

Cáncer de mama hereditario

Luis Manuel Delgado Martínez

UGC ginecología.

Huércal Overa 2013

Epidemiología

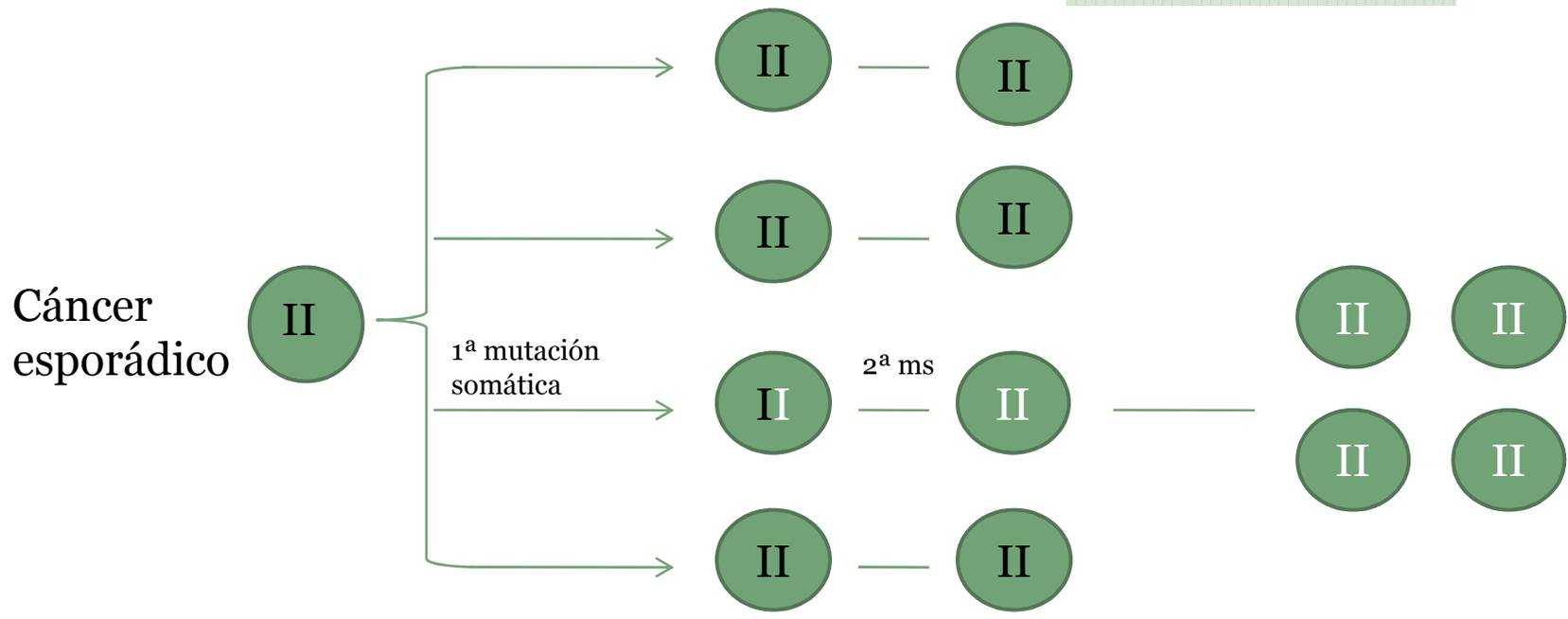
- El cáncer de mama (CM) es un problema importante, siendo el más frecuente de los cánceres en mujeres.
- El riesgo de CM en la población general sin antecedentes familiares es del 7.8 % (1 cada 12), si hay una hermana o madre afectas el riesgo aumenta al 13.3 % y un 21.1% si dos familiares de primer grado afectos.

- Se estima que un 70-75 % de los CM son esporádicos, un 15-20 % agrupaciones familiares genéticamente inespecíficas y un 5-10 % casos hereditarios.
- Hasta hace unos años, a pesar de los grandes avances en el tratamiento multidisciplinario del CM, no se observaba una disminución de la mortalidad global; sin embargo, en los últimos 10 años si se aprecia mejoría en las tasas de mortalidad por CM coincidiendo con dos hechos: los programas de screening y el uso de TMX.

- 
- El CM es una enfermedad compleja y multifactorial en la que influyen factores ambientales y factores genéticos.
 - Cuando la célula normal sufre una alteración en su genes se puede transformar en una célula tumoral.
 - En la célula tumoral debido a mutaciones en sus genes se alteran los mecanismos de control lo que le confiere ventajas de crecimiento y ventajas de supervivencia respecto a la célula normal.

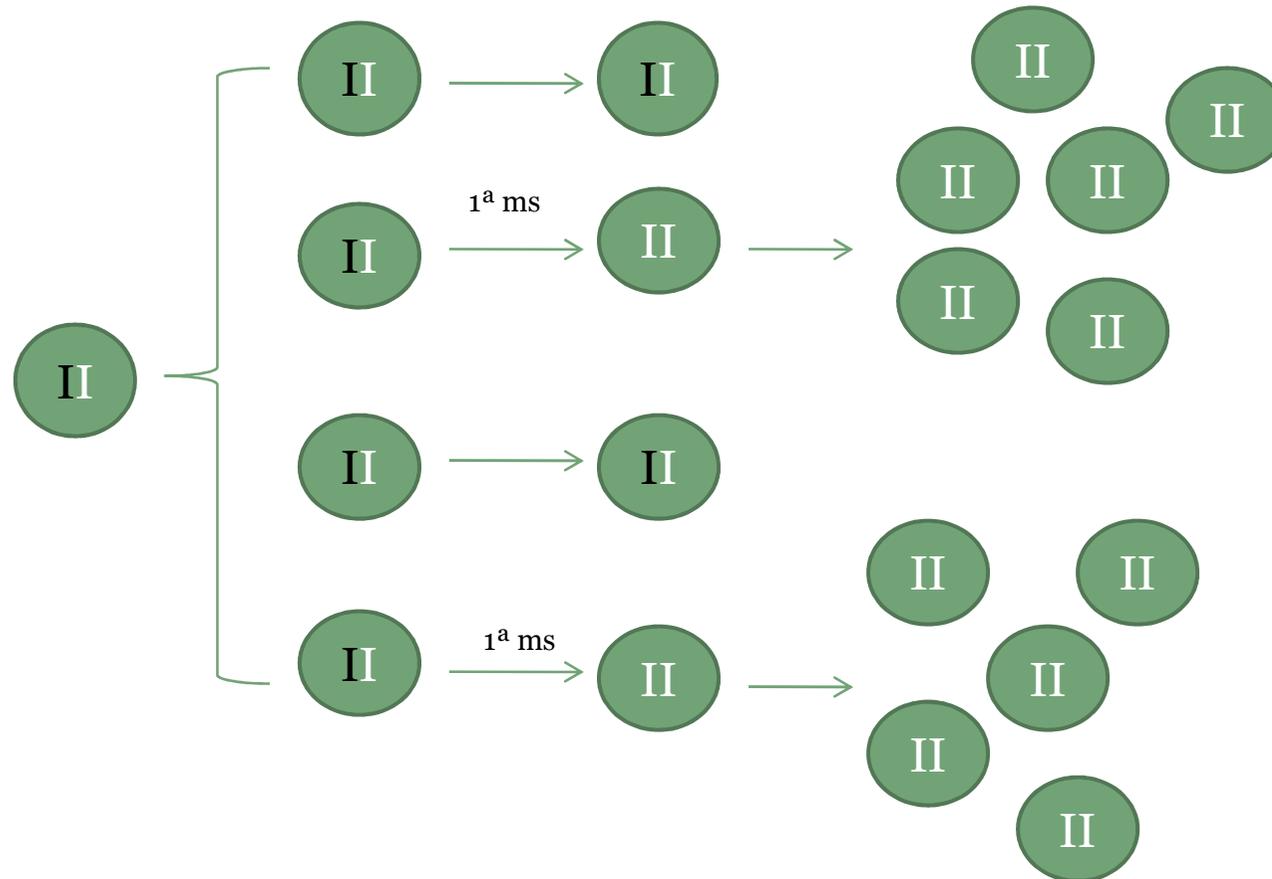
- La célula tumoral va adquiriendo capacidades múltiples en cuanto a autotrecimiento, cambios en el metabolismo energético, inhibición de apoptosis, neoangiogénesis, resistencia a la destrucción por el sistema inmune, capacidad de invasión y metástasis.
- Todas estas características hacen que la célula tumoral sea genéticamente inestable.
- En la mayoría de los casos la C. diferenciada de la mama va sufriendo mutaciones por acción de noxas externos hasta convertirse en C. tumoral, son mutaciones somáticas y hablamos de cáncer genético.

- 
- Sin embargo, hablamos de cáncer hereditario cuando las mutaciones que van a predisponer a la transformación neoplásica de las células aparecen en línea germinal.
 - Por tanto, decimos que todos los tumores de mama son genéticos pero SOLO un 5 – 10 % son hereditarios.



En este caso hay una alteración genética que ocasiona un cáncer de mama debido a un daño en las células de la mama pero no es un daño en la célula madre y no se hereda.
 Esto es lo que ocurre en el 90 -95 % de los cánceres de mama.

Predisposición hereditaria al Cáncer.



En este caso existe una alteración genética en un alelo que afecta a todas las células del organismo aunque en un principio no se manifiesta porque tiene el alelo sano, sin embargo tiene una mayor probabilidad de desarrollar el tumor. Ante una 1ª mutación en alelo sano por azar, factores ambientales, radiaciones, etc no hay capacidad de recuperar la función normal y se inicia la transformación neoplásica.



Como la alteración genética es en todas las células del organismo no solo hay predisposición a CM sino a otros tumores como ovario, la otra glándula mamaria.

Como la alteración también está en los gametos esta predisposición al cáncer la va a transmitir a la descendencia.

Esta es la base del Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario y tenemos que saber reconocer cuales son los pacientes que requieren estudio por mayor riesgo de presentar predisposición al CM, para lo cual debemos tener en cuenta la historia familiar de la paciente, la edad de inicio del CM en la propia paciente aunque no tenga historia familiar de CM y un tercer factor a tener en cuenta es la aparición de tumores en otras localizaciones en la paciente y familiares.

Diagnóstico clínico

- Criterios de derivación a una unidad especializada de evaluación de riesgo familiar (SESPM 2012):
 - Dos o mas casos de CM y/u CO en la misma línea familiar.
 - Edad joven al diagnóstico de CM (< 50 años).
 - CM y CO en la misma mujer.
 - CM en el varón.
 - CM bilateral (uno de los tumores diagnosticado < 50 años).

Diagnóstico clínico

- **Criterios clínicos de riesgo moderado de CM:**

Familiares de primer grado de mujeres afectas de CM cuando hay:

- Un caso de CM entre 31 y 50 años.
- Dos casos, familiares de primer grado, diagnosticados de CM a una edad (ambos) entre los 51 y 59 años.
- Un caso de CM bilateral mayor de 40 años.

Diagnostico clínico

- Criterios clínicos de alto riesgo de CM y CO hereditarios:
 - Tres o mas familiares directos con CM y/o CO, no sólo por rama materna sino también por rama paterna.

Diagnostico clínico

- Criterios clínicos de alto riesgo de CM y CO hereditarios:
 - Tres o mas familiares directos con CM y/o CO, no sólo por rama materna sino también por rama paterna.
 - Dos o mas familiares directos con CM y/o CO con una combinación de cualquiera de las siguientes características:
 - ❖ Dos casos de CO a cualquier edad.
 - ❖ Un caso de CM en varón y otro de CM/CO.
 - ❖ Dos casos de CM en menores de 50 años.
 - ❖ Un caso de CM bilateral y otro de CM (uno menor de 50 años).
 - Independientemente de la historia familiar si:
 - ❖ CM y CO sincrónico o metacrónico en la misma paciente.
 - ❖ CM < 30 años.
 - ❖ CM bilateral en < 40 años.
 - ❖ CM < 35 años triple negativo (si bien en algunos centros incluyen a todos los TN independientemente de la edad).

Genes relacionados con CM Y CO hereditarios.

1. Alteraciones o cambios genéticos, polimorfismos en una única base que son muy frecuentes en la población general y cada uno de esos cambios implica un mínimo aumento de riesgo de CM
2. Genes de riesgo moderado: algo mas frecuentes que los genes de alta penetrancia en la población general, entre ellos ATM, CHECK₂, BRIP, PALB₂, RAD50.

Genes relacionados con CM y CO hereditarios.

3. Genes de alta penetrancia, muy poco frecuentes pero cuando existen hay una alta predisposición a desarrollar un tumor:
 - ✓ BRCA1
 - ✓ BRCA2
 - ✓ PTEN (síndrome de Cowden)
 - ✓ STK11 (Peutz-Jegger)
 - ✓ TP53 (Li-Fraumeni).

BRCA1

- Esta en el Crm 17.
- Lo transmiten y lo heredan tanto hombres como mujeres.
- Herencia autosómica dominante.
- Mutado en pacientes no seleccionadas con CM y/o CO en 1-7% de los casos.
- Riesgo de CM a lo largo de la vida en paciente con mutación BRCA1 es del 65%.
- Riesgo de CO del 39%.
- BRCA1 esta implicado a nivel celular en la reparación de ADN.

BRCA1

- 80 % de los tumores de mama son RH negativos (30 % en tumores esporádicos).
- La mayoría presentan en su perfil de expresión génica un fenotipo basal like (triples negativos).
- Suelen ser tumores de mayor grado (G3).
- Parece que tienen un peor pronóstico sin QT pero tienen mayor sensibilidad a esta.

BRCA2

- Está en el Crm 13.
- Lo transmiten y heredan hombres y mujeres.
- Menos frecuente que BRCA1.
- Mas frecuentemente relacionado con CM en varones.
- Riesgo de CM a lo largo de la vida en paciente con mutación BRCA2 del 45% y de CO del 11%.
- Implicado también en misiones de reparación del ADN por lo que su mutación produce déficit o errores en estos mecanismos de reparación del ADN.

- 
- Los tumores de mama en BRCA 2 no difieren de forma significativa con los CM esporádicos en cuanto a subtipos y no hay diferencias en cuanto al pronóstico.
 - En cuanto a los CO en portadoras de mutación BRCA 1 y 2 suelen ser en 90 % casos serosos (50 % en casos esporádicos), de alto grado y parece que tienen un mejor Px que los de la población general.

Mecanismos de reparación del ADN

- Cada célula experimenta unos 10.000 errores diarios en su ADN, si este se rompe y no se repara se produce la muerte celular.
- La célula puede reparar los daños por rotura de la doble cadena de ADN por 3 mecanismos:
 - Mecanismo “perfecto”: no genera errores en el proceso de reparación.
 - Mecanismo “cuasi perfecto”: genera pocos errores.
 - Mecanismo “generador de errores”.

Mecanismos de reparación del ADN

- Cuando existe una mutación en uno de los alelos de los genes BRCA 1 y 2, si se produce una rotura o error en el ADN del otro alelo en una célula mamaria no es posible reparar por los dos primeros mecanismos y para no entrar en muerte celular repara por el mecanismo que genera errores e inestabilidad es por esto que la C. tumoral del CM tiene múltiples errores genéticos y cada vez que repara adquiere mas errores.

Tipos de estudios genéticos

- Diagnóstico: aquel que permite decir si la paciente tiene o no un cáncer hereditario.
- Predictivo: aquel que conociendo un paciente afecto con predisposición hereditaria podemos ofrecer estudiar al resto de la familia y predecir cuales de sus miembros mayor predisposición al CM.

- 
- No todas las personas con predisposición genética desarrollan la patología, el estudio genético es una oportunidad para modificar la historia natural de la enfermedad mediante estrategias que permitan evitar la aparición de la enfermedad o el diagnóstico precoz en caso de que aparezcan.
 - El estudio genético solo debería realizarse en el contexto de asesoramiento de consejo genético.

- 
- El consejo genético no es mas que un proceso de comunicación que tiene como objetivo ayudar a entender y adaptarse a las consecuencias médicas, psicológicas y familiares de una determinada condición genética.
 - Por tanto, el consejo genético no se reduce a hacer un simple test, es decir, no es solo hacer un estudio genético.

- 
- El CG incluye la intervención de uno o mas profesionales correctamente formados que ayudan a:
 - Interpretar los AF y AP para evaluar el riesgo de ocurrencia y recurrencia de un determinado tipo de cáncer o varios asociados a un síndrome.
 - Educar sobre la herencia, pruebas genéticas, prevención, recursos, etc..
 - Ofrecer el apropiado asesoramiento para promover decisiones informadas.
 - Ofrecer el soporte necesario al individuo y la familia para el afrontamiento de la enfermedad.

Estrategias de detección precoz

1º cribados de Ca mama en pacientes de alto riesgo:

- Autoexploración mensual.
- Exploración clínica semestral.
- Mx y RM anual a partir de los 25 años (IIa, B).
- La ecografía como complemento de la Mx.
- En mujeres jóvenes BRCA1 con alta tasa de cáncer de intervalo parece mas útil Mx y RM alternas cada 6 meses (III, C).

Estrategias de detección precoz

2º Cribado en mujeres con riesgo moderado:

- Autoexploración mamaria.
- Exploración mamaria anual.
- Mx anual entre los 35 y los 50 años.
- A partir de los 50 años incluirlas en el programa de cribado poblacional.

Estrategias de detección precoz

3º cribado de Ca ovario:

- El seguimiento para dco precoz de Ca ovario en pacientes BRCA no ha demostrado reducir el estadio tumoral al dco ni mejorar la spv.

- No obstante se recomienda eco transvaginal y Ca 125 cada 6-12 meses a partir de los 30 años y hasta la decisión de SOB reductora de riesgo.

4º detección precoz de Ca próstata a partir de los 40 años en varones portadores de mutación BRCA.

Quimioprevención

- El tratamiento adyuvante con tamoxifeno reduce el riesgo de CM contralateral en portadoras de mutación en los genes BRCA mientras que su beneficio en prevención primaria no ha sido demostrado por el momento.

Estrategias de prevención (cirugías reductoras de riesgo)

- Mastectomía reductora de riesgo:
 - Reduce el riesgo de CM en un 90 – 95% (IIb).
 - No hay evidencia de que la MRR aumente la spv global.
 - Incidencia de 3% de Cánceres ocultos de mama en MRR.
 - MRR contralateral en mujeres con Ca mama precoz portadoras de mutación BRCA sobre todo si son < de 40 años o si tumor TN.

- 
- Técnica quirúrgica:
 - + mastectomía total.
 - + mastectomía ahorradora de piel.
 - + mastectomía conservadora de CAP.
 - + No se considera adecuada la mastectomía subcutánea en la que puede persistir tejido mamario residual con potencial de malignizar.
 - Alta tasa de complicaciones (15-20%).
 - Procedimiento irreversible.
 - Consecuencias físicas, psicológicas, cambio en imagen corporal, impacto en la sexualidad, pérdida de sensibilidad, depresión,...

- 
- Tasa de aceptación variable en los distintos trabajos que van del 3% al 55%.
 - Insatisfacción secundaria a complicaciones post cirugía y estéticas.
 - Por tanto, individualizar cada caso sabiendo que ninguna técnica ha demostrado beneficios en cuanto a spv.
 - Finalmente decir que cribado con Mx y RM resulta similar en SPV a MRR y aunque la MRR es menos costosa si ajustamos por calidad de vida el cribado con Mx y RM es la mejor estrategia de reducción de riesgo.

- Salpingooforectomía bilateral:
 - Es la técnica ideal en mujeres portadoras de mutación BRCA para reducir riesgo de Ca ovario y trompa hereditario.
 - No se aconseja en mujeres con AR de CM que no tienen mutación documentada en BRCA.
 - Reducción riesgo de CO/trompa en > 80 %.
 - Reducción del riesgo de CM en premenopaúsicas del 53% a pesar de que suelen ser tumores RH negativos.
 - Desmostrado su beneficio en cuanto a aumentar SPV por CO y SPV global.

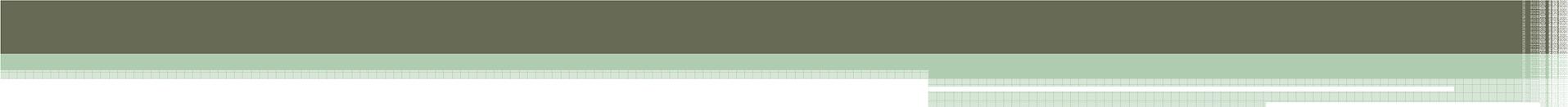


- Se aconseja exéresis lo mas completa posible de las trompas, aunque el 92 % de los Ca trompa se dan en porción media y distal; muy escasa incidencia en porción intramural uterina.

- Ca oculto de ovario y trompa en 2.5-8 %, principalmente en porción distal de trompa; en un 1 % de las pacientes se describe un cáncer metastásico.

- La edad media de aparición de CO y trompa en mutaciones BRCA es 53- 57 años, por tanto ¿Cuándo hacer la SOB?.

- Riesgo de CO tras un CM en BRCA 1 es del 12.7 % a 10 años y 6.8 % en BRCA2 por tanto valorar SOB tras Dco de CM en portadoras BRCA.



- Histerectomía:

- No se ha demostrado un aumento de Ca endometrio en mujeres BRCA, sino que el riesgo parece estar relacionado con la toma de Tmx como consecuencia de un CM previo.

- No se aconseja la realización de HT salvo que se consensue con la paciente considerando otras posibles patologías que justifiquen la realización de la misma.

Conclusiones

- El CM generalmente no es hereditario.
- El mejor método para identificar el riesgo de Ca hereditario es la historia personal y familiar.
- El test genético nos permite precisar mejor el riesgo, aunque el CG no implica necesariamente la realización de un test genético.
- El CG en cáncer es el proceso de comunicación NO directiva que atiende a las necesidades y preocupaciones individuales y familiares relacionadas con el desarrollo y/o transmisión de una predisposición genética al cáncer.

Conclusiones

- El ser portador de una mutación en un gen de predisposición hereditaria al cáncer indica que se tiene un mayor riesgo de padecer cáncer pero no una seguridad.
- En los familiares con predisposición hereditaria al cáncer indicaremos un seguimiento mas estricto que, junto a otras medidas, permitirán mejorar el pronóstico e incluso evitar el cáncer.