



AVANCES EN MEDICINA

Consejo genético en el cáncer de mama y ovario. ¿Y luego qué?

M.J. Cancelo Hidalgo^{a,*}, M. López Parra^a, M.V. Marcos González^a, M.J. Muñoz Algar^a,
C. Cancelo Hidalgo^b y J.I. Álvarez de los Heros^a

^a Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^b Atención Primaria, Centro de Salud de Brihuega, Guadalajara, Guadalajara, España

Recibido el 20 de septiembre de 2009; aceptado el 28 de febrero de 2011

Disponible en Internet el 11 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Consejo genético;
Cáncer mama y
ovario

KEYWORDS

Genetic counselling;
Breast and ovarian
cancer

Resumen El avance en la medicina preventiva y predictiva aborda el estudio genético con el fin de identificar la presencia de genes que se asocian a patologías como el cáncer de mama y ovario, y cuya prevención y diagnóstico precoz guardan una clara relación con la supervivencia.

La identificación de estos genes supone, por una parte, poder establecer medidas de prevención, pero también puede ser origen de conflictos ante las decisiones o perspectivas que plantean los resultados.

En la siguiente revisión planteamos la manera en que los médicos de atención primaria y ginecólogos pueden orientar a la mujer en esta situación.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

Genetic counselling in breast and ovarian cancer. And then what?

Abstract The advances in preventive and predictive medicine has led to carrying out genetic studies with the purpose of identifying the presence of genes that are linked to diseases, such as breast and ovarian cancer, where prevention and early diagnosis are clearly connected to their survival.

The identification of these genes means, on the one hand, that prevention measures can be established, but it also can be the origin of conflicts as regards the decisions or the future prospects arising from the results.

In this review, we explain how primary care doctors and gynaecologists can guide women in this situation.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

La identificación de mutaciones en ciertos genes asociados a síndromes de predisposición hereditaria al cáncer junto al conocimiento de sus implicaciones clínicas ha convertido la realización de estudios genéticos en una práctica

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcanceloh@sego.es (M.J. Cancelo Hidalgo).

médica habitual. Se trata de un avance hacia la medicina predictiva y preventiva cuya aplicación clínica es compleja y requiere un enfoque multidisciplinar al abarcar distintos aspectos médicos, psicosociales, tecnológicos y ético-legales. La finalidad del proceso del asesoramiento genético es reconocer las necesidades médicas, psicológicas y etnoculturales del individuo y la familia que se realiza un estudio genético y en ello desempeña un papel importante el médico de atención primaria.

Los principales genes conocidos causantes de cáncer de mama y ovario hereditarios son BRCA 1 y BRCA 2¹. Se consideran genes supresores de tumores. La identificación de susceptibilidad de estos genes permite ofrecer un asesoramiento individualizado. Sin embargo, actualmente ambos genes sólo explican un 15-25% de las familias sospechosas de riesgo², asumiendo que existen otros genes de susceptibilidad como TP53, PTEN, ATM o CHEK2, cuya implicación es mucho menor. BRCA3 está siendo investigado, actualmente sin concluir. Por este motivo, no podemos decir que la mutación en BRCA1 y BRCA2 sean sinónimos de predisposición hereditaria.

El síndrome cáncer mama/ovario hereditario es el síndrome de predisposición hereditaria al cáncer más frecuente. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante, cuya única manifestación fenotípica es el cáncer. Su penetrancia es incompleta, por lo que un individuo que no presente la enfermedad hace pensar que no ha heredado el gen alterado y, por tanto, no va a transmitir la enfermedad a su descendencia.

Ante la sospecha de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer³ debemos informar al paciente sobre el riesgo de desarrollar cáncer y el riesgo de ser portador de una mutación y ofrecer las recomendaciones médicas adecuadas a dicho riesgo. Debemos plantear el estudio genético como una opción y es el paciente el que, conociendo las limitaciones y beneficios de éste, así como de las medidas de detección precoz y prevención del cáncer, debe tomar su propia decisión.

Todo el proceso del asesoramiento genético y práctica asistencial está enmarcado dentro de la ley y de la ética, tanto del profesional como del propio paciente, por ello, debemos considerar la Declaración de la Unesco del 2003 sobre los Datos Genéticos Humanos⁴ y el Convenio de Oviedo sobre Derechos Humanos y Biomedicina vigente, además de las normativas propias del Estado o la comunidad, y los principios de bioética, priorizando el de autonomía a través de un adecuado proceso de consentimiento informado y el de no maleficencia⁵.

Cuándo realizar una prueba genética

Hoy por hoy, no se considera adecuado utilizar las pruebas genéticas en individuos asintomáticos sin ningún factor de riesgo de predisposición hereditaria al cáncer. Los requisitos que debe cumplir para realizar una prueba genética son⁶:

- El individuo tiene una historia personal (bilateralidad, cáncer de mama masculino, cáncer de mama y ovario en una misma mujer, neoplasias múltiples, diagnóstico a edad temprana⁷) o familiar (múltiples miembros de la familia afectados de la misma neoplasia o asociadas)

sugestiva de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer.

- Se pueden interpretar los resultados del estudio genético.
- Los resultados del estudio genético ayudarán en el diagnóstico o influirán en el manejo médico o quirúrgico del individuo o de sus familiares a riesgo.

No se debe hacer la prueba genética en niños y adolescentes si éstos no van a obtener un beneficio inmediato⁸ (solo está recomendado en el caso de poliposis adenomatosa familiar).

Incluso cumpliendo los requisitos que acabamos de enumerar, no se puede recomendar una prueba genética BRCA1 y BRCA2 indiscriminadamente. Resulta útil basarse en la probabilidad pre-prueba de ser portador de mutación. El cálculo de esta probabilidad se basa en modelos estadísticos que se fundamentan principalmente en la historia personal y familiar de cáncer de mama/ovario. Por ello, es importante saber que a mayor información suministrada por un pedigrí, mayor será la precisión para estimar el riesgo. Las estimaciones pre-prueba no podrán ser precisas si el árbol familiar es poco informativo⁹. La evaluación del árbol genealógico permite clasificar a las familias en riesgo bajo, moderado y alto de presentar un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer. Además, es preciso tener en cuenta el impacto emocional que puede provocar en el paciente esta información, de ahí que debamos evaluar la situación psicológica del paciente, su preocupación, su percepción del riesgo y el grado de ansiedad ante el cáncer.

Las pruebas genéticas presentan grandes limitaciones debidas a los sesgos introducidos por el propio método estadístico y a la propia realidad biológica. Por otra parte, se debe considerar la influencia del ambiente, puesto que se sabe que existen cánceres esporádicos en el seno de una familia con cáncer mama/ovario hereditario (fenocopia)^{10,11}.

Los clínicos no utilizan el estatus BRCA como orientación para la toma de decisiones sobre las estrategias terapéuticas. Sin embargo, debemos de tener presente que la presencia de una mutación de línea germinal puede influir en la decisión de ofrecer, o no, un tratamiento que preserve la mama. Dicho esto, entenderemos por qué mujeres con cáncer de mama cuyo estadio tumoral las haga candidatas para tratamiento conservador, sean sometidas a mastectomía bilateral.

Las mujeres sanas portadoras de mutaciones BRCA tienen mayor riesgo de presentar cáncer de mama que la población general, de ahí que se consideren la cirugía profiláctica (mastectomía total) o la vigilancia, que debe comenzar a los 25-30 años: mamografía anual y un examen de mama semestral o trimestral con o sin autoexploración mensual (no ha demostrado ser eficaz)¹².

La mamografía tiene limitaciones de interpretación en las mujeres jóvenes, por lo que el estudio complementario con ecografía puede resultar de utilidad (muy sensible pero poco específica). La resonancia magnética nuclear, aunque ha demostrado constituir un avance, supone un gran coste económico^{13,14}.

Considerando el riesgo aumentado de presentar de ovario¹⁵, se ha planteado la utilidad del cribado, siendo ésta incierta. Las mujeres con cáncer de mama asociado a BRCA

tienen mayor riesgo de recidiva ipsolateral¹⁶ de presentar cáncer de mama contralateral^{17,18} y de cáncer de ovario, de ahí que se les ofrezca la mastectomía total profiláctica y la salpingooforectomía bilateral pues no existen técnicas quirúrgicas efectivas.

Indicaciones de la prueba genética

Sólo el 5-10% de las neoplasias muestran un marcado carácter hereditario, de ahí que debamos ser avezados para sospecharlas dada su elevada morbimortalidad¹⁹. Despiertan nuestra sospecha pacientes con:

- Alta incidencia de cáncer en la familia. Sabiendo que pueden existir casos de cáncer esporádico, y casos producidos por diferentes mutaciones.
- Ocurrencia del mismo tipo de cáncer, teniendo en cuenta que el cáncer de mama y ovario pueden deberse a una misma mutación.
- Aparición del cáncer a una edad temprana^{7,20}.
- Bilateralidad.
- Multifocalidad.
- Aparición de varios cánceres en el mismo individuo. Habrá que diferenciar las situaciones en las que los cánceres son producidos por la misma mutación de aquellos que aparecen por etiologías distintas (p. ej., tras cáncer de ovario tratado con ooforectomía bilateral y terapia hormonal sustitutiva, aparece un cáncer de mama).
- Neoplasias asociadas a defectos congénitos.

Todos estos casos son susceptibles de realizarse una prueba genética, por tanto, todos deben ser correctamente informados de su situación y riesgo, asegurándonos de que la paciente comprende correctamente los beneficios y limitaciones de la prueba, pudiendo tomar una decisión libre y responsable de acuerdo con sus convicciones. Ahora bien, debemos conocer la disposición del paciente para adherirse a las medidas de prevención y cirugías profilácticas, en función de los resultados de su prueba genética^{21,22}.

Beneficios frente a consecuencias

Beneficios potenciales:

- Eliminación de incertidumbre.
- Alternativas profilácticas.
- Oportunidad de informar a otros familiares de la probabilidad de tener una mutación en la familia y la disponibilidad del consejo genético oncológico.

Efectos potenciales negativos:

- Riesgos y costos de someterse a pruebas de cribado o medidas profilácticas
- Distrés psicológico: ansiedad, depresión, disminución de autoestima.
- Preocupación acerca del cáncer.
- Sentimientos de culpa.
- Riesgo por discriminación laboral o social.

¿Qué hacer tras conocer el resultado del consejo genético?

Ante un posible resultado positivo de la prueba, puede ofrecerse a la mujer un seguimiento más exhaustivo al de la población general o bien cirugía profiláctica. Sin embargo, ante un resultado negativo de la prueba (posibilidad de falsos negativos) o si la mujer decide no hacerse éste, está demostrado que su ansiedad no disminuye, por lo que siguen sometiéndose a controles preventivos estrictos, iguales a los anteriores. Por tanto, deberemos plantearnos desde el punto de vista coste-efectividad si es conveniente indicar la prueba genética a mujeres que no están convencidas de realizarse una cirugía profiláctica.

La preocupación y la percepción de riesgo de cáncer, y la falta de confianza en las medidas de cribado predicen una actitud más favorable a la cirugía profiláctica.

La mastectomía profiláctica tiene efectos psicológicos positivos, pero tiene un impacto en la imagen corporal y en la sexualidad, por lo que algunas mujeres necesitan atención psicológica^{23,24}. En cuanto a la ooforectomía profiláctica, es necesario diferenciar sus consecuencias en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas²⁵; en las primeras, la menopausia precoz parece disminuir el riesgo de presentar cáncer de mama y provoca mayor impacto emocional además de las implicaciones cardiovasculares y óseas de esta situación; mientras en las segundas no están totalmente establecidas las consecuencias psicológicas y en la calidad de vida. Las mujeres que se someten a ella están satisfechas, si bien presentan problemas físicos y de calidad de vida²⁶.

La evaluación psicológica debe ser una parte integral del proceso de consejo genético oncológico y la intervención psicológica debe estar disponible en estas unidades. Todos los participantes en asesoramiento genético deben disponer de atención psicológica a lo largo de todo el proceso, incluso antes de hacerse la prueba, pues se ha demostrado que el estado psicológico de la paciente en ese momento es el principal predictor de la adaptación al consejo genético a corto, medio y largo plazo²⁷.

Cabe destacar la existencia de falsos negativos, cuya presencia no implica la ausencia de mutación, ya que puede deberse a la incapacidad de las técnicas actuales para identificar todas las alteraciones posibles. Asimismo, un resultado verdadero negativo puede provocar una falsa sensación de seguridad que lleve al rechazo de las técnicas de cribado, incluso de las recomendadas a la población general. Desde un punto de vista práctico, la clave que hace que el consejo genético tenga o no sentido es la actitud que vaya a tomar la paciente una vez que conozca sus resultados, ya que si no está dispuesta a realizar una cirugía profiláctica el seguimiento de esta paciente será similar, con independencia de que se conozcan o no los resultados de la prueba genética, por tanto, ésta no sería coste-efectiva.

Percepción del riesgo tras el consejo genético

El beneficio principal del consejo genético es la estimación del riesgo de desarrollar cáncer y adoptar medidas preventivas, tanto para sí misma y para sus familiares²⁶. Las pacientes generalmente tienden a sobreestimar su propio

riesgo²³. Esto produce que muchas de ellas consideren que la prueba genética (tomar una muestra de sangre) no puede ser tan segura como una prueba diagnóstica de cribado.

Por ello, es importante que el profesional sanitario tenga en cuenta que la manera de comunicar la información debe ser adecuada al nivel de comprensión de la paciente, cerciorándose de que lo comprende²⁷.

Tras esta reflexión, nos planteamos hasta qué punto demostramos que el consejo genético es útil, si al comunicar el resultado a la paciente no comprende del todo el riesgo que tiene de presentar cáncer.

Diversos estudios apoyan esta idea, ya que los pacientes a los que se someten a un consejo genético parten de una preocupación por el cáncer muy duradera y suelen cumplir de forma apropiada las recomendaciones de cribado y profilaxis. En demasiadas ocasiones, esta percepción del riesgo exagerada (que establecemos como irreal) lleva a muchas de estas participantes a llevar a cabo intervenciones que son totalmente innecesarias²⁸, produciendo a largo plazo un gasto en la sanidad pública sin ninguna indicación ni justificación.

Esto nos permite reflexionar sobre cómo debe ser el consejo genético, para evitar una percepción errónea de presentar cáncer y, lo más importante, detectar qué personas son susceptibles de llevar a cabo un consejo genético para lograr que este gasto sea útil y ante todo esté justificado, ya que, si recordamos el principio bioético de justicia⁵, las personas que son tributarias de realizarse un consejo genético implican, hoy por hoy, un gasto importante de recursos sanitarios, por ello los profesionales sanitarios deben ajustar las indicaciones para su realización.

Así, las pacientes que estén dispuestas a realizarse las pruebas genéticas deben considerar si estarían dispuestas a llevar a cabo intervenciones de tipo profiláctico, para evitar usar recursos indiscriminadamente. La pregunta que nos planteamos es la siguiente: ¿hasta qué punto es útil realizar un consejo genético a una persona que no estaría dispuesta a realizarse una intervención profiláctica tras un resultado positivo? ¿En este caso estaría indicado el consejo genético?

Para resolver nuestras dudas, nuestro objetivo principal será mejorar la percepción del riesgo, evitando errores de estimación, fallos de comprensión de la información o ante factores cognitivos o emocionales, y algo que ya hemos mencionado y es aún más preocupante: la interpretación de resultados no informativos en cierto número de pacientes como un riesgo disminuido de cáncer. La discordancia entre riesgo empírico, riesgo percibido y conductas de salud preventivas se detecta con bastante frecuencia. Por ello, concluiremos que es importante evaluar de manera minuciosa tanto la percepción del riesgo previo al consejo genético, como sus preocupaciones y repercusión en su vida diaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Berhardt B, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: Correlation of mutations with family and ovarian cancer risk. *J Med Genet.* 1998;16:2417–25.
2. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1998;62:676–89.
3. Hoya MDI. *Documento de consenso sobre cáncer de mama hereditario. Documentos de consenso en Cáncer Hereditario.* Madrid: Dispublic; 2004. p. 13–15.
4. Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos. Octubre fr 2003. Disponible en: <http://www.unesco.org>.
5. Beauchamp T, Childress J. *Principios de bioética médica.* Barcelona: Ed. Masson; 1999.
6. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol.* 2003;21:2397-2406.
7. Díez O, Osorio A, Durán M, Martínez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat.* 2003;22:301–12.
8. O'Neill SC, Peshkin BN, Luta G, Abraham A, Walker LR, Tercyak KP. Primary care providers' willingness to recommend BRCA1/2 testing to adolescents. *Fam Cancer.* 2010;9:43–50.
9. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulik M, Ward BE, Lingerfelter B, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: Analysis of 10000 individuals. *J Clin Oncol.* 2002;20:1480–90.
10. ASCO. Cancer facts and Figures 2005, Appendix –genetic differential diagnoses by organ system neoplasms. [consultado 3/4/2011]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/caff2005f4pwsecuredpdf.pdf>.
11. Scheider K. *Counselling about cancer. Strategies for genetic counselling second edition ed.* New York: Wiley-Liss; 2002.
12. Robson M. Breast cancer surveillance in women with hereditary risk due to BRCA1 or BRCA2 mutations. *Clin Breast Cancer.* 2004;5:260–8.
13. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA.* 2004;292:1317–25.
14. American College of Radiology. *American College of Radiology (ACR). Breast imaging reporting and datasytem atlas (BI-RADS® Atlas).* Reston: American College of Radiology; 2003.
15. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1117–30.
16. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet.* 2002;359:1471–7.
17. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivetto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2004;22:2328–35.
18. Weitzel JN, Robson M, Pasini B, Manoukian S, Stoppa-Lyonnet D, Lynch HT, et al. A comparison of bilateral breast cancers in BRCA carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1534–8.
19. Bert Vogelstein KWK. *The genetic basis of human cancer.* 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill; 2002.
20. Mahillo Ramos ELCA, Ruiz Simón A, Lluch Hernández A, Munáriz B, Pastor Borgoñón M, Antón Torres A, et al. Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1994–1997) Proyecto El Álamo II. 2004. Edt. BCN Science. ISBN 84-609-2784-9.

21. Ang P, Garber JE. Genetic susceptibility for breast cancer risk assesment and counselling. *Sem Oncol*. 2001;28:419–33.
22. Lim J, Macluran M, Price M, Bennett B, Butow P. Psychosocial group short- and long-term impact of receiving genetic mutation results in women at increased risk for hereditary breast cancer. *J Genet Couns*. 2004;13:115–33.
23. Van Oostrom I, Meijeres-Heijboer H, Lodder LN, Duivenvoorden HJ, Gool AR, Seynaeve C, et al. Long-term psychological impact of carrying a BCCA1/2 mutation and prophylactic surgery: A 5-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2003;21:3867–74.
24. Brandberg Y, Arver B, Lindblom A, Sandelin K, Wickman M, Hall P. Preoperative psychological reactions and quality of life among women with an increased risk of breast cancer who are considering a prophylactic mastectomy. *Eur J Cancer*. 2004;40:365–74.
25. Richards DH. A post-hysterectomy syndrome. *Lancet*. 1974;2:983–5.
26. Bleiker EMA, Hahn EE, Aaronson NK. Psychosocial issues in cancer genetics. *Acta Oncol*. 2003;42:276–86.
27. Gil F, Lianes P, Kash KM, Holland JC. Soporte psicológico, consejo genético y alto riesgo hereditario de cáncer. *Oncología*. 1994;17:463–8.
28. Michie S, Smith JA, Señor V, Marteau TM. Understanding why negative genetic test results sometimes fail to reassure. *Am J Med Genet*. 2003;119A:340–7.