

P. Watson,
H. Lynch

Departamento de Medicina Preventiva.
Universidad de Creighton, California,
Estados Unidos.

Correspondencia:
Prof. H. T. Lynch
Department of Preventive Medicine.
Creighton University School of
Medicine.
2500 California Plaza.
OMAHA, NE. 68178 USA.

El cáncer de mama hereditario (CMH) es un término aplicado a un fenómeno clínico: algunas familias se ven notablemente afectadas por cáncer de mama. En ocasiones el cáncer de mama se ha identificado junto con otros cánceres (p. ej., cáncer de ovario o tumores infantiles). Se formuló la hipótesis de un rasgo hereditario autosómico dominante, altamente penetrante, que confiere susceptibilidad, y en último término el descubrimiento del cáncer de mama asociado con mutaciones hereditarias, principalmente en los genes *BRCA1* y *BRCA2* confirmó esta hipótesis^{1,2}.

El descubrimiento de la base genética del cáncer de mama hereditario ha estimulado y facilitado la investigación sobre importantes preguntas clínicas referentes a la estrategia apropiada de tratamiento para pacientes con CMH y miembros de riesgo alto de familias con CMH. En el presente artículo se resumen los hallazgos de estos estudios, abordando específicamente estas preguntas:

1. ¿Cuál es la frecuencia de CMH?
2. ¿Cuál es el riesgo de cáncer asociado con CMH?
3. ¿Qué pacientes deben someterse a pruebas en busca de mutaciones?

¿CUÁL ES LA FRECUENCIA DE CMH?

Esta pregunta ha sido objeto de una revisión³. Las estimaciones originales basadas en estudios familiares fueron que en un 5-10 % de pacientes con cáncer de mama se detectaba un CMH⁴. Estudios más recientes, basados en estimaciones de penetrancia específicas de edad y estudios basados en la población, han indicado que alguna forma mayoritaria de factor genético de alta penetrancia explicaría lo siguiente:

Cáncer de mama hereditario: aspectos clínicos

Hereditary breast cancer: clinical aspects

1. Un 36 % de cánceres de mama en mujeres de más de 30 años de edad.
2. Hasta un 11 % de cánceres de mama en mujeres de menos de 40 años de edad.
3. Un 2-3 % de cánceres de mama en mujeres de 40-50 años de edad.
4. Un 1 % de cánceres de mama en mujeres de más de 50 años de edad.

Estos valores implicarían que menos del 5 % de todos los cánceres de mama se asocian con mutaciones genéticas de tipo *BRCA*. Sin embargo, hasta que se resuelva la pregunta de otros genes implicados de tipo *BRCA*, y hasta que mejore la sensibilidad de las pruebas genéticas persistirá la incertidumbre.

Las mutaciones en el gen *BRCA1* o *BRCA2* representan la mayor parte de familias con cáncer CMH clásico y cáncer de mama-ovario hereditario (CMOH) identificadas en clínicas de alto riesgo estudiadas hasta la fecha. Se considera que las mutaciones *BRCA1* son aproximadamente 1,5 veces más frecuentes que las mutaciones *BRCA2* en los casos de cáncer de mama y en familias de riesgo alto. El cociente *BRCA1/BRCA2* aumenta con una edad decreciente en el momento del diagnóstico de cáncer de mama y con una historia familiar de cáncer de ovario. La historia familiar de cáncer de mama masculino se asocia con más frecuencia con la mutación *BRCA2* que con la *BRCA1*.

Partiendo de la información disponible consideramos que alrededor de 1/100.000 individuos de la población general (EE.UU.) pueden ser portadores de mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* a pesar de que en algunas poblaciones pueden ser mucho más frecuentes (p. ej., 2 % en judíos ashkenazi).

¿CUÁL ES LA ASOCIACIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER CON SER PORTADOR DE UNA MUTACIÓN?

Se han publicado revisiones útiles de esta pregunta^{5,6}. Se estima que el riesgo de cáncer de mama durante la vida para mujeres portadoras de la mutación *BRCA1* o *BRCA2* es del 85 %. Se considera que el riesgo de cáncer de mama a edades más tempranas es mayor con la mutación *BRCA1* que con la *BRCA2*, pero el riesgo durante la vida es similar. Se estima que el riesgo de cáncer de ovario durante la vida para portadoras de la mutación *BRCA1* es del 40-60 %, comparado con un 27 % para portadoras de la mutación *BRCA2*. Sin embargo, estas estimaciones se basan en estudios retrospectivos de familias verificados en clínicas de alto riesgo y, por consiguiente, pueden ser sobreestimaciones. En un estudio en el que se utilizó una estrategia diferente⁷ se identificó un riesgo de cáncer de mama durante la vida del 56 % y de cáncer de ovario del 16 % (y del 16 % para cáncer de próstata) examinando un grupo combinado de tres mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* comunes. Los estudios también han puesto de manifiesto que los portadores masculinos de la mutación *BRCA2* corren un riesgo acumulado sustancial de cáncer de mama del 6 % a los 70 años de edad. Un estudio inicial puso de manifiesto que los portadores de la mutación *BRCA1* corren un mayor riesgo de cáncer de próstata y de colon (riesgo relativo, RR, del 3,3 y 4,1, respectivamente)⁸. Los estudios han demostrado un aumento del riesgo de cánceres diferentes del de mama y del de ovario en portadores de la mutación *BRCA2*⁶:

1. Oral/faríngeo –RR = 2,3.
2. Estómago –RR = 2,6.
3. Páncreas –RR = 3,5.
4. Vesícula/vías biliares –RR = 5,0.
5. Melanoma –RR = 2,6.
6. Próstata –RR = 4,6.

¿QUÉ INDIVIDUOS DEBEN SOMETERSE A PRUEBAS EN BUSCA DE MUTACIONES?

Interpretamos esta pregunta en el sentido de en qué circunstancias y para qué pacientes tienen valor médico las pruebas. El valor médico del examen en busca de la mutación depende del efecto del resultado de la prueba sobre la conducta; del efecto de la conducta sobre la morbilidad/mortalidad; y de la información que proporciona al individuo. La idea de que las pruebas tienen

valor médico se basan en el concepto de que las pruebas en busca de la mutación contribuyen a poner en guardia a los individuos de su riesgo y a motivarlos para seguir estrategias óptimas de prevención del cáncer. Esta idea incluye tres partes.

Primera parte: ¿modifican las pruebas la conducta?

Los paneles de expertos han publicado recomendaciones para la prevención del cáncer en los portadores de la mutación *BRCA1/2*⁹:

1. Mamografía anual comenzando a los 25-35 años de edad.
2. Examen anual/semianual de la mama por parte de un clínico comenzando a los 25-35 años de edad.
3. Ecografía Doppler color transvaginal y determinación de CA125 anual/semianual comenzando a los 25-35 años de edad.
4. Tacto rectal/análisis del APE anual comenzando a los 50 años de edad para los portadores de la mutación *BRCA1*.
5. Prueba en busca de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible anual cada 3-5 años, comenzando a los 50 años de edad para los portadores de la mutación *BRCA1*.

Apenas se conoce si las pruebas genéticas alteran la conducta médica (cribado, cirugía profiláctica) en individuos en los que se detectan mutaciones. Un estudio¹⁰ sobre portadores de la mutación *BRCA1/BRCA2* no evidenció que los resultados positivos de la prueba en busca de la mutación dieran lugar a un mayor cribado del cáncer de mama o de ovario (aunque dieron lugar a una disminución apropiada del cribado en individuos no portadores); las tasas de cirugía profiláctica también fueron menores de lo previsto. A pesar de que estos resultados son incipientes, indican que como respuesta a los resultados positivos de las pruebas en busca de mutaciones apenas tiene lugar un cambio de conducta. Esto puede variar entre culturas; en un estudio procedente de Holanda¹¹ se demostró un alto nivel de utilización de mastectomía profiláctica y ovariectomía profiláctica en portadores de mutaciones.

Segunda parte: ¿afecta el cambio de la conducta a la morbilidad/mortalidad?

No se ha publicado ningún estudio sobre la eficacia del cribado de cáncer de mama o de ovario en las por-

tadoras de mutaciones, pero la cirugía profiláctica parece reducir el riesgo¹².

La mamografía de cribado se considera eficaz en mujeres de edad avanzada de la población general. Se desconoce si esto se generalizará a mujeres más jóvenes que corren un alto riesgo a una edad temprana. Se desconoce el intervalo óptimo de cribado. Las preocupaciones sobre la generalización se relacionan con la mayor densidad mamográfica de la mama de la mujer joven y las pruebas de que como mínimo las portadoras de la mutación *BRCA1* desarrollan cánceres de mama que difieren en el fenotipo histológico de los cánceres de mama no asociados a la mutación *BRCA1*, y esto puede afectar a la eficacia del cribado. Están en curso estudios sobre una modalidad alternativa (resonancia magnética), y los resultados preliminares son prometedores¹³.

No se conoce ninguna estrategia de cribado para reducir la morbilidad y mortalidad del cáncer de ovario. Sin embargo, como se ha mencionado previamente se han recomendado técnicas de diagnóstico por imagen del ovario y la determinación del CA-125. Otros centros¹² recomiendan la utilización de anticonceptivos orales durante toda la vida fértil y después una ovariectomía profiláctica con terapia hormonal sustitutiva hasta los 50 años de edad y, acto seguido, la consideración de moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

Eisen et al han revisado el efecto de la cirugía profiláctica¹². Las pruebas disponibles no proceden de estudios prospectivos sino de informes de casos y estudios retrospectivos.

En la mastectomía profiláctica, siempre se deja cierta cantidad de tejido mamario de modo que después de la mastectomía se prevén y se han documentado numerosos casos de cáncer de mama. La verdadera pregunta es, ¿reduce la intervención el riesgo de cáncer de mama (suponiendo que esto dará lugar a una mejora de la calidad de vida y de la supervivencia)? Los mejores datos proceden de la serie de la Clínica Mayo que revisó 639 casos de mastectomía profiláctica y comparó el número observado y esperado de cánceres de mama llegando a la conclusión de que la intervención redujo el riesgo en un 90%. Otro estudio utilizó un modelo para estimar la mejor edad para llevar a cabo una mastectomía profiláctica; la mastectomía profiláctica a los 30 años de edad fue mejor que a los 40 años, y la mastectomía profiláctica a los 50 años de edad no confirió ningún beneficio sobre la esperanza de vida. El ajuste de la calidad de vida dio lugar a beneficios más pequeños.

Diversos informes de casos y series han descrito una incidencia de cáncer peritoneal histológicamente equivalente al cáncer epitelial de ovario después de ovariectomía profiláctica. Por consiguiente, la ovariectomía profiláctica no elimina el riesgo de un cáncer de tipo ovárico, pero ¿reduce el riesgo de manera destacable? Solamente un estudio ha abordado directamente esta pregunta, e indicó una reducción del riesgo de alrededor del 50%. Esta estimación se considera aplicable a los portadores de la mutación *BRCA1/2*, pero desde mi punto de vista es una estimación muy aproximada, conservadora. La ovariectomía profiláctica también parece reducir sustancialmente (50%) el riesgo de cáncer de mama en las portadoras de la mutación *BRCA1*. El problema del momento de la ovariectomía profiláctica se complica por la pérdida de fertilidad y el posible aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y osteoporosis, entre otros problemas. Aunque se considera que la edad media de cáncer de ovario en portadoras de la mutación *BRCA1* es de 48-51 años, se han descrito casos en la década de los 30 años. Las directrices establecidas de tratamiento son después de la edad fértil/después de los 35 años de edad.

Tercera parte: ¿hasta qué punto las pruebas proporcionan información?

Suponemos que si las pruebas en busca de una mutación tienen valor médico es porque ponen sobre aviso a los individuos de su riesgo y les motivan para seguir estrategias óptimas de prevención del cáncer. Modifican la evaluación del riesgo. Una prueba muy informativa es una prueba que altera drásticamente la evaluación del riesgo. El valor informativo de una prueba varía ampliamente entre individuos, principalmente en función de la probabilidad de un resultado positivo de la prueba.

La probabilidad de un resultado positivo depende de la sensibilidad y especificidad de la prueba y de la probabilidad de ser portador de una mutación, lo que, a su vez, guarda relación con la historia familiar de cáncer, la historia personal de cáncer, edad y prevalencia de mutaciones en la población. No se ha llegado a un consenso claro sobre la sensibilidad de las pruebas en busca de mutaciones, pero sin duda está lejos de ser del 100%; se considera que la especificidad es alta, próxima al 100%. En la mayoría de poblaciones la prevalencia de la mutación es muy baja (menos de 5/1.000). En estas circunstancias, la mayor parte de pruebas apenas serán informativas. La mayoría de pruebas en bus-

ca de mutaciones depararán resultados negativos (no se detectarán mutaciones), pero no serán indicadores concluyentes de ausencia de mutación porque las pruebas son poco sensibles. Se pasarán por alto algunos casos positivos. Por otra parte, en algunas pruebas en busca de mutaciones se obtendrán resultados positivos pero no serán indicadores concluyentes de la presencia de la mutación debido a la especificidad imperfecta de las pruebas. Una proporción sustancial de resultados positivos serán falsos positivos debido a errores. Por esta razón, se sugiere que se limiten las pruebas a los individuos que corren un riesgo sustancial de ser portadores de una mutación.

En conclusión, el CMH es uno de los síndromes de cáncer hereditario más frecuente. Aproximadamente un individuo de cada 1.000 puede ser portador de una mutación en uno de los dos genes asociados más a menudo con CMH (*BRCA1* y *BRCA2*), a pesar de que la frecuencia puede ser mayor en algunas poblaciones genéticamente homogéneas. Los riesgos de cáncer asociados con el hecho de ser portador de una mutación todavía son inciertos. Los riesgos son mayores en mujeres, con un riesgo de cáncer de mama o de ovario durante la vida que supera el 50 % y quizás es del 85 %. Además, los portadores masculinos y femeninos de la mutación corren un riesgo sustancialmente mayor de desarrollar cáncer en otras localizaciones. Las pruebas en busca de mutaciones están ampliamente disponibles y pueden recomendarse a familias con CMH. Sin embargo, no son lo suficientemente precisas como para utilizarse en la población general.

REFERENCIAS

1. Milki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRC1*. *Science* 1994; 266: 66-71.
2. Lynch HT, Lynch J, Canway T, Watson P, Feunteun J, Lenoir G et al. Hereditary breast cancer and family cancer syndromes. *World J Surg* 1994; 18: 21-31.
3. Malone KE, Daling JR, Neal C, Suter NM, O'Brien C, Cushing-Haugen K et al. Frequency of *BRCA1/BRCA2* mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer* 2000; 88: 1393-1402.
4. Lynch HT, Lemon SJ, Marcus JN, Lerman C, Lynch J, Narod S. Breast cancer genetics: heterogeneity, molecular genetics, syndrome diagnosis, and genetic counseling. In: Bland KI, Copeland EM, editors. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*, 2.^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998; 370-94.
5. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P et al. Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes y breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-89.
6. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310-16.
7. Strewing JP, Hartge P, Wacholder SM, Berlin M, McAdams M et al. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among ashkenazi Jews [see comments]. *N Eng J Med* 1997; 336: 1401-8.
8. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Breast Cancer Linkage Consortium. Risks of cancer in *BRCA1*-mutation carriers. *Lancet* 1994; 343: 692-5.
9. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Ellis Kahn MJ, Lynch P et al. Cancer Genetics Studies Consortium. Recommendations for follow-up care individuals with an inherited predisposition to cancer: II. *BRCA1* and *BRCA2*. *JAMA* 1997; 277: 997-1003.
10. Lerman C, Hughes C, Croyle RT, Main D, Durham C, Snyder C et al. Prophylactic surgery decisions and surveillance practices one year following *BRCA1/2* testing. *Prev Med* 2000; 31: 75-80.
11. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve C, Tilanus-Linthorst MMA, Wagner A et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *Lancet* 2000; 355: 2015-20.
12. Eisen A, Rebeck TR, Wood WC, Weber BL. Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1980-95.
13. Tilanus-Linthorst MMA, Obdejin IMM, Bartels KCM, de Koning HJ, Oudekirk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63: 53-60.