in BRCA1 or BRCA2 genes. Individuals carrying mutations in these genes have a significantly increased risk throughout his life of suffering this disease, compared to the risk of the general population.

KEY WORDS: Breast cancer, Heritable mutations, BRCA1 gene.

RESUMEN

El cáncer de mama ocurre cuando las células mamarias crecen sin control, debido a que éstas escapan de los exquisitos controles que regulan la multiplicación celular, ocasionando una proliferación celular sin respuesta a la regulación. 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 hereditarias. A pesar de que se conocen otros genes como causantes del cáncer de mama hereditario, la mayor parte de los estudios que evalúan las estrategias de manejo clínico se han centrado en mujeres con mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2 (BREAST CANCER, por sus siglas en inglés). Los individuos portadores de mutaciones en estos genes tienen un aumento significativo del riesgo a lo largo de su vida de padecer esta patología, comparado con el riesgo de la población general.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, Mutaciones hereditarias, Gen BRCA1.

INTRODUCCIÓN

Actualmente el cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Se le atribuyen 7,6 millones de defunciones (aproximadamente 13% del total de muertes) ocurridas en todo el mundo en 2008. Se prevé que el número de defunciones por cáncer siga aumentando y supere los 13,1 millones en 2030.^{1,2}

El cáncer de mama es considerado un problema de salud pública en muchos países desarrollados y en vías de desarrollo, debido a su frecuencia, a la cantidad de recursos que consume y a la alarma social que genera. En términos generales, se ha observado un aumento global de la incidencia del cáncer de mama, cuyas causas son en gran parte desconocidas.²

En los países industrializados el cáncer de mama representa la principal causa de muerte oncológica; en la población femenina se ha observado un incremento en el diagnóstico de esta patología en los estadios clínicos iniciales (I y II), que representan aproximadamente 85% de la totalidad de los casos que se diagnostican; esta realidad es muy diferente en Venezuela, donde el mayor porcentaje de los diagnósticos de cáncer de mama se realiza en estadios clínicos más avanzados (III y IV), constituyendo en la

Recibido: 30/04/2014 Aprobado: 20/05/2014

¹Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela. ²Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

Correspondencia: angelbiouc@gmail.com

actualidad, la primera causa de mortalidad en mujeres, después del cáncer de cuello uterino.¹⁻³

El cáncer es el crecimiento tisular patológico originado por una proliferación continua de células anormales, que produce una enfermedad por la posibilidad de elaborar sustancias con actividad biológica nociva, por su capacidad de expansión local o por su potencial de invasión y destrucción de los tejidos adyacentes o a distancia (metástasis). El cáncer de mama ocurre cuando las células mamarias crecen sin control, debido a que éstas escapan de los exquisitos controles que regulan la multiplicación celular, ocasionando una proliferación celular sin respuesta a la regulación.⁴

El carcinoma de mama es una enfermedad heterogénea compuesta de un número creciente de subtipos biológicos reconocidos, con una sustancial variabilidad en la evolución de la enfermedad dentro de cada categoría. Generalmente se acepta que el curso clínico variado de pacientes con tumores histológicamente idénticos, es el resultado de diferencias moleculares. Actualmente, existen cuatro clases moleculares de carcinoma de mama: a) luminal A, b) luminal B, c) HER2 y d) triple negativo (TN) con fenotipo basal y no basal.⁵⁻⁶

Los carcinomas de mama exhiben un amplio rango de fenotipos morfológicos y tipos histológicos específicos que tienen unas características clínicas y un pronóstico en particular. El carcinoma ductal infiltrante de la mama es el tipo histológico más frecuente, aproximadamente 80% es considerado de mal pronóstico debido a la complejidad celular evidenciada en los hallazgos moleculares. Está caracterizado por una proliferación de células epiteliales malignas de los ductos mamarios, que sobrepasan la membrana basal y cuyas formas de presentación, evolución clínica y respuesta al tratamiento sistémico empleado son extraordinariamente variables y heterogéneas, lo cual representa un reto permanente para el médico oncólogo.^{4,7}

La mayoría de los casos de cáncer de mama no tienen una causa identificable, pero aproximadamente entre 5 al 10% son causados por mutaciones genéticas hereditarias. A pesar de que se conocen otros genes como causantes del cáncer de mama hereditario, la mayor parte de los estudios que evalúan las estrategias de manejo clínico se han centrado en mujeres con mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2 (BREast CAncer, por sus siglas en inglés). Las portadoras de mutaciones en BRCA1 tienen un riesgo promedio de 60% para desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida y las portadoras de mutaciones BRCA2 un riesgo de 50%.^{8,9}

Hay que recordar que los genes son un conjunto de instrucciones (secuencias de ADN) que le indican a todas las células del cuerpo lo que deben hacer. Los genes, por ejemplo, determinan el color de los ojos, el grupo sanguíneo y la cantidad de dedos de los pies y las manos. Cada gen tiene 2 copias posibles llamadas alelos, uno de ellos procedente del padre y el otro de la madre. Por su parte, una mutación es cualquier cambio en la secuencia de nucleótidos del ácido desoxirribonucleico (ADN) correspondiente a un determinado gen.^{10,11}

BRCA1 y BRCA2, pertenecen al grupo de los genes supresores de tumores, cuya función clave es el mantenimiento de la integridad del ADN. Cada una de estos genes codifica proteínas que llevan el mismo nombre (BRCA1 y BRCA2, respectivamente), las cuales están implicadas en la reparación de roturas del ADN de doble cadena. Asimismo, son miembros de una compleja red de proteínas asociadas en múltiples funciones, como la regulación de la transcripción, remodelado de la cromatina, control del ciclo celular, regulación de centrosomas, inducción de la apoptosis, ubiquitinización y degradación proteica, entre otros.^{10,11}

Si una mujer hereda una mutación BRCA1 o BRCA2, las mamas y los ovarios serán los órganos más susceptibles de desarrollar el cáncer. La razón de la especificidad de estos tejidos que suelen malignizarse es desconocida, aunque se relaciona con la actuación de las hormonas esteroideas y sus receptores en estos tejidos.^{8,12}

Predisposición genética a cáncer de mama

Las mutaciones heredadas y adquiridas juegan un papel fundamental en el desarrollo del cáncer. Mientras que muchos tipos de cáncer resultan de alteraciones genéticas adquiridas en células somáticas, algunas pacientes con cáncer tienen mutaciones heredadas que juegan un papel etiológico muy importante en su padecimiento. Más de 50 diferentes tipos de cáncer demuestran contribución familiar sugiriendo una predisposición hereditaria, incluyendo tumores de mama, ovario, colon y próstata.^{9,13}

El cáncer de mama es considerado un desorden multifactorial causado tanto por factores genéticos como no genéticos. Actualmente se conocen varios genes asociados a cáncer de mama; algunos de ellos corresponden a síndromes genéticos infrecuentes que dentro de sus manifestaciones presentan esta patología, tales como: Síndrome de Cowden, Síndrome de Li-Fraumeni, Ataxia Telangiectasia, Síndrome de

Bloom, Síndrome de Peutz-Jeghers y Síndrome de Werner. Todos ellos presentan frecuencias poblacionales muy bajas y una contribución escasa al número de casos de cáncer de mama hereditario.^{12,13}

En líneas generales, los genes que hasta la fecha han sido identificados y cuyas mutaciones están asociadas con el cáncer hereditario de mama son: BRCA1, BRCA2, HRAS1, PTEN, Tp53, CHk2 y ATM. Todos ellos forman parte de la maquinaria celular que mantiene la integridad genómica y repara el ADN.^{8,9}

Base biológica del cáncer de mama hereditario

El cáncer se produce a partir de mutaciones en diversos genes en una sola célula, que permiten eludir el control normal de crecimiento y proliferación, hasta el desarrollo de un tumor clínicamente evidente. Muchos de estos tumores son el resultado de mutaciones que afectan esencialmente a genes de dos tipos: a) oncosupresores y b) protooncogenes.^{10,11}

Los genes oncosupresores causan cáncer como consecuencia de una mutación experimentada por la forma normal, llamada también, gen supresor de tumores o antioncogén. La forma normal del gen codifica una proteína antioncogénica que actúa deteniendo la proliferación o bien induciendo la apoptosis, como por ejemplo, el gen p53.^{10,11}

Por su parte, el protooncogén codifica una proteína normal, generalmente relacionada con la proliferación celular o la apoptosis, que actúa sólo cuando recibe señales reguladoras específicas. Por el contrario, la forma mutada u oncogén expresa una proteína anormal (oncoproteína) que se mantiene activa independientemente de las señales reguladoras.^{10,11}

Las mutaciones suelen ser adquiridas, por exposición a carcinógenos internos o externos o fallos ocurridos durante la división celular, pero en una minoría de casos, las mutaciones son heredadas. Estas mutaciones, denominadas germinales, se encuentran en espermatozoides u óvulos y se transmiten a través del cigoto a todas y cada una de las células del nuevo individuo. Por ende, el cáncer hereditario se produce debido a que todas las células somáticas del organismo presentan alterada una de las dos copias del gen. La probabilidad de que se pierdan la otra copia en este individuo, es alta, debido a que sólo debe mutar el otro alelo en cualquier célula somática. El incremento de riesgo causado por las mutaciones heredadas supera en mucho los riesgos por otros factores.^{8,13,14}

Aunque estos genes son transmitidos con un patrón de herencia autosómico dominante; es decir un individuo portador de una mutación tiene 50% de riesgo de heredarlo a la siguiente generación, independientemente del sexo y se ha demostrado que no tienen penetrancia completa, es decir, un individuo portador no tiene 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 del gen para expresar el fenotipo maligno.¹²

Datos epidemiológicos

La prevalencia de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 varía de acuerdo con el país y el grupo étnico. Entre los diferentes grupos étnicos la frecuencia más alta se encuentra en los individuos con ancestros judíos asquenazí, de origen europeo. Entre otras poblaciones con alta presencia de mutaciones, se incluye la de países como Islandia, Canadá (especialmente franco-canadienses), Polonia y Holanda. Esta prevalencia se debe a la presencia de mutaciones fundadoras, que son una o más mutaciones específicas en esas poblaciones que han sido heredadas de un ancestro común y que se han ido amplificando a través de las generaciones, contribuyendo a ello el aislamiento geográfico de la población.^{9,13}

Los primeros estudios realizados sobre expresión de genes apoyaron la idea de que los cánceres de mama hereditarios, en especial aquellos vinculados a mutaciones BRCA1, eran diferentes en muchas formas de los cánceres no-hereditarios. Éstos poseen características clínicas e histopatológicas diferentes de las que presentan los cánceres de mama esporádicos, entre las que se incluyen:

- a) Edad más joven al diagnóstico.
- b) Frecuencia de afectación bilateral (ambas mamas).
- c) Peor pronóstico y mayor agresividad, debido a la aneuploidía (cambio en el número cromosómico), alto grado histológico e índice de proliferación elevado.^{15,16}

Además, los carcinomas de mama asociados a mutaciones BRCA1 son más frecuentemente de tipo TN con fenotipo basal, en comparación a los que presentan alteración de BRCA2 o los esporádicos. Como se mencionó anteriormente, el fenotipo basal es uno de los subgrupos moleculares y se caracteriza por presentar negatividad para los receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y HER2 (triple negativo), además de expresar marcadores basales/mioepiteliales, tales como las citoqueratinas 5/6, 14 y 17, así como la P-cadherina, CD10, p63, EGFR, actina, calponina, entre otros.^{15,16}

Por su parte, los tumores asociados a mutaciones de BRCA2 son más diversos, aunque con una preponderancia a la expresión de receptores hormonales. Estos tipos de tumores no han sido estudiados profundamente desde el punto de vista de la expresión génica, pero el análisis mediante inmunohistoquímica no parece incluirlos en el fenotipo epitelial basal, y no han sido asociados con un pronóstico adverso.^{13,15,16}

El riesgo de padecer cáncer de mama en las mujeres que tienen la madre o hermana con esta patología es dos o tres veces superior al del resto de la población. En aquellos casos en que estaban afectas ambas, la madre y la hermana, el riesgo aumenta hasta 6,5 veces respecto a la población sin antecedentes familiares de primer grado.^{13,17}

Al tratarse de una mutación germinal la que causa la predisposición al cáncer, es decir, presente en cualquier célula nucleada del organismo, se necesitan muy pocas mutaciones somáticas, en el ámbito de las células ductales de la mama, para que tenga lugar el desarrollo de la neoplasia. Puede ser heredada tanto de la madre como del padre, estando presente la mutación desde el nacimiento en las portadoras.^{8,9}

El gen BRCA1 y la función de su proteína

BRCA1 es un gen supresor de tumores humano, que regula el ciclo celular y evita la proliferación incontrolada. La proteína BRCA1, producto de este gen, forma parte del sistema de detección y reparación de los daños del ADN. BRCA1 está situado en el brazo largo del cromosoma 17. En las mujeres portadoras de mutaciones en el gen, el riesgo acumulado hasta los 70 años se estima entre 50 y 95% para cáncer de mama y entre 22 y 66% para cáncer de ovario. El varón portador de la mutación BRCA1 tienen un 1% de riesgo aproximado para desarrollar cáncer de mama.^{8,18}

La primera evidencia de la existencia de este gen la obtuvo Mary-Claire King (genetista estadounidense) en la Universidad de California en 1990. Cuatro años después, en 1994, tras una carrera internacional por hallarlo, el gen fue clonado por la Universidad de Utah, la "National Institute of Environmental Health Sciences" y "Myriad Genetics".^{8,9}

El BRCA1 se expresa en distintos epitelios del organismo durante el desarrollo, y su expresión se ve aumentada durante el embarazo y disminuye tras el parto. Se ha observado que el BRCA1 es inducido por

estrógenos. La inhibición del BRCA1 causa un aumento de la proliferación de células del epitelio mamario tanto normales como cancerosas. En los cánceres de mama hereditarios y en algunos esporádicos, se ha detectado una menor expresión de la proteína BRCA1 normal.^{17,18}

De acuerdo con esto la expresión del gen normal, pero no de las formas mutadas, inhibe el crecimiento de células tumorales de mama y ovario. La delección de los diez últimos aminoácidos de la proteína BRCA1 es suficiente para abolir su capacidad de inhibir el crecimiento tumoral.¹⁸

Aproximadamente la mitad de los tumores de mama y ovario de las portadoras de mutaciones, presentan la pérdida de la copia normal del gen, quedando sólo la forma que contiene la mutación heredada, lo cual indica el carácter de BRCA1 como gen supresor y su efecto específico sobre la génesis de estos tipos de cánceres.^{18,19}

Tipos de mutaciones de BRCA1

Suelen consistir en pequeñas inserciones o deleciones en la secuencia de ADN correspondiente al gen BRCA1, que provocan un cambio en el marco de lectura, dando lugar a la aparición de un codón de parada prematuro, cuya consecuencia es el truncamiento de la proteína BRCA1. Hasta la fecha se han descrito centenares de mutaciones distintas en BRCA1 y BRCA2, recogidas en la base de datos "Breast Cancer Information Core" (BIC) (<http://research.nhgri.nih.gov/bic/>) (16,18). Habitualmente, un gen BRCA1 mutado produce una proteína que no funciona correctamente porque es anormalmente corta. Las proteínas defectuosas BRCA1 no están en condiciones de ayudar a corregir las mutaciones que se producen en otros genes. Estos defectos se acumulan y pueden permitir a las células crecer y dividirse de forma descontrolada.^{18,20}

El gen BRCA2

La proteína BRCA2 es una proteína codificada en humanos por el gen BRCA2 (localizado en el brazo largo del cromosoma 13). Al igual que el BRCA1, el BRCA2 pertenece a la familia de genes supresores de tumores y está implicado en la reparación de errores de cortes en la doble hebra de ADN.^{8,9}

Ciertas variaciones del gen BRCA2 pueden causar un incremento del riesgo de sufrir cáncer de mama. Se han identificado cientos de mutaciones en este gen, muchas de las cuales causan un incremento del riesgo a sufrir cáncer. Estas mutaciones suelen ser inserciones o

deleciones de un pequeño número de pares de bases de ADN en el gen. Como resultado de estas mutaciones, la proteína codificada BRCA2 es anormal y no funciona correctamente.^{9,21}

Las alteraciones de este gen podrían ser responsables de 25-30% de los casos de cáncer de mama. La mujer portadora de la mutación BRCA2 tiene un riesgo aproximado de 50-85% para desarrollar cáncer de mama y de 15-20% para cáncer de ovario. El varón portador de la mutación BRCA2 tiene 7% de riesgo aproximado de padecer de cáncer de mama.^{9,18}

Recomendaciones para las mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 y/o BRCA2

La historia familiar es la herramienta esencial para identificar y derivar pacientes con 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 la detección oportuna. 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 (madre, hermana, primas).^{20,21}

El reconocimiento de una susceptibilidad familiar a cáncer lleva al uso de herramientas moleculares con el fin de identificar a los portadores antes del inicio de la enfermedad y de esta manera reducir el seguimiento innecesario en aquellas pacientes no portadoras.²²

El diagnóstico molecular identifica individuos, tanto sanos como ya afectados, que pueden beneficiarse de opciones médicas específicas para su alto riesgo heredado y que suelen consistir en supervisión y detección precoz, cirugía profiláctica o quimioprofilaxis.^{8,17-19}

a) Detección precoz. Incluye la autopalpación de las mamas a partir de los 18 años de edad y el inicio de mamografías anuales, así como ecografías transvaginales y determinación del marcador tumoral CA-125 cada 6 o 12 meses, para la detección precoz del cáncer de mama y de ovario, respectivamente. Estas prácticas deberían iniciarse a los 25 años de edad o al menos 10 años antes del diagnóstico del primer caso de cáncer de mama en la familia.^{8,23}

b) Cirugía profiláctica. La mastectomía profiláctica bilateral reduce el riesgo de aparición de cáncer de mama en un 90%, aunque no desaparece totalmente la posibilidad de malignización de tejido residual. Debe

considerarse en mujeres cuyas mamografías son de difícil interpretación (mamas fibroquísticas o mamas muy densas en mujeres jóvenes), con lesiones premalignas de alto riesgo o en aquellas cuyas parientes de primer grado (madre, hermana, hija) han sufrido cáncer de mama o de ovario. Sin embargo, esta medida tiene efectos considerables de tipo físico y psicológico.^{8,24}

c) Quimioprevención. Es un área controvertida en general y, especialmente, en el cáncer de mama hereditario. El uso del tamoxifen administrado durante 5 años parece ser efectivo en la reducción del riesgo (cerca de 40%) en mujeres con antecedentes familiares o personales. Sin embargo, existen dudas acerca de cuál es el grado de riesgo que requiere el uso de este fármaco y a qué edad debe comenzarse su administración, sin embargo, algunos trabajos recientes sugieren su administración de por vida.^{8,24-26}

Hay que considerar, que el hallazgo de la mutación permite mejorar la estimación del riesgo personal y tomar decisiones clínicas consecuentes. Esta estimación es siempre aproximada, puesto que existen factores modificadores genéticos, ambientales, de la historia reproductiva de la mujer, etc., capaces de alterar la predisposición de cada individuo, generando diferencias de expresividad y penetrancia (tipo de cáncer y probabilidad de desarrollarlo, respectivamente) entre portadores, incluso de una misma familia.²³

Diagnóstico de las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2

Las pruebas utilizadas para detectar las alteraciones de estos genes, deberían ir acompañadas de asesoramiento genético antes y después de ser realizadas. 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 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.²⁴⁻²⁶

El proceso de asesoramiento genético, se debe llevar a cabo por un equipo multidisciplinario que incluye a un oncólogo, psicólogo o psiquiatra y un médico genetista.^{17,21}

Con los avances de la biología molecular y el advenimiento de las pruebas genéticas en la práctica

oncológica, se han desarrollado varias técnicas que permiten la identificación de las principales mutaciones encontradas en los genes BRCA, la gran mayoría fundamentadas en la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación del ADN.^{12,17,21}

Sin embargo, estos análisis son costosos y, por lo tanto, su disponibilidad es limitada, así como su aplicación a gran escala. La poca disponibilidad se ve acrecentada en muchos países, por la escasez de centros entrenados y capacitados para practicar estas pruebas genéticas, lo que ha determinado el empleo de otras técnicas, como por ejemplo, la inmunohistoquímica (IHQ).^{6,27}

La IHQ es una técnica usada para detectar y cuantificar diversos marcadores (proteínas) en primera instancia en el cáncer de mama. Esta técnica mide la sobreexpresión de la proteína utilizando anticuerpos específicos contra la proteína BRCA1, ubicada en el núcleo de la célula tumoral. Uniendo la técnica con la utilización de matrices de tejido (proporciona la posibilidad de estudiar la proteína de manera masiva), se reduce considerablemente el costo de la prueba, haciéndola más accesible a la población.^{27,28}

Los criterios para indicar estos análisis varían de acuerdo con el país y con la población estudiada. No existen criterios de selección unánimes, pero todos incluyen los indicios de riesgo de predisposición heredada: número de cáncer de mama y de ovario en la familia, edad precoz de diagnóstico, presencia de cáncer de mama bilateral o masculino, entre otros.^{29,30}

En caso de no haber una historia familiar, debe indicarse a todas aquellas mujeres que tengan cáncer de mama triple negativo y que hayan sido diagnosticadas a los 40 años de edad o antes, también a todas aquellas mujeres con cáncer de ovario. En el caso de que estas condiciones no estén presentes, se debe realizar a las mujeres que tengan una historia familiar significativa: dos o más casos de cáncer de mama diagnosticados a temprana edad (menores de 50 años) o cáncer de ovario diagnosticado a cualquier edad.³¹⁻³³

La Sociedad Española de Oncología Médica considera otros criterios, como por ejemplo: a) un caso de cáncer de mama en una mujer de menos de 50 años o bilateral, y un caso de cáncer de ovario en familiares de primer grado o segundo grado (prima, abuela, tía), b) dos casos de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado y c) un caso de cáncer de mama en varón y al menos un familiar de primer o segundo grado con cáncer de mama u ovario. Asimismo, se aconseja la

realización en la población en general o en pacientes sin cáncer pero con lesiones proliferativas de la mama, como por ejemplo, hiperplasia ductal usual o atípica, papiloma intraductal, adenosis esclerosante y carcinoma ductal o lobulillar in situ. El manejo e interpretación de los análisis genéticos son los siguientes:^{24,31-33}

a) Resultado negativo. En la mujer afectada de cáncer: la falta de detección de la mutación provee una información limitada y debe ser interpretada con mucho cuidado, pues la causa del cáncer no ha sido aún establecida. Las posibilidades pueden ser que el cáncer esté asociado a una mutación que no ha sido detectada por el método utilizado, que sea causado por una susceptibilidad genética diferente o porque es el resultado de factores no hereditarios. En las(os) parientes no afectados: confirma que esta persona no ha heredado la mutación específica para esa familia. Tanto en el caso de la mujer afectada de cáncer como de la no afectada, la familia debe saber que un resultado negativo no elimina la posibilidad de que exista un factor hereditario en ésta.^{8,24,34}

b) Resultado positivo. En la mujer afectada de cáncer: esto confirma la asociación del cáncer con un origen genético y preestablece una mutación específica para esa familia. En las(os) parientes no afectadas: confiere un riesgo aumentado para los cánceres asociados a mutaciones en BRCA1 o BRCA2. En este caso se recomienda ofrecer tratamiento profiláctico y seguimiento adecuado.^{8,33-36}

Conclusiones

La etiología del cáncer de mama es desconocida, pero se han implicado factores de riesgos hormonales, reproductivos, ambientales y hereditarios. Aunque la mayoría de los carcinomas de mama son esporádicos, los avances de la genética han demostrado la base hereditaria para un subgrupo de estos tipos de cáncer. Uno de los principales factores de riesgo es la presencia de cáncer de mama en familiares de primer grado.^{10,11}

Diversos estudios han estimado que entre 5% y 10% de todos los tumores de mama presentan un componente hereditario directamente relacionado con mutaciones germinales en genes de transmisión autosómica dominante. 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.^{9,27}

El descubrimiento de los genes BRCA1 y BRCA2 en 1994 y 1995, respectivamente, ha llevado a la

práctica la prevención oncológica y pruebas genéticas cada vez más sofisticadas que permiten la pesquisa de mujeres de alto riesgo a padecer cáncer de mama de origen hereditario. El beneficio de una prueba genética en cualquier población se debe a la habilidad de la misma de reducir tanto la incidencia como la mortalidad del cáncer de mama. Actualmente, sólo las mutaciones en los genes BRCA1/2 son criterio para indicar una prueba genética.^{18-20,35}

La investigación a lo largo de los últimos años ha permitido una mejor comprensión de la biología del cáncer de mama asociado a las mutaciones en BRCA. Ahora parece claro que la predisposición hereditaria debido a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, resultan ser, por muchas razones, enfermedades diferentes. Los riesgos cuantitativos de cáncer asociados con las mutaciones BRCA1 o BRCA2 difieren, particularmente en el caso de cáncer de ovario. Aún más, los cánceres de mama que surgen en pacientes portadoras de una mutación en BRCA1 tienen una tendencia a manifestarse como un subtipo específico de cáncer de mama, propensión que no resulta evidente en la enfermedad asociada a mutación de BRCA2.³⁶⁻⁴⁰

A pesar de que esto no posee una relevancia clínica inmediata, se confirma que en cánceres que surgen en portadoras de mutaciones en BRCA1, el comportamiento clínico es más agresivo y acorde a ello habría que ajustar las decisiones sobre terapia adyuvante (postoperatoria). Aunque no existen terapias específicas dirigidas contra el cáncer de mama hereditario, hay fármacos actualmente en desarrollo que pudieran podían ser útiles para tratar estos tipos de cánceres. Hasta que dichos tratamientos estén disponibles y sean evaluados, el cáncer de mama hereditario deberá ser enfocado clínicamente en la misma forma que el cáncer no hereditario.^{15-17,37}

En resumen, se puede mencionar que la predisposición asociada a mutación en el gen BRCA1 resulta ser, en muchos aspectos, distinta de la asociada a mutaciones en BRCA2, indicando que pueden ser trastornos diferentes.^{26-28,38}

a) Los riesgos cuantitativos no son iguales (especialmente en el caso de cáncer de ovario).

b) Los fenotipos de cáncer de mama asociados con mutaciones en BRCA1 o BRCA2 son distintos.

c) Así como el pronóstico en cada uno de los casos puede ser diferente.

Los casos con alto riesgo de padecer cáncer de mama requieren un manejo especializado:

a) Una opción es la cirugía de mama con carácter preventivo (mastectomía total).

b) Las imágenes de resonancia magnética de mama han demostrado constituir un avance en el caso de las mujeres que eligen someterse a vigilancia.

c) Los planteamientos no-quirúrgicos no han demostrado ser efectivos.

Por su parte, los casos con alto riesgo de padecer cáncer de ovario representan una amenaza importante porque:^{26,39}

a) El cribado de cáncer de ovario tiene una eficacia incierta.

b) La cirugía de ovario con carácter preventivo es aconsejable después de los 35 años de edad.

Los responsables de la vigilancia médica y tratamiento de las mujeres con mutaciones deben asegurarse de que todos los miembros de la familia sean conscientes de la existencia del riesgo.

Finalmente, es importante destacar, que en relación a la frecuencia de mutaciones en los genes BRCA en la población con cáncer de mama en Venezuela, solo existe publicado el trabajo de Lara y col.,⁴¹ quienes identifican algunas mutaciones en 58 pacientes analizadas. Sin embargo, no se tienen estudios preliminares en la población general o en pacientes con lesiones proliferativas de la mama. Por tal motivo, y debido a la alta supervivencia de las pacientes con cáncer de mama cuando son tratadas en estadios tempranos de la enfermedad, poder identificar a aquellas mujeres que posean un alto riesgo de desarrollar cáncer en nuestro país, tiene una implicación muy importante en cuanto a salud pública se refiere.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Organización Mundial de la Salud. Cáncer. Nota descriptiva [N° 297]. Febrero de 2012. [Documento en línea, consultado en Marzo 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.
- 2) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90.
- 3) Anuario de mortalidad 2010. Ministerio del Poder Popular para la Salud, Venezuela. Noviembre 2011. [Documento en línea, consultado en Enero 2013]. Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phoca_download&view=category&id=11:anuarios-de-mortalidad.
- 4) González L, Garavito A, Echeverri C, Jaramillo S, Salazar R, Aristizábal B. Cáncer de mama: HER2/neu, métodos diagnósticos y consideraciones clínicas. *Rev Colomb Cancerol* 2007; 11:40-57.
- 5) Reigosa A, Fernández A, Gutiérrez D, Caleiras E, Hardisson D, Espig H, et al. Expresión de p63 y citoqueratina 5/6 en los diferentes tipos moleculares del carcinoma de mama. *Rev Esp Patol* 2010; 43:79-85.
- 6) Fernández A, Reigosa A. Clasificación molecular del cáncer de mama, obtenida a través de la técnica de hibridación in situ cromogénica (CISH). *Invest Clin* 2013; 54: 406-416.
- 7) Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Combinatorial biomarker expression in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120:293-308.
- 8) Narod SA, Rodríguez AA. Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Pública Mex* 2011; 53:420-429.
- 9) Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int* 2013; 2013:747318.
- 10) Lee EY, Muller WJ. Oncogenes and tumor suppressor genes. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2:1-18.
- 11) Perera RM, Bardeesy N. On oncogenes and tumor suppressor genes in the mammary gland. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4:34-66.
- 12) Silver DP, Livingston DM. Mechanisms of BRCA1 tumor suppression. *Cancer Discov* 2012; 2:679-684.
- 13) Pal T, Vadaparampil ST. Genetic risk assessments in individuals at high risk for inherited breast cancer in the breast oncology care setting. *Cancer Control* 2012; 19:255-266.
- 14) Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108:323-330.
- 15) Bertucci F, Finetti P, Birnbaum D. Basal breast cancer: a complex and deadly molecular subtype. *Curr Mol Med* 2012; 12:96-110.
- 16) Peshkin BN, Alabek ML, Isaacs C. BRCA1/2 mutations and triple negative breast cancers. *Breast Dis* 2010; 32:25-33.
- 17) Trainer AH, Thompson E, James PA. BRCA and beyond: a genome-first approach to familial breast cancer risk assessment. *Discov Med* 2011; 12:433-443.
- 18) Van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)* 2011; 34:71-88.
- 19) Julian-Reynier C. Genetic predisposition to breast and ovarian cancer: importance of test results. *Med Sci (Paris)* 2011; 27:657-661.
- 20) Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:1111-1120.
- 21) Milne RL, Antoniou AC. Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Ann Oncol* 2011; 22:11-17.
- 22) Smith KL, Isaacs C. BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Cancer J* 2011; 17:492-499.
- 23) Gibert O. Estudio molecular de los genes BRCA1 y BRCA2 en cáncer de mama hereditario. *Ed Cont Lab Clín* 2006; 9:19-27.
- 24) Karami F, Mehdipour P. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. *Biomed Res Int* 2013; 2013:928562.
- 25) Birkbak NJ, Kochupurakkal B, Izarzugaza JM, Eklund AC, Li Y, Liu J, et al. Tumor mutation burden forecasts outcome in ovarian cancer with BRCA1 or BRCA2 mutations. *PLoS One* 2013; 8:80023.
- 26) Millot GA, Carvalho MA, Caputo SM, Vreeswijk MP, Brown MA, Webb M, et al. A guide for functional analysis of BRCA1 variants of uncertain significance. *Hum Mutat* 2012; 33:1526-1537.
- 27) Rademakers SE, Rijken PF, Peeters WJ, Nijkamp MM, Barber PR, van der Laak J, et al. Parametric mapping of immunohistochemically stained tissue sections; a method to quantify the colocalization of tumor markers. *Cell Oncol* 2011; 34:119-129.
- 28) Prasad K, Tiwari A, Ilanthodi S, Prabhu G, Pai M. Automation of immunohistochemical evaluation in breast cancer using image analysis. *World J Clin Oncol* 2011; 2:187-194.
- 29) Paradiso A, Formenti S. Hereditary breast cancer: clinical features and risk reduction strategies. *Ann Oncol* 2011; 22:31-36.
- 30) Mackay J, Szecsei CM. Genetic counselling for hereditary predisposition to ovarian and breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:334-338.

- 31) George SH, Shaw P. BRCA and Early Events in the Development of Serous Ovarian Cancer. *Front Oncol* 2014; 23:4-5.
- 32) Li D, Bi FF, Cao JM, Cao C, Li CY, Yang Q. Effect of BRCA1 on epidermal growth factor receptor in ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32:102.
- 33) Burco? T, Cimponeriu D, Ion DA, Spandole S, Apostol P, Toma M, et al. Analysis of several BRCA1 and BRCA2 mutations in a hospital-based series of unselected breast cancer cases. *Chirurgia (Bucur)* 2013; 108:468-472.
- 34) Mahdi KM, Nassiri MR, Nasiri K. Hereditary genes and SNPs associated with breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14:3403-3409.
- 35) Berzina D, Nakazawa-Miklasevica M, Zestkova J, Aksenoka K, Irmejs A, Gardovskis A, et al. BRCA1/2 mutation screening in high-risk breast/ovarian cancer families and sporadic cancer patient surveilling for hidden high-risk families. *BMC Med Genet* 2013; 14:61.
- 36) Kang HJ, Hong YB, Yi YW, Cho CH, Wang A, Bae I. Correlations between BRCA1 defect and environmental factors in the risk of breast cancer. *J Toxicol Sci* 2013; 38:355-361.
- 37) Guinan EM, Hussey J, McGarrigle SA, Healy LA, O'Sullivan JN, Bennett K, et al. A prospective investigation of predictive and modifiable risk factors for breast cancer in unaffected BRCA1 and BRCA2 gene carriers. *BMC Cancer* 2013; 13:138.
- 38) Mazzola E, Cheng SC, Parmigiani G. The penetrance of ductal carcinoma in situ among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137:315-318.
- 39) Meyer P, Landgraf K, Högel B, Eiermann W, Ataseven B. BRCA2 mutations and triple-negative breast cancer. *PLoS One* 2012; 7:38361.
- 40) Larsen MJ, Thomassen M, Tan Q, Lænkholm AV, Bak M, Sørensen KP, et al. RNA profiling reveals familial aggregation of molecular subtypes in non-BRCA1/2 breast cancer families. *BMC Med Genomics* 2014; 7:9.
- 41) Lara K, Consigliere N, Pérez J, Porco A. BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Venezuela. *Biol Res* 2012; 45:117-130.