



**Guía de referencia rápida sobre Cáncer Hereditario para
Atención Primaria**

Capítulo 7
**Cáncer de mama y ovario
hereditario**

**Grupo de Trabajo de la SEMFYC Genética Clínica y Enfermedades Raras
Comisión de Cáncer Hereditario de la Asociación Española de Genética
Humana (AEGH)**

www.geneticaycancer.es

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres españolas 1.

La mortalidad por cáncer de mama en España ha disminuido un 45 por ciento en los últimos 25 años (1,8% anual) hasta alcanzar la tasa de fallecimientos más baja de los 27 países de la Unión Europea (UE), con 19,2 muertes por cada 100.000 habitantes 2.

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial en la que intervienen tanto factores ambientales como genéticos. Uno de los factores de riesgo más contrastados es la historia familiar de cáncer de mama 3. Sin embargo, esto no quiere decir que la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama siempre indique una predisposición hereditaria a la misma. Sólo una pequeña proporción de los casos de cáncer de mama (5-10%) serán explicables por la presencia de alteraciones en genes de alta penetrancia que se transmitirán de generación en generación y constituirán un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer de mama y/o ovario (CMOH). La mayoría de los casos de cáncer de mama, incluyendo aquellos casos en los que puede existir cierta agregación familiar del mismo, serán debidos a la interacción de genes de baja o moderada penetrancia (genes de susceptibilidad) que interaccionan con factores ambientales 4.

Criterios de selección de casos de alto riesgo

Hasta la fecha se han identificado diferentes genes de alta penetrancia que aumentan de forma significativa el riesgo de padecer cáncer de mama y que se transmiten mediante un patrón de herencia autosómico dominante 4. La frecuencia de las mutaciones en estos genes es muy baja en la población general (<0.005), pero cuando aparecen, el riesgo que confieren a padecer cáncer es muy alto (riesgo relativo mayor de 10). Entre estos genes destacan:

- **Genes BRCA1 y BRCA2**, implicados con mayor frecuencia en el llamado del **Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario (CMOH)**. Se trata de genes supresores tumorales cuya inactivación supone una pérdida de función y han sido implicados en diferentes procesos intracelulares fundamentales entre los que destaca su función como genes reparadores de las alteraciones de doble cadena del ADN. Su alteración induce una inestabilidad genética que favorece el proceso de degeneración neoplásica.
- **Gen TP53**. Este gen es considerado como el gen “guardián de la célula” y sus alteraciones en línea germinal causan el **Síndrome de Li-Fraumeni** caracterizado por una predisposición hereditaria a múltiples tumores entre los que destacan el cáncer de mama, sarcomas, leucemias, tumores cerebrales, y glándula suprarrenal, etc.
- **Gen PTEN**. Alteraciones en línea germinal de este gen predisponen al denominado **Síndrome de Cowden** caracterizado por la predisposición al Cáncer de mama y tiroides y lesiones hamartomatosas tanto cutáneas como del aparato digestivo)
- **Gen LKBI-STK11**. Alteraciones en línea germinal de este gen se han asociado con el **Síndrome de Peutz-Jeghers** caracterizado por la aparición de una poliposis hamartomatosa intestinal, alteraciones mucocutáneas y un riesgo incrementado de cáncer de mama y cáncer de páncreas.

La identificación de mutaciones en línea germinal de los genes de alta penetrancia permite estimar de una forma más precisa el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida y permite individualizar las medidas de seguimiento y/o profilaxis más oportunas para disminuir el impacto del cáncer en estas familias. Es importante tener en cuenta que el riesgo asociado a estas mutaciones es sólo aproximado puesto que existen otros factores, genéticos y ambientales, que modificarán la penetrancia y expresión fenotípica de estas mutaciones.

Los genes *BRCA1* y *BRCA2* son, como hemos dicho, los genes responsables del CMOH, la forma más frecuente de predisposición hereditaria al cáncer de mama. Sin embargo, el análisis genético de *BRCA1* y *BRCA2* es laborioso y complejo, ya que son genes grandes y pocas las familias en las que finalmente se identifica una mutación. Por ello es necesario realizar una selección muy precisa de aquellas que se pueden considerar realmente de alto riesgo y en las que está indicado el estudio. Existen criterios de selección que pueden variar ligeramente, pero en general, se considera que el estudio genético está indicado si la familia cumple alguno de los siguientes criterios, según las recomendaciones actuales de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM):

- Un caso de cáncer de mama en una mujer de 40 años o menor.
- Diagnóstico de cáncer de mama y ovario en la misma paciente.
- Dos o más casos de cáncer de mama, uno de los cuales es bilateral o en una mujer menor de 50 años.
- Un caso de cáncer de mama en mujer de menos de 50 años o bilateral, y un caso de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado.
- Tres casos de cáncer de mama y ovario (al menos 1 caso de ovario) en familiares de primer o segundo grado.
- Dos casos de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado.
- Un caso de cáncer de mama en varón y al menos 1 familiar de primer o segundo grado con cáncer de mama u ovario

Penetrancia de los genes *BRCA1* y *BRCA2*

Una de las características de los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer es que la alteración genética se encuentra en todas las células del organismo, por lo que puede manifestarse en más de un órgano. En concreto, en el CMOH, las alteraciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* se asocian con un riesgo significativamente superior al riesgo poblacional de padecer cáncer de mama (uni o bilateral) y cáncer de ovario. También se ha descrito un riesgo aumentado de padecer otros tumores, aunque menor, entre los que destacan el carcinoma de trompas de Falopio, carcinoma primario peritoneal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de mama en varones.

Un estudio reciente realizado en población española ha permitido determinar los riesgos asociados a mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* en nuestro entorno 5. El riesgo acumulado de padecer cáncer de mama a los 70 años es del 52% (26-69%, IC 95%) para pacientes portadores de mutaciones en el gen *BRCA1* y del 47% (29-60%, IC 95%) en el gen *BRCA2*. El riesgo acumulado de padecer cáncer de ovario es del 22% (0-40%, IC 95%) en pacientes portadores de mutaciones en el gen *BRCA1* y del 18% (0-35%, IC 95%) en portadores de mutaciones en *BRCA2*. Este estudio ha permitido evaluar la

diferente distribución del riesgo asociada a mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* a lo largo de la vida, elemento fundamental para la toma de decisiones en relación a medidas profilácticas, así como la penetrancia variable asociada a mutaciones recurrentes en población española 5.

La tasa de detección de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en nuestra población es similar a la descrita en poblaciones anglosajonas y depende principalmente de la historia personal y familiar de los probandos.

Cáncer de mama asociado a los genes BRCA

Existe una amplia controversia sobre si el cáncer de mama asociado a CMOH presenta un pronóstico diferente al cáncer esporádico. Se ha descrito que los tumores de mama asociados al gen *BRCA1* presentan un peor pronóstico, probablemente relacionado con el tipo de tumor que suele de alto grado, sin expresión de receptores hormonales ni HER2 (tumores triples negativos). Los tumores asociados a *BRCA2* presentan un patrón más similar al que se aprecia en el cáncer de mama esporádico. En ambos casos se ha apreciado que las tasas de recidiva del cáncer de mama ipsilateral en portadoras de la mutación son semejantes a las observadas en otras mujeres jóvenes.

Sin embargo, es importante recordar que el riesgo de padecer un segundo tumor primario, ipsilateral o contralateral, es significativamente superior en pacientes afectas de cáncer de mama y portadoras de mutación en los genes *BRCA*. Del mismo modo, se ha descrito un 12,7% de riesgo de cáncer de ovario a los 10 años después del diagnóstico de cáncer de mama entre las portadoras de mutaciones *BRCA1* y un riesgo de 6,8% entre las portadoras de *BRCA2*. Estos elementos son fundamentales para decidir la mejor estrategia terapéutica en pacientes con cáncer de mama.

Manejo clínico de pacientes portadoras de mutación en un gen de alta penetrancia de cáncer de mama.

Existen diferentes guías de práctica clínica que establecen las recomendaciones para los pacientes y/o familias con sospecha de predisposición hereditaria al cáncer de mama o pacientes portadoras de mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2* 6. Resumimos los aspectos más importantes:

I. CRIBADO:

- Autoexamen mensual, a partir de los 18 años.
- Examen clínico mama semestral, a partir de los 18 años.
- Mamografía +eco mama anual, a partir de los 25 años.
- RMN mama anual (sobre todo en mujeres jóvenes y con mamas densas).
- Ecografía transvaginal y Ca 125 semestral a partir de los 30-35 años.

Se ha estimado que la sensibilidad de la RMN en el CMOH es superior a la que ofrece la mamografía, siendo hasta del 71-100%. Sin embargo, es importante tener en cuenta tres aspectos antes de poder implantar un cribado en mujeres de alto riesgo basado en la RMN: 1) la mamografía es capaz de identificar lesiones que no se identifican en la RMN (carcinomas ductales in

situ que aparentan ser microcalcificaciones sin aumento ductal significativo); 2) la sensibilidad de la RMN podría ser diferente en pacientes portadoras de mutaciones en el gen BRCA1 y BRCA2, y 3) todavía no se ha demostrado que el cribado mediante RMN conlleve una ventaja en la supervivencia o que incluso conduzca a una reducción en el estadio de los tumores diagnosticados.

En los **varones portadores** de mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* se recomienda el seguimiento clínico con autoexploración mamaria, exploración física y mamografía + eco mamaria si la exploración es anormal. También se recomienda un cribado del cáncer de próstata mediante examen rectal + PSA anual a partir de los 40-45 años de edad.

Los estudios existentes acerca de la **eficacia del cribado del cáncer de ovario mediante ecografía transvaginal** muestran que en las portadoras de mutaciones en los genes BRCA cuando se diagnostican cáncer de ovario presentan estadios III o IV y los que se encuentran en estadio precoz son producto de ovariectomías profilácticas. Por lo tanto, en mujeres con alto riesgo el coeficiente riesgo/beneficio para la detección de cáncer de ovario parece ser desfavorable y la salpingo-ooforectomía de reducción de riesgo parece ser una intervención más eficaz en términos de resultados médicos, aun quedando un riesgo residual de carcinoma peritoneal primario.

2. QUIMIOPREVENCIÓN: Tamoxifeno.

Se ha sugerido que el tamoxifeno, como tratamiento adyuvante, reduce el riesgo contralateral en portadoras enfermas. Sin embargo, no hay estudios que demuestren beneficios en mujeres sanas. Es por ello que hasta la fecha sólo se ofrece el tamoxifeno a las mujeres con mutaciones BRCA2 (propensas a tener receptores estrogénicos +) en el contexto de ensayos clínicos.

Se están evaluando otras sustancias quimiopreventivas como el selenio dado que podría reducir la tasa de rotura cromosómica en tejidos normales de en pacientes portadores de mutaciones en el gen *BRCA1*.

3. ESTILOS DE VIDA

Se recomienda seguir las pautas propuestas en el Código Europeo Contra el Cáncer. En relación al peso y actividad física, es importante destacar que varios estudios han demostrado que la actividad física en la adolescencia así como el peso corporal normal en el momento de la menarquia y un menor peso a los 21 años se asocian con un retraso en el diagnóstico de cáncer de mama entre portadoras.

4. CIRUGÍA PREVENTIVA

Las mujeres portadoras de mutación en los genes BRCA pueden optar por una cirugía profiláctica para reducir su riesgo a desarrollar cáncer. En concreto, existen dos opciones quirúrgicas que hacen referencia a los órganos más implicados en el CMOH: la mastectomía bilateral profiláctica y la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica 7.

La **mastectomía bilateral profiláctica** ha demostrado una disminución significativa del

riesgo de padecer cáncer de mama (>90%). Sin embargo, no se ha demostrado una reducción en la mortalidad por cáncer de mama 8.

La salpingo-ovorectomía bilateral profiláctica ha demostrado ser una opción útil tanto para reducir el riesgo de padecer cáncer de ovario como para aumentar la supervivencia de las mujeres portadoras de mutación en los genes BRCA. Sin embargo, es muy importante discutir el momento de realización de esta cirugía profiláctica, evaluando los riesgos y beneficios de la misma. En la actualidad se recomienda en mujeres portadoras de mutaciones deletéreas en los genes BRCA1 ó BRCA2 mayores de 35 años de edad que han cumplido sus deseos genésicos 7,8.

Bibliografía

- 1 Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sánchez-Pérez MJ, Torrella A; Breast Cancer Working Group. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii97-102.
- 2 Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, López-Abente G. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii14-20.
- 3 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001 Oct 27;358(9291):1389-99.
- 4 Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med.* 2008 Nov 13;359(20):2143-53.
- 5 Milne RL, Osorio A, Cajal TR, Vega A, Llorc G, de la Hoya M, Díez O, Alonso MC, Lazaro C, Blanco I, Sánchez-de-Abajo A, Caldés T, Blanco A, Graña B, Durán M, Velasco E, Chirivella I, Cardeñosa EE, Tejada MI, Beristain E, Miramar MD, Calvo MT, Martínez E, Guillén C, Salazar R, San Román C, Antoniou AC, Urioste M, Benítez J. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res.* 2008 May 1;14(9):2861-9.
- 6 Llorc G, Peris M, Blanco I. Hereditary breast and ovarian cancer: primary and secondary prevention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Med Clin (Barc).* 2007 Mar 31;128(12):468-76.
- 7 Kurian AV, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):222-31.
- 8 Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Eeles R, Pichert G, Van t'veer L, Tung N, Weitzel JN, Couch FJ, Rubinstein WS, Ganz PA, Daly MB, Olopade OI, Tomlinson G, Schildkraut J, Blum JL, Rebbeck TR. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010 Sep 1;304(9):967-75.

Autores

- Ignacio Blanco Guillermo. Unidad de Consejo Genético. Programa de Cáncer Hereditario. Instituto Catalán de Oncología. Gran Vía de l'Hospitalet, 199-203. 08908 L'Hospitalet. (Barcelona). iblanco@iconcologia.net

- Mónica Blanco Marengo. Centro de Salud Aravaca. C/Riaza, s/n. 28023 Madrid. monicablanca@bamaroil.com
- Esther Cabrera Torres. Escuela Superior de Ciencias de la Salud. Tecno-Campus Mataró-Maresme (Edificio Universitari). Avinguda Ernest Lluch, 32 (Porta Laietana). 08302 Mataró (Barcelona). ecabrera@tecnocampus.cat
- Rafael de Celada Pérez. Centro de Salud Las Américas-Parla. Avenida de América, 6-8. 28980 Parla. (Madrid). rafael.celada@salud.madrid.org
- Ismael Ejarque Doménech. Centro de Salud de Requena. Avenida Constitución, s/n. 46340 Requena. (Valencia). ejarque_ism@gva.es
- Gema Esteban Bueno. Unidad de Gestión Clínica Garrucha. Área de Gestión Clínica Norte de Almería (AGSNA). Avenida de París, s/n. 04638 Mojácar Pueblo. (Almería). aswolfram@hotmail.com
- Miguel García Ribes. Centro de Salud Cotoilino II. C/San Andrés, s/n. 39700 Castro Urdiales. (Cantabria). gribesm@gmail.com
- Imma Garrell Lluís. Centre d'Atenció Primària Borrell. C/Borrell, 305. 08029 Barcelona. igarrell@clinic.ub.es
- Josu Ibarra Amarica. Centro de Salud de Zaramaga. C/Puerto de Azáceta, 2. 01005 Vitoria. (Álava). josuibarra@gmail.com
- Vicente Martín Gutiérrez. Centro de Salud de Rociana del Condado. Plaza del Llano, s/n. 21720 Rociana del Castillo. (Huelva). vimaguda@hotmail.com
- M^a Mercedes Mingarro Castillo. Departamento 5 de Atención Primaria. Hospital Clínico Universitario. Valencia. merchemingarro@yahoo.es
- José Vicente Sorlí Guerola. CSI Xirivella. Avenida Virgen de los Desamparados, 18. 46950 Xirivella. (Valencia). CIBER obn y Dpto. Medicina Preventiva y Salud Pública. Avenida Blasco Ibáñez, 15. 46010 Valencia. sorli@uv.es
- Miguel Urioste Azcorra. Unidad Clínica de Cáncer Familiar. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). C/Melchor Fernández Almagro, 3. 28029 Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). murioste@cnio.es

Editores

- Ignacio Blanco Guillermo. Unidad de Consejo Genético. Programa de Cáncer Hereditario. Instituto Catalán de Oncología. Gran Vía de l'Hospitalet, 199-203. 08908 L'Hospitalet. (Barcelona). iblanco@iconcologia.net
- Ismael Ejarque Doménech. Centro de Salud de Requena. Avenida Constitución, s/n. 46340 Requena. (Valencia). ejarque_ism@gva.es
- Miguel García Ribes. Centro de Salud Cotoilino II. C/San Andrés, s/n. 39700 Castro Urdiales. (Cantabria). gribesm@gmail.com
- Miguel Urioste Azcorra. Unidad Clínica de Cáncer Familiar. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). C/Melchor Fernández Almagro, 3. 28029 Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).