



REVISIÓN DE CONJUNTO

Herencia y genética del cáncer ginecológico

M.G. Manrique Fuentes*, A. Salamanca Ballesteros y J.L. Gallo Vallejo

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 21 de noviembre de 2011; aceptado el 19 de febrero de 2012

Disponible en Internet el 15 de febrero de 2013

PALABRAS CLAVE

Cáncer ginecológico hereditario;
Estudio genético;
Mutación hereditaria

Resumen La mayoría de los cánceres ginecológicos son esporádicos, no hereditarios. Pese a ello, debemos tener en cuenta el papel de la herencia, sobre todo en el cáncer de mama y ovario, ya que aunque solo el 10% se van a relacionar con una mutación hereditaria, actualmente se dispone de la posibilidad de realizar estudio genético.

Por motivos éticos y efectivos, dicho estudio no está indicado en toda la población, sino que se ha de reservar para aquellas pacientes con un mayor riesgo de cáncer hereditario, en base a antecedentes familiares y personales. Sin embargo, aún no se han establecido unos criterios claros para el estudio genético, seguimiento y medidas preventivas a adoptar en dichas pacientes.

La presente revisión tiene como finalidad aclarar cuáles son los criterios a partir de los cuales podemos identificar a aquellas pacientes con un mayor riesgo de presentar cáncer hereditario, y con ello poder ofrecerles información sobre la posibilidad de estudio genético, así como de las diferentes opciones de seguimiento y medidas profilácticas disponibles.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hereditary gynecologic cancer;
Genetic study;
Inherited mutation

The heredity and genetics of gynecological cancer

Abstract Most gynecologic cancers are sporadic rather than inherited. While only 10% of these cancers are related to an inherited mutation, the role of heredity should be considered—especially in breast and ovarian cancer—because the possibility of genetic study has become available. For ethical and psychological reasons, genetic study is not indicated in everyone but should be reserved to those patients with an increased risk of hereditary cancer, based on the familial and personal history. There is still a lack of clear criteria for the monitoring and preventive measures to be adopted in these patients. This review aims to clarify the criteria that can be used to identify those patients at increased risk of hereditary cancer, who could then be provided with information on the possibility of genetic study, as well as on the various options available for monitoring and preventive measures.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgador83@gmail.com (M.G. Manrique Fuentes).

Introducción

Para que se desarrolle un cáncer es necesario una mutación, o una acumulación de las mismas, que conlleve un crecimiento incontrolado celular, con pérdida de respuesta a controles. La mayoría de las mutaciones genéticas asociadas al cáncer son esporádicas, no hereditarias.

En los últimos años se han dedicado grandes esfuerzos para detectar a mujeres con un riesgo elevado de cáncer. Para ello se cuenta con unidades de estudio genético que permiten determinar las mutaciones genéticas responsables del desarrollo de cáncer hereditario. La causa más frecuente de derivación a esta unidad por parte del ginecólogo es la sospecha de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios; también el síndrome de Lynch dispone de criterios establecidos para dicha derivación.

- **Cáncer de mama:** el 70% son de aparición espontánea y el 15-20% corresponden a casos de agregación familiar, que puede ser debida a factores ambientales, a alteraciones genéticas de baja penetrancia (familia de glutathion-S-transferasa, del citocromo P450...) o incluso al azar. Solo el 5-10% se consideran cánceres hereditarios propiamente dichos, debido a la mutación en un gen de alta penetrancia.
- **Cáncer de ovario:** el 5-10% son hereditarios, sobre todo epiteliales serosos.
- **Cáncer de endometrio:** el factor etiológico más importante es el ambiente estrogénico mantenido, aunque existe un pequeño porcentaje de cánceres hereditarios, correspondientes a familias con síndrome de Lynch II.
- **Cáncer de cérvix:** algunos autores consideran que se debe exclusivamente a la infección por HPV, sin embargo la herencia parece influir en la susceptibilidad al virus y en la respuesta inmunológica ante el mismo.

Existe un pequeño porcentaje de familias con una alta incidencia de cáncer ginecológico asociado a cáncer en otras localizaciones y en las que se ha detectado la implicación de genes determinados. A continuación se exponen los *síndromes que se relacionan con el cáncer ginecológico hereditario*, así como su manifestación clínica y los genes implicados:

- Síndrome de cáncer de mama/ovario hereditarios: cáncer de mama y ovario, y mayor incidencia de cánceres en otras localizaciones como estómago, páncreas y colon (BRCA1 y 2).
- Cáncer colorrectal (CCR) hereditario no polipósico: cáncer a nivel colorrectal, tracto intestinal, tracto urinario, endometrio, ovario y mama (MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2).
- Enfermedad de Cowden: lesiones hamartomatosas en piel y mucosas, cáncer de mama y tiroideas (PTEN, NMAC).
- Síndrome de Peutz-Jeghers: pigmentación macular de labios, pólipos, cáncer intestinal, cáncer de mama y ovario (STK11).
- Síndrome de Li-Fraumeni: sarcoma, cáncer cerebral y de mama (PT53).
- Ataxia telangiectásica: ataxia cerebral progresiva, hipersensibilidad a radiaciones, riesgo incrementado de cáncer (ATM).

En la presente revisión haremos referencia a los 2 primeros síndromes.

Cáncer de mama/ovario hereditarios

Epidemiología del cáncer de mama/ovario

El *cáncer de mama* es la neoplasia más común en mujeres de nuestro país¹. La probabilidad de desarrollarlo a lo largo de la vida se estima alrededor del 8%² en países de la Unión Europea. En España, anualmente se diagnostican 16.000 casos y produce la muerte de casi 6,000 mujeres, siendo la primera causa de muerte por cáncer. La edad media al diagnóstico es 58 años y el 31,5% son premenopáusicas.

Los programas de detección precoz junto con los avances diagnósticos y terapéuticos se han traducido en un incremento de la supervivencia, que en España se sitúa en un 78% a los 5 años tras el diagnóstico.

Existen grandes diferencias en la incidencia y mortalidad entre los diferentes países: es más frecuente en EE. UU., Canadá y Europa septentrional. La raza judía tiene un mayor riesgo, al igual que las mujeres blancas y las de nivel socioeconómico alto (en este último grupo la mortalidad es menor).

A pesar de que el *cáncer de ovario* no representa más del 20-25% de los tumores ginecológicos, ocasiona prácticamente la mitad de las muertes por cáncer genital, lo cual es debido al frecuente diagnóstico tardío (más del 50% en estadios FIGO III y IV). En EE. UU., según la American Cancer Society, la probabilidad de desarrollarlo a lo largo de la vida se estima alrededor del 1,5%. En España, anualmente se diagnostican 3,000 casos y produce la muerte de 1,750 mujeres, siendo la quinta causa de muerte por cáncer. La supervivencia en España se sitúa en torno al 43% a los 5 años tras el diagnóstico³.

Factores de riesgo del cáncer de mama/ovario

Los factores de riesgo que influyen en la aparición del *cáncer de mama* parecen resumirse en una tríada clásica compuesta por: la susceptibilidad genética, los aspectos reproductivos y la obesidad. La susceptibilidad genética desempeñará un papel mucho más relevante en las neoplasias premenopáusicas, y los factores reproductivos y la obesidad en las posmenopáusicas.

Factores genéticos:

- Antecedentes familiares de cáncer de mama. El riesgo aumenta con el número de familiares afectados y la edad joven (inferior a 50 años) al diagnóstico.
- Antecedentes personales de cáncer de mama. Aumenta el riesgo de 3 a 5 veces más que en la población general.

Factores no genéticos:

- Edad. Riesgo acumulado. Más frecuente en mujeres mayores de 50 años.
- Estilos de vida. Grasas, alcohol, sedentarismo, tabaco, ambiente...
- Obesidad, principalmente en mujeres posmenopáusicas.

- Historia menstrual y reproductiva. Menarquia temprana y menopausia tardía. Nuliparidad, primer embarazo a edad tardía y no haber dado lactancia materna.
- Tratamiento hormonal. La terapia hormonal sustitutiva (THS), debido a su componente estrogénico, parece incrementar la incidencia de cáncer en un pequeño porcentaje a partir de los 5 años de tratamiento. Los anticonceptivos hormonales pueden producir un ligero incremento en el riesgo del cáncer de mama durante un periodo de tiempo corto en consumidoras de larga duración, aunque los estudios no son concluyentes.
- Radiación ionizante. El riesgo se incrementa 10 años después del inicio de la exposición y persiste a lo largo de la vida. El riesgo depende de la dosis y de la edad de exposición (mayor riesgo durante la pubertad).
- Patología mamaria. Enfermedad proliferativa e hiperplasia atípica.

En el *cáncer de ovario* también pueden influir, entre otros, factores genéticos.

Factores genéticos:

Antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario.

Factores no genéticos:

- Edad. Riesgo acumulado. Incidencia más alta entre 50 y 70 años.
- Demografía. La incidencia del cáncer de ovario varía significativamente dependiendo del país de nacimiento, siendo por ejemplo bastante más frecuente en Suecia que en Japón.
- Estilos de vida. La dieta y los factores ambientales pueden influir en la incidencia de cáncer de ovario, ya que en mujeres procedentes de países con baja incidencia que emigran a países con una incidencia mayor, esta se iguala a la del país donde residen.
- Obesidad. Aumenta tanto el riesgo de cáncer de ovario como su mortalidad.
- Historia menstrual y reproductiva. Nuliparidad.
- Tratamiento hormonal. Los tratamientos de fertilidad, especialmente en mujeres que permanecen nuligrávidas. La THS, especialmente con terapias combinadas de estrógeno-progesterona y en consumidoras de larga evolución.

A pesar de que son muchos los factores de riesgo que pueden influir en la aparición del cáncer de mama/ovario, en la mayoría de las ocasiones el cáncer se diagnostica en mujeres que no los presentan.

Como ya se ha comentado, menos del 10% de los cánceres de mama/ovario son hereditarios, desempeñando en ese caso un papel importante la historia familiar.

Cáncer de mama/ovario hereditarios. Alteraciones genéticas asociadas

El cáncer de mama/ovario hereditarios se ha relacionado con la mutación de 2 genes fundamentalmente: BRCA1 y 2 (recientemente se ha publicado la influencia de las mutaciones en el gen BRCA3 en este tipo de cánceres), aunque también pueden influir mutaciones en los genes P53, PTEN, ATM, NBS1 y LKB1. En las mujeres que correspondan a este tipo de familias, el riesgo de padecer cáncer de mama u

ovario varía según la fuente considerada, pero puede oscilar entre 30-80%.

La agregación de cánceres de mama/ovario muestra un patrón de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por la transmisión de la susceptibilidad al cáncer de generación en generación, con aproximadamente el 50% de individuos portadores de la alteración genética. Dicha susceptibilidad puede ser heredada tanto del padre como de la madre.

El gen BRCA1 (cromosoma 17q21) fue identificado en el año 1990 y clonado en 1994. Su función es el reconocimiento del daño del ADN. El gen BRCA2 (cromosoma 13q12), se descubrió en el año 1994 y fue clonado un año después. Tiene un papel importante en la reparación de ADN. Ambos se relacionaron con una susceptibilidad heredada al cáncer de mama y ovario^{4,5}.

El gen BRCA3 (cromosoma 13q21) ha sido recientemente identificado.

Los genes BRCA1 y 2 presentan una estructura genómica de gran tamaño y son considerados genes supresores de tumores. Se les relaciona con mecanismos de reparación del ADN a través de interacciones con otros genes y proteínas sobre las que se sigue investigando para descubrir el orden y la función de las mismas en el control de la carcinogénesis.

Para que se produzca la pérdida completa de la función normal del gen se requieren cambios en ambos alelos. Así, individuos con una mutación en una copia del gen necesitan la pérdida o aberración de la copia normal para desarrollar la enfermedad, hecho que precisa un ambiente desfavorable (ya sea por la presencia de otras alteraciones genéticas ya por la influencia de los factores de riesgo anteriormente mencionados).

Se han descrito más de 600 mutaciones y variantes alélicas en el gen BRCA1 y unas 450 para el BRCA2. La mayoría de las mutaciones consisten en pequeñas deleciones o inserciones cuya distribución se sitúa a lo largo de toda la secuencia genómica, no pudiéndose señalar puntos calientes o áreas de mayor concentración de las mismas, lo cual dificulta su detección⁶.

Prevalencia de las mutaciones

Varía dependiendo de la población de estudio.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías e Intervenciones Sanitarias AETMIS (Canadá), en un informe sobre la contribución del test genético BRCA1 y 2 en el riesgo de cáncer de mama/ovario, recoge la información que aparece en la literatura sobre prevalencia de mutaciones BRCA en función de las características de la población⁷. Así, en la mayoría de las poblaciones, las mutaciones en los genes BRCA son muy raras, en torno al 0,3%.

Sin embargo, si elegimos una muestra compuesta por familiares con múltiples miembros afectados de cáncer de mama/ovario desde edades tempranas o pertenecientes a una etnia en la que existen mutaciones ancestrales (judíos Ashkenazi), la prevalencia de mutaciones BRCA puede ser alta. En el primer caso es donde encontramos una mayor prevalencia, estimándose un 52% de mutaciones BRCA1 y un 32% de BRCA2; en el segundo caso las mutaciones de BRCA1 son del 1,09% y de BRCA2 del 1,52%.

Existe una correlación positiva entre número de miembros de la familia afectos, edad más temprana al diagnóstico y frecuencia de la mutación.

Penetrancia de las mutaciones

La penetrancia de un gen describe la probabilidad de que la característica visible que el gen controla –el fenotipo– se manifieste.

La penetrancia de los genes BRCA1 y 2 es menor del 100% (penetrancia incompleta), sin embargo dependerá de las características de la población estudiada. Así, la incidencia de cánceres diagnosticados será mayor en portadoras de la mutación del gen que pertenecen a familias con múltiples casos que en aquellas portadoras no seleccionadas por su historia familiar. Ello es debido a que existen diversos factores que modulan la expresión de las mutaciones en los genes BRCA, tales como:

- Factores no genéticos: factores de riesgo que aumentan el riesgo de tener cáncer en la población general (factores ambientales, estilos de vida, obesidad, menarquia precoz, menopausia tardía. ...)
- Factores genéticos:
 - Polimorfismos en los genes BRCA o en otros genes.
 - Interacción de los genes BRCA con otros genes.
 - Tipo y localización de las mutaciones.

Se han detectado diferencias significativas en el riesgo de cáncer de mama/ovario en función del tipo de mutación. Las mutaciones en el gen BRCA1 se relacionan con un riesgo más elevado de padecer cáncer de mama y ovario que las mutaciones en el gen BRCA2. También influye la localización de las mutaciones (aquellas localizadas en el extremo 3' se relacionan con un mayor riesgo de cáncer de mama, y las localizadas en el extremo 5' con un mayor riesgo de cáncer de ovario).

Según series anglosajonas, la probabilidad de desarrollar cáncer a lo largo de la vida para los portadores de una mutación BRCA1 está en torno al 65% para el cáncer de mama y al 40% para el de ovario. El riesgo de presentar cáncer en portadoras de mutaciones en el gen BRCA2 está en torno al 45% para el cáncer de mama y al 11% para el de ovario.

Técnicas de detección de mutaciones BRCA

Es importante tener en cuenta que a pesar de los diferentes métodos para la detección de mutaciones en los genes BRCA, el uso de cualquiera de las técnicas de forma aislada o combinada no asegura la detección de todas las mutaciones, incluso en mujeres con una historia familiar característica.

- El análisis de secuenciación directa del ADN es el más sensible y específico. Es una técnica costosa y laboriosa, por lo que se suelen utilizar otras técnicas.
- Técnicas basadas en el análisis del ADN:
 - Polimorfismos de conformación de cadenas sencillas (SSCP).
 - Electroforesis en genes de gradiente desnaturalizante (DGGE).

Estos 2 son los métodos más utilizados, aunque pierden cerca de un tercio de las mutaciones que son detectadas por secuenciación directa del ADN.

- Técnicas basadas en el análisis del ARN:

- Test de truncamiento de proteínas (PTT).
- Hibridación de oligonucleótidos alelo-específico (ASO).

Estos tienen la limitación de detectar solo tipos específicos de mutaciones. Finalmente, los patrones anormales detectados por cualquiera de los métodos anteriores deben ser confirmados mediante secuenciación directa del ADN de una segunda muestra obtenida de manera independiente.

Características clínico-patológicas del cáncer vinculado a mutaciones BRCA

El *cáncer de mama hereditario* posee características clínicas e histopatológicas diferentes a las que presenta el cáncer esporádico:

Características clínicas:

- Edad de aparición temprana (antes de los 50 años en más del 50% de los casos).
- Riesgo elevado de desarrollar una segunda neoplasia tras el diagnóstico de un cáncer previo, en la mama contralateral (12-40% durante 10 años de seguimiento en BRCA1 y 52% hasta los 70 años en BRCA2⁸) o en el ovario (13% tras 10 años del diagnóstico de mama en BRCA1 y del 7% en BRCA2⁹)

Características histopatológicas:

- Mutación de BRCA1: alto grado histológico, menor expresión de receptores de estrógenos, mayor pleomorfismo, índice de proliferación elevado, más cánceres medulares o medulares atípicos.
- Mutación de BRCA2: no se han encontrado patrones histopatológicos que lo distingua del cáncer esporádico.

En cuanto al *cáncer de ovario hereditario*, en general, presenta características clínicas y patológicas similares al cáncer esporádico.

Pronóstico del cáncer vinculado a mutaciones BRCA

En la literatura existen datos contradictorios; no obstante, predomina la información a favor de que el *cáncer de mama* relacionado con mutación BRCA1 presenta unas condiciones clínicas, histopatológicas y moleculares sugerentes de fenotipo agresivo. No se han observado diferencias entre el pronóstico del cáncer de mama hereditario por mutaciones BRCA2 y el esporádico.

Algunos estudios sugieren una mayor supervivencia entre las pacientes con *cáncer de ovario* vinculado a mutaciones en los genes BRCA frente a las que no portan dicha mutación, hecho que parece ser debido a una mayor respuesta a la quimioterapia. Sin embargo, se requieren más estudios.

Población susceptible de consejo genético. Riesgo de cáncer. Riesgo de ser portadora de una mutación genética

Actualmente en España existen laboratorios que permiten la determinación de mutaciones en los genes BRCA1 y 2.

Sin embargo, la aplicación de esta prueba a la población general, dado el alto coste y las implicaciones psicológicas de los resultados, no resultaría efectiva ni ética. Solo se debe aplicar a mujeres con un riesgo aumentado de padecer algún tipo de cáncer hereditario, en función de unos criterios de selección basados en características oncológicas personales y familiares. Dichos criterios son establecidos por sociedades especializadas entre las que se encuentran National Society of Genetic Counselors, American Society of Clinical Oncology, American Society of Human Genetics, y American College of Obstetrician and Gynecologist.

Para realizar un estudio genético se han de llevar a cabo diferentes fases:

Selección adecuada de la población susceptible de ser remitida a una unidad genética de riesgo oncológico

Para ello es necesario realizar una detallada historia clínica, donde se recojan los antecedentes familiares, tanto maternos como paternos.

Los grupos de riesgo que remitiremos a una unidad de estudio genético son:

- Cáncer de mama antes de los 40 años.
- Cáncer de mama bilateral antes de los 50 años.
- Cáncer de mama y ovario en la misma paciente.
- Dos o más casos de cáncer de mama/ovario en la misma rama familiar.
- Agregación del cáncer de mama con un varón afecto.
- Miembro de una familia con una mutación genética conocida.
- Población de riesgo (judíos Ashkenazi con un cáncer de mama antes de los 50 años o un cáncer de ovario a cualquier edad).

Estimar el riesgo de cáncer y la posibilidad de ser portador de una mutación genética

En la unidad genética de riesgo oncológico se evalúa el riesgo de presentar cáncer y el riesgo de presentar una mutación genética conocida, se presta apoyo psicológico y, si procede, se ofrece estudio genético. Según los resultados se proporcionará asesoramiento y se recomendarán medidas preventivas o de vigilancia. Se pretende individualizar cada caso para determinar el riesgo que tiene cada paciente de padecer una enfermedad neoplásica, en función de su fenotipo, ambiente o predisposición genética.

Se ha de diferenciar entre el riesgo de presentar cáncer y el riesgo de presentar una mutación en un gen de alta penetrancia.

Valoración del riesgo personal y familiar de cáncer de mama/ovario. En nuestro medio, siguiendo las directrices aprobadas por el Servicio Andaluz de Salud, valorando los antecedentes familiares, consideramos pacientes de *alto riesgo de cáncer de mama* cuando:

- Dos familiares afectados (de primer grado [familiar de primer grado: padre, madre, hijos/as, hermanos/as; familiar de segundo grado: tíos/as, primos/as, sobrinos/as, abuelos/as.]) y además con alguno de los siguientes criterios: cáncer de mama bilateral, menor de 30 años, varón, ambos con menos de 50 años, 2 casos de cáncer de ovario, un caso de cáncer de mama y uno de cáncer de ovario.

- Tres o más familiares afectados de cáncer de mama (2 de primer grado).
- Pacientes con antecedentes personales de cáncer de mama.

También en función de antecedentes familiares, consideramos *alto riesgo de cáncer de ovario* cuando:

- Dos más familiares de primer grado con cáncer ovario.
- Un familiar con cáncer de ovario y uno con cáncer de mama antes de los 50 años.
- Un familiar con cáncer de ovario y 2 con cáncer de mama antes de 60 años.
- Mutación genética conocida (BRCA1, BRCA2).
- Tres o más familiares con cáncer de colon, o 2 con cáncer de colon y uno con cáncer de estómago, ovario, endometrio, tracto urinario o intestinal en 2 generaciones. Uno antes de los 50 años.
- Un mismo caso de cáncer de mama y ovario

Valoración del riesgo de ser portador de una mutación genética. Características personales y familiares de la población susceptible de ser portadora de mutación en genes BRCA¹⁰:

- Características personales:
 - Cáncer de mama diagnosticado antes de los 40 años.
 - Cáncer de mama bilateral.
 - Historia de cáncer de mama y ovario.
 - Pertenecer a una familia donde se ha detectado mutación BRCA.
 - Ser descendiente de los judíos Ashkenazi.
- Características familiares:
 - Múltiples casos de cáncer de mama en la familia (2 familiares de primer grado, uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años; 3 o más familiares de primer y segundo grado, independientemente de la edad del diagnóstico).
 - Casos de cáncer de mama y ovario en familiares de primer o segundo grado.
 - Algún miembro de la familia con 2 cánceres primarios.
 - Familiar de primer grado con cáncer de mama bilateral.
 - Dos familiares de primer o segundo grado con cáncer de ovario.
 - Familiar de primer o segundo grado con cáncer mama y ovario.
 - Historia de cáncer de mama en familiar masculino.

Se disponen de modelos matemáticos que pueden ayudarnos en estas valoraciones. Para determinar el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida destacan los modelos de Claus¹¹ y de Gail¹² que se basan fundamentalmente en la edad, el número de familiares de primer y segundo grado con cáncer de mama, casos de cáncer de ovario, edad a la que se detecta el cáncer, edad de la menarquía, edad del primer hijo vivo, y número de biopsias de mama realizadas especificando si aparece o no hiperplasia atípica.

También existen modelos informáticos probabilísticos para estimar la probabilidad de ser portadora de mutaciones BRCA en una mujer concreta. Entre otros:

modelo BRCA-PRO y de la Hoya (desarrollado en España)¹³. Tienen en cuenta los antecedentes familiares basándose en parámetros como frecuencia de la mutación, penetrancia para cada gen, mujeres afectadas y mujeres no afectadas, y edad de inicio.

Se recomienda el estudio genético para mujeres con riesgo mayor o igual a un 10%, según la American Society of Clinical Oncology.

El objetivo final es clasificar a las pacientes en función del riesgo de presentar cáncer de mama/ovario hereditario en: *riesgo alto, moderado, bajo*.

Las familias con un *riesgo alto de cáncer de mama/ovario hereditario* son aquellas que cumplen los *criterios de inclusión para el estudio genético*:

- Tres o más familiares de primer grado afectados de cáncer de mama y/u ovario.
- Dos casos entre familiares de primer o segundo grado:
 - Dos casos de cáncer de ovario.
 - Dos casos de cáncer de mama antes de los 50 años.
 - Un caso de cáncer de mama y uno de ovario.
 - Un caso de cáncer de mama en un varón y uno de mama/ovario.
 - Un caso de cáncer de mama bilateral y uno de cáncer de mama antes de los 50 años.
- Cáncer de mama antes de los 30 años.
- Cáncer de mama y ovario en una misma paciente.
- Cáncer de mama bilateral antes de los 40 años.

Las familias con un *riesgo moderado de cáncer de mama/ovario hereditario* no serán subsidiarias de estudio genético, pero sí de:

- Autoexploración mamaria.
- Exploración clínica anual.
- Mamografía, ecografía o resonancia magnética (RM) anual a partir de los 35-40 años.
- Ecografía transvaginal anual a partir de los 30 años.

Este grupo de pacientes lo forman aquellos que cumplen:

- Un caso de cáncer de mama antes de los 40 años.
- Dos familiares con cáncer de mama entre 51-59 años.
- Un caso de cáncer de mama bilateral después de los 40 años.

Interpretación de resultados

Es importante que la paciente entienda: un resultado negativo no excluye la posibilidad de tener cáncer; un resultado positivo no implica cáncer seguro.

Una vez realizada la prueba genética, los posibles resultados son:

- Resultado indeterminado. Identificación de una alteración genética, sin ser posible determinar si tiene o no un carácter patogénico.
- No se determina ninguna mutación. En los casos en los que no existe mutación familiar identificada, el no detectar mutación se puede deber a:

- El método de estudio no ha sido capaz de detectar la mutación.
- En la familia existe otro gen responsable.
- La agregación familiar se debe al azar o a factores ambientales.
- El caso puede ser esporádico dentro de una familia con cáncer hereditario.

En todos estos casos no se descarta una predisposición hereditaria al cáncer de mama/ovario, ni se asocia un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama/ovario esporádicos.

Por lo general se ha de comunicar a la paciente que el riesgo de padecer cáncer de mama/ovario es el mismo que el del resto de la población, aunque cabe la posibilidad de que la mutación no se haya detectado por los métodos actuales o que la familia sea portadora de una mutación aún no estudiada. Se suele crear un grado de ansiedad importante en estas pacientes.

Resultado negativo: el resultado solo es informativo cuando existe una mutación genética ya determinada en la familia y el estudio genético va encaminado a la búsqueda específica de esa mutación.

Resultado positivo: se identifica una alteración o mutación genética con carácter patogénico, responsable de la susceptibilidad al cáncer en la familia.

Un resultado positivo indica una probabilidad mayor, no segura, de desarrollar cáncer de mama y de ovario a lo largo de la vida. Todavía no existe ningún método para determinar quién desarrollará con certeza la enfermedad.

En las familias con una mutación genética conocida, el estudio genético se basa en la búsqueda de una mutación específica. Tanto si el estudio es positivo o indeterminado como si no se realiza, se llevará a cabo un protocolo de seguimiento específico. Si el estudio es negativo para esa mutación, el seguimiento se llevará a cabo como en el resto de la población.

Si no se conoce mutación genética en la familia, se estudiará al familiar con más riesgo (cáncer a edad más joven, cáncer bilateral o más de un cáncer). Tanto si no se lleva a cabo el estudio como si este es positivo o indeterminado, se realizará el protocolo de seguimiento específico. Si el estudio genético es negativo, se crea cierto grado de incertidumbre, ya que este tipo de resultados en este caso se puede deber a los puntos anteriormente comentados.

Protocolo de seguimiento. Opciones terapéuticas si existe alto riesgo de cáncer de mama/ovario hereditarios

Se llevará a cabo en:

Portadores de mutaciones en genes BRCA.

No realización del estudio genético en pacientes de alto riesgo.

Resultado indeterminado.

Resultado negativo en familias donde no existe mutación determinada.

Existen varias opciones para la prevención primaria y secundaria del cáncer de mama/ovario hereditarios. Entre

ellas se incluyen la cirugía profiláctica, la quimioprevención y la vigilancia intensiva.

Según la Sociedad Española de Oncología Médica, se les debería ofertar:

Mujeres:

- Autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años.
- Exploración clínica semestral a partir de los 25-35 años.
- Mamografía + ecografía (y/o RM mamaria) anual a partir de los 25-35 años.
- Ecografía transvaginal semestral, con inicio a los 30-35 años.
- Determinación de CA 125 anual a partir de los 30-35 años.

Se comenzará con el protocolo de seguimiento a la edad indicada o 10 años antes del cáncer más precoz.

- Ofrecer opción de mastectomía bilateral profiláctica (valorar reducción de riesgo, impacto psicológico, posibilidades de reconstrucción).
- Ofrecer opción de ooforectomía profiláctica (valorar reducción de riesgo sobre mama y ovario, valorar impacto de menopausia precoz y posibilidad de tratamiento).
- Considerar opciones de quimioprevención.

Hombres:

- Autoexamen mamario mensual.
- Examen clínico mamario anual.
- Mamografía anual o cirugía profiláctica si existe ginecomastia.
- Cribado para otros cánceres como el de próstata.

Vigilancia intensiva

Es una estrategia de prevención secundaria, cuyo objetivo es detectar la enfermedad en una fase lo más precoz posible y con un pronóstico favorable.

Una revisión de la Cochrane, concluye que la autoexploración no aporta beneficios para el cribado del cáncer de mama, y en cuanto a la exploración por un médico no se demostró su efectividad¹⁴. No existen datos concluyentes en el caso de portadoras de mutaciones en genes BRCA.

La mamografía es la prueba de mayor validez y más ampliamente utilizada para el cribado de cáncer de mama en la población general, habiéndose demostrado una disminución en la mortalidad por cáncer de mama en mujeres mayores de 50 años. En cuanto al riesgo de cáncer por las radiaciones derivadas de las mamografías repetidas, es insignificante si la mamografía se realiza en condiciones de máxima calidad.

Sin embargo, en portadoras de mutaciones BRCA hay cierta controversia acerca de la relación riesgo-beneficio de esta técnica, debido a que el riesgo de las radiaciones de las mamografías se incrementa a medida que se acumulan estas a lo largo de la vida, sobre todo si las radiaciones comienzan en gente joven, unido a que parece que el parénquima mamario de este tipo de población es más vulnerable a las radiaciones ionizantes. Por este motivo se están estudiando otras alternativas como son la ecografía o la RM.

La ecografía es una prueba barata, accesible y que no genera radiación ionizante, pero su sensibilidad y especificidad son bajas, por lo que no está aceptada como método de cribado en la población general.

La RM ha demostrado ser más sensible que la mamografía para la detección de cánceres de mama invasivos en la población general. Como ventajas: no utiliza radiación ionizante, proporciona información sobre la neoangiogénesis y la progresión del tumor. Como desventajas: es una técnica cara, poco accesible y que cuenta con una alta tasa de falsos positivos; además no se conoce qué efecto tendría sobre la mortalidad si se utilizase como método de cribado.

Aunque existe evidencia de que el cribado puede detectar cáncer de ovario en estadio precoz, no se ha demostrado que ninguna de las pruebas de cribado reduzca la mortalidad por dicha enfermedad.

La principal desventaja de la vigilancia intensiva es la tasa de falsos positivos que conlleva al sobrediagnóstico, y consiguiente sobretratamiento.

Cirugía profiláctica

Su objetivo es eliminar la máxima cantidad de tejido susceptible de desarrollar lesiones malignas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el riesgo de desarrollar cáncer en la zona extirpada no se elimina al 100%, y que además en portadoras de mutaciones BRCA existe riesgo de desarrollar cáncer en otras localizaciones.

Mastectomía bilateral profiláctica. Normalmente se lleva cabo una mastectomía subcutánea bilateral (se respeta el complejo areola-pezones) con reconstrucción inmediata; también se admite la mastectomía total o simple. Esta última elimina el riesgo de cáncer en mayor medida, aunque con un daño estético mayor.

Entre sus beneficios se incluyen la reducción de riesgo del cáncer de mama y la tranquilidad psicológica de las mujeres que se someten a dicha intervención. Sin embargo, el riesgo de cáncer no queda reducido en un 100% y los estudios existentes no han demostrado una disminución de la mortalidad¹⁵. Además, la intervención quirúrgica no está exenta de riesgos, y se trata de un procedimiento agresivo y mutilante, lo cual implica un aumento de la morbilidad física y psicológica que puede afectar a la calidad de vida de la mujer¹⁶.

Ooforectomía y salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica. Con estas intervenciones se consigue disminuir el riesgo de cáncer de ovario y trompas, y además disminuir el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas tras eliminar el estímulo de las hormonas ováricas sobre el tejido mamario.

Como efectos negativos, además de los riesgos de la intervención, cabe mencionar la menopausia prematura por privación estrogénica, lo cual conlleva un incremento de riesgo de osteoporosis así como otros síntomas propios de la menopausia que pueden afectar la calidad de vida y cuyo tratamiento (THS) tampoco está exento de riesgos. La ooforectomía no elimina por completo el riesgo de padecer cáncer de mama ni cáncer en los tejidos con origen embrionario en el epitelio celómico-mucosa tubárica y peritoneo¹⁷.

En la literatura, las recomendaciones sobre estas cirugías presentan discordancias. Algunos estudios recomiendan la

ooforectomía profiláctica en aquellas mujeres con un alto riesgo de cáncer de ovario tras cumplir sus deseos reproductivos o a los 35 años, otros sin embargo concluyen que no hay suficiente evidencia para recomendarlo.

Un estudio reciente ha demostrado una disminución de la mortalidad por cáncer en mujeres sometidas a este tipo de intervención¹⁸.

Quimioprevención

Es la utilización de fármacos con el fin de evitar cáncer de mama de nueva aparición o contralateral. Se han utilizado diferentes fármacos (tamoxifeno, raloxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano, fenretide...). El tamoxifeno es el más usado, aunque cada vez se utilizan más los inhibidores de la aromatasas, en base a un menor riesgo de patología endometrial y tromboembólica.

Tamoxifeno. Es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, y tiene efectos estrogénicos y antiestrogénicos simultáneamente sobre varios tejidos. Se utiliza como anti-neoplásico en el cáncer de mama estrógeno-dependiente, ya que antagoniza el efecto del estrógeno sobre el tejido mamario. Su uso ha sido aprobado por la FDA, tras demostrarse una reducción del 50% en la incidencia del cáncer de mama en mujeres tratadas con tamoxifeno durante 5 años frente a mujeres sin tratamiento¹⁹. Pero su uso también tiene limitaciones, debido a que aumenta la incidencia del cáncer de endometrio invasivo y de los fenómenos tromboembólicos.

También ha demostrado una disminución en la incidencia de cáncer contralateral en portadoras de mutaciones BRCA²⁰, sin embargo debemos tener en cuenta que solo actúa en cánceres con receptores hormonales positivos, por lo que en este tipo de pacientes la reducción del riesgo de cáncer es menor, por existir un mayor porcentaje de cánceres con receptores de estrógenos negativos.

Cáncer colorrectal hereditario no polipósico o síndrome de lynch

El CCR hereditario o síndrome de Lynch es uno de los síndromes hereditarios más frecuentes, y representa el 5% de todos los CCR. Se caracteriza por un aumento de la susceptibilidad al CCR (síndrome de Lynch I), siendo el cáncer de aparición temprana (antes de los 45 años), y pudiendo aparecer otros cánceres asociados (síndrome de Lynch II) como son: cáncer de endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, vías urinarias.

Es un trastorno autosómico dominante, asociado a mutaciones en cualquiera de estos 5 genes reparadores de errores del ADN; en orden de frecuencia: MSH2 (cromosoma 3p21), MLH1 (cromosoma 2p22), MSH6 (cromosoma 2p16): asociado sobre todo a cáncer de endometrio, PMS1 y 2.

Criterios para remitir a una unidad de estudio genético

Deben cumplir cualquiera de los siguientes criterios de Bethesda²¹:

- Individuos que cumplan los criterios de **Ámsterdam II**:
 - Al menos 3 familiares en 2 generaciones sucesivas con algún cáncer asociado al CCR hereditario no polipósico (CCHNP) histológicamente verificado.
 - Uno de ellos familiar de primer grado de los otros 2.
 - Uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años.
- Individuos con CCR diagnosticado antes de los 50 años.
- Individuos con 2 o más cánceres relacionados con CCHNP.
- Individuos con histología sugestiva de «inestabilidad de microsatélite»: infiltración linfocitaria, reacción linfocitaria tipo Crohn, diferenciación mucinosa, células en anillo de sello o patrón de crecimiento medular.
- Individuos con CCR y un familiar de primer grado con CCR o un tumor relacionado con CCHNP; uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años.
- Individuos con CCR y con 2 o más familiares de primer o segundo grado con CCR o un tumor relacionado con CCHNP, independientemente de la edad.

Determinación genética

Primero se realiza un estudio molecular para determinar la «inestabilidad de microsatélite», detectado en el 90% de los CCR de portadores de mutaciones del CCHNP. Tras un estudio molecular positivo en el tejido tumoral, se realiza el estudio genético para el rastreo de las mutaciones, y tras la detección de estas, se procede a su caracterización por secuenciación directa del ADN.

Seguimiento

Los pacientes portadores de mutaciones en los genes responsables del CCHNP deben ser sometidos a seguimientos especiales.

Para portadores de mutaciones, el riesgo de CCR a lo largo de la vida (penetrancia) es del 80% aproximadamente. El riesgo de presentar tumores ginecológicos asociados al CCHNP es del 40% para el cáncer de endometrio y del 9% para el cáncer de ovario.

La vigilancia colonoscópica ha demostrado una reducción de la incidencia de CCR así como de la mortalidad, gracias a un diagnóstico más temprano y una intervención a tiempo; sin embargo, las medidas de seguimiento no están bien establecidas para el cáncer ginecológico.

Las *recomendaciones actuales de seguimiento* en portadores de mutación para el CCHNP son:

- **CCR**: colonoscopia cada 2 años, desde los 20-25 años, y cada año a partir de los 40 años.
- **Cáncer de endometrio**: exploración ginecológica y ecografía transvaginal cada 1-2 años, a partir de los 30-35 años.
- **Cáncer de ovario** (solo si hay casos en la familia): exploración ginecológica, ecografía transvaginal y CA 125 cada 1-2 años, a partir de los 30-35 años.
- **Cáncer de estómago** (solo si hay casos en la familia): gastroscopia cada 1-2 años a partir de los 30-35 años.
- **Tumores del tracto urinario** (solo si hay casos en la familia): ecografía y análisis de orina cada 1-2 años a partir de los 30-35 años.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chang-Claude J. BRCA1/2 and the prevention of breast cancer. En: Khoury MJ, Little J, Burke W, editores. Human genome epidemiology. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 451–74.
2. Cáncer de mama heredo-familiar. Protocolos SEGO, 2005. [consultado dic 2010]. Disponible en: www.prosego.com
3. López-Abente G, Pollán Santamaría M, Aragonés Sanz N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Suárez Rodríguez B, et al. Plan Integral del Cáncer: situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2004.
4. Miki 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 BRCA1. *Science*. 1994;266:66–71.
5. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene BRCA2, to chromosome 13q12. *Science*. 1994;265:2088–90.
6. García-Forcils J, Bandrés E, Catalán V, García Amigot F, Zabalegui N. Conceptos básicos en biología molecular del cáncer Susceptibilidad genética. *Anales Sis San Navarra*. 2001;24:31–52.
7. Tranchemontagne J, Boothroyd L, Blancquaert I. Contribution of BRCA 1/2 mutation testing to risk assessment for susceptibility to breast and ovarian cancer. Montreal: AETMIS; 2006.
8. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA associated breast cancer. *Br J Cancer*. 2000;83:384–6.
9. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto IA, Foulkes WD, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA 1 and 2 carriers. *Gynecol Oncol*. 2005;96:222–6.
10. Sociedad Española de Oncología médica. Documento de consenso sobre cáncer de mama hereditario. Madrid: SEOM, 2005. [consultado dic 2010]. Disponible en: <http://www.seom.org/seom/html/publicaciones/otras/canHer/cancerHereditario15-13.pdf>
11. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*. 1994;73:643–51.
12. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:1879–86.
13. De la Hoya M, Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Perez-Segura P, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in Spanish breast/ovarian cancer families: implications for genetic testing. *Int J Cancer*. 2002;97:466–71.
14. Kösters JP, Götzsche PC. Autoexamen o examen clínico regular para la detección precoz del cáncer de mama (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus*. 2008:4.
15. Bermejo Pérez MJ, Márquez Calderon S, Llanos Méndez A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA 1/2 gene mutation carriers: a systematic review. *Int J Cancer*. 2007;121:225–31.
16. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Mastectomía profiláctica para la prevención del cáncer de mama (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus*. 2008:4.
17. Olopade OI, Artioli G. Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA-1 and BRCA-2 mutations. *Breast J*. 2004;10 Suppl 1:S5–9.
18. Domcheck SM, Friebel TM, Neuhausen L, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7:223–9.
19. Obiorah I, Jordan VC. Progress in endocrine approaches to the treatment and prevention of breast cancer. *Maturitas*. 2011;70:315–21.
20. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al., Hereditary Breast Cancer Clinical Study-Group. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical StudyGroup*. *Lancet*. 2000;356:1876–81.
21. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:261–8.