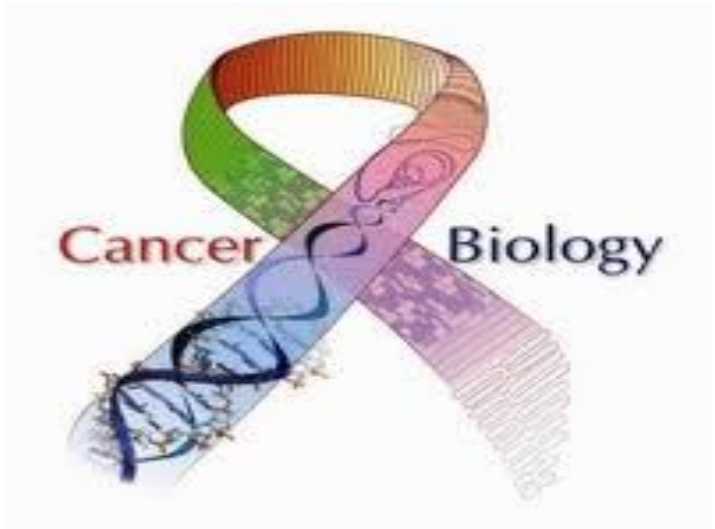
BRCA1 Y BRCA2: EL RIESGO DE CÁNCER Y GENETICO.



Zunsiree Ras

Ucimed (EU)

Cancer de mama

- El cáncer de mama es uno de los principales problemas de salud y, aproximadamente, 10% de los casos son de origen genético.

- Desde1995, una gran proporción de casos hereditarios son atribuibles a mutaciones en dos genes, BRCA1 y BRCA2(10%). Las mujeres portadoras de una mutación en estos genes tienen un riesgo de 80% de desarrollar cáncer de mama, de ovario o ambos durante la vida.

Que son BRCA1 y BRCA2

- BRCA: **BR**reast **CA**ncer susceptibility gene
- BRCA1 y BRCA2 son genes humanos que pertenecen a una clase de genes conocidos como supresores de tumores.
- La mutación de estos genes se ha relacionado con el cáncer de mama hereditario y de ovario.
- BRCA1 localizado en el cromosoma 17 (17q21) y el BRCA2 en el cromosoma 13 (13q12)
- Son genes supresores de tumor que mantienen una estabilidad del material genético (ADN) y previenen el crecimiento celular descontrolado

Epidemiologia

- Se presenta mas en Ashkenazi (Europa Central y Oriental) de origen judío (120 de 5,318) y presentan tres mutaciones específicas que llevan a una alta predisposicion.(dos en el BRCA1 y una en el BRCA2)

- Islanda presenta una sola mutación en el BRCA2 que es la mayor responsable de cáncer de mama/ovario hereditario

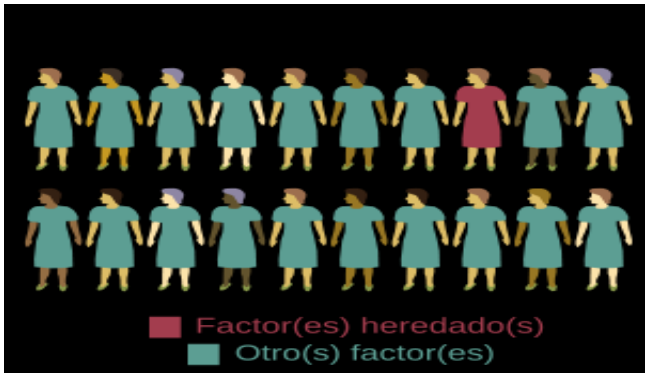
- También son frecuentes las mutaciones en las poblaciones holandesas, filandesa y alemana.

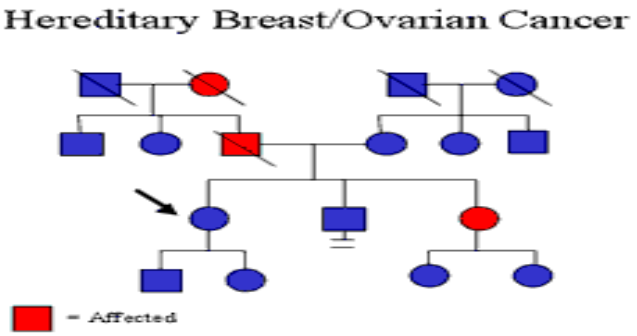
Entre el 5 % y el 10 % de casos de cáncer de mama son hereditarios.

Se generan porque el paciente hereda del padre o de la madre una mutación en un gen que es susceptible de provocar la enfermedad.

El BRCA1 y el BRCA2 ya han sido identificados como dos de los genes a vigilar. Se calcula que el 30 % de casos de cáncer de mama hereditarios se deben a mutaciones en unos de estos dos genes .

Pocas de las mutaciones encontradas en el BRCA1 y el BRCA2 se han podido identificar claramente como patológicas. Y es que las mutaciones halladas son numerosas; incluso varían dependiendo de la poblacion.





- Otros genes implicados en el CA genético son TP53, PTEN, P53, STK11/LKB1, CDH1, CHEK2, ATM, MLH1, MSH2.

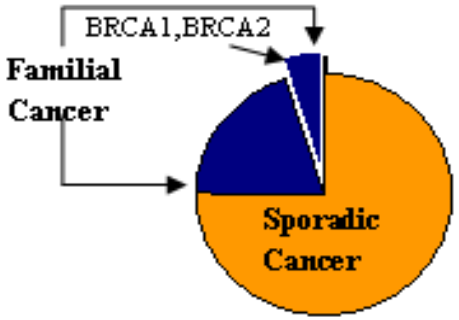
- BRCA1 se asocia a tumores de alto grado y receptores hormonales negativos

- BRCA2 se asocia a tumores de grado intermedio y receptores hormonales positivos

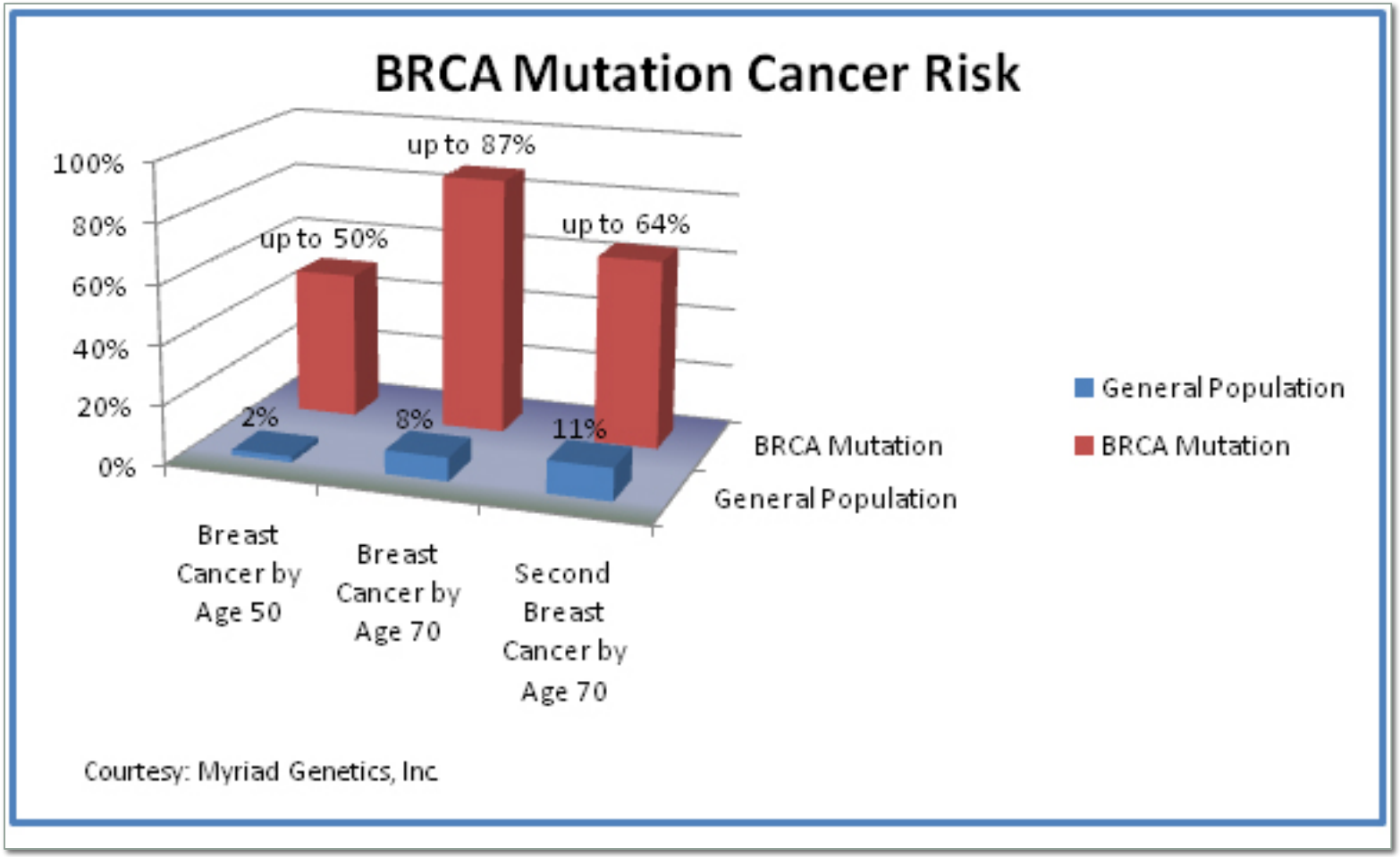
Penetrancia

- Las personas portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2 tienen un riesgo de desarrollar CA mama a lo largo de la vida de 45-80%

- El riesgo de desarrollar CA ovario oscila entre 20-40% para quienes portan mutación en el BRCA1 y entre 10-20% para mutación en el BRCA2



- El BRCA2 se asocia también a un incremento en el riesgo de desarrollar otros tumores: mama en varones, próstata y páncreas.



Determinación de riesgo

Para las mujeres que no son de ascendencia judía asquenazí:

- Dos familiares de primer grado (madre, hija o hermana) con diagnóstico de cáncer de mama, uno de los cuales fue diagnosticado a los 50 años o menos.

- Tres o más familiares de primer grado o segundo grado (abuela o tía) parientes diagnosticados con cáncer de mama, independientemente de su edad al momento del diagnóstico.

- Una combinación de los familiares de primero o segundo grado-y con diagnóstico de cáncer de mama y cáncer de ovario .

- Un pariente de primer grado con cáncer diagnosticado en ambos pechos (cáncer de mama bilateral)
- Una combinación de dos o más familiares de primer o segundo grado diagnosticados con cáncer de ovario sin importar la edad al momento del diagnóstico
- Un pariente de primero o segundo grado diagnosticados con cáncer de mama y de ovario, independientemente de la edad al diagnóstico
- Cáncer de mama diagnosticado en un pariente de sexo masculino.

Para las mujeres de ascendencia judía asquenazí:

- Cualquier familiar de primer grado diagnosticadas con cáncer de mama o de ovario.

- Dos familiares de segundo grado en el mismo lado de la familia diagnosticado con cáncer de mama o de ovario.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2001) y Nelson y col.

Revisión de 52 estudios, 100 mil mujeres sin Ca de mama, estima riesgos en relación con antecedentes familiares.

- **Riesgo Promedio**: no familiares de primer grado, máximo un familiar de segundo grado afectado por Ca de mama en cada rama familiar.
- **Riesgo Moderado**: Familiar de primer grado o dos de segundo grado en la misma rama afectados por Ca de mama u ovario.
- **Riesgo Alto**: al menos dos familiares de primer grado con Ca de mama u ovario.

Síndrome de Ca de Mama Hereditario

- Edad joven en el momento del diagnóstico.
- Ca de mama bilaterales.
- Ca de mama y ovario en una misma persona.
- Historias familiares con varios Ca de mama y de ovario.
- Ca de mama en mujer con antecedentes judíos.

Tabla 1 Características histopatológicas y moleculares de los tumores asociados a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2

Fenotipo	BRCA1+ **	BRCA2+ ***
Morfología	Ductal (75%) Medular atípico (10%)	Ductal (75%) Medular atípico (<5%) Lobulillar más frecuente que en BRCA1
Carcinoma in situ	Raro	Común
Grado	Alto (grado 3: 75%)	Medio (2: 45%) o alto (3: 45%)
Receptores estrógenos	Negativos (75%)	Positivos (75%)
Receptores progesterona	Negativos (75%	Positivos (75%)
Expresión ERBB-2	Negativa (95%)	Negativa (95%)
Expresión p53	Positiva (50%)	Positiva (40%)
Expresión Ciclina D1	Negativa (90%)	Positiva (60%)
Expresión Ciclina E	Positiva (50%)	Negativa (65%)
Citoqueratina 5/6	Positiva (45%)	Negativa (90%)

**Tumores de mama asociados a mutaciones germinales en BRCA1

*** Tumores de mama asociados a mutaciones germinales en BRCA2

Modificado de Narod y Foulkes [11] y Palacios y cols [9].

Metodos matematicos predictivo

- Para identificar individuos con alto riesgo. Pueden ser de ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas en consejo genético.

- Calculan el riesgo absoluto de padecer cáncer ó probabilidad de ser portador.

- Gail, Claus, Tyrer, Shattuk-Eidens, de la Hoya, BRCAPRO.

Selección de Familias para estudios

- Genes **BRCA**: son de **gran tamaño** y **no tienen puntos calientes**.

- Lo que hace que el estudio sea laborioso y costoso.

- La agregación familiar en Ca de mama es relativamente frecuente.

- Son **Familias de Alto Riesgo** candidatas al estudio completo de los genes BRCA 1 y 2 aquellas con:

1. Un caso de Ca de mama en una mujer <40 años.
2. Ca de mama y ovario en la misma persona.
3. Dos o más casos de Ca de mama, si uno ha sido diagnosticado antes de los 50 años o es bilateral.
4. Dos o más casos de Ca de mama y al menos uno de ovario.
5. Dos casos de Ca de ovario.
6. Un varón con Ca de mama y otro caso de Ca de mama u ovario.

- Hay que tener presente el tamaño familiar, proporción de hombres en la familia y otros síndromes como Cowden, Li-Fraumeni o Peutz-Jeghers.

- Para el estudio hay que **elegir a la persona con mayor probabilidad** de localizar la alteración genética:
  1. Una persona afectada por cáncer, preferiblemente de ovario.
  2. Preferiblemente a edad precoz.
  3. De forma bilateral.
  4. Varón con Ca de mama.

Riesgo de cáncer en portadores de mutaciones en BRCA1 y BRCA2

Tabla 2 Estimación de los riesgos de cáncer en portadores de mutaciones germinales en los genes BRCA1 y BRCA2*

	BRCA1	BRCA2
Ca mama	46-85%	23-85%
Ca ovario	16-63%	9-27%
Ca mama en varón	1,9-3,6%	3,5-6,2%
Segundo ca de mama	34-47%	41-61%
Ca próstata	1,5-10,8%	5-7,5%
Ca páncreas	1,9-5,3%	1,5-2%
Otros cánceres	colon, gástrico	gástrico, melanoma

* Modificado de Easton y col [18] y Ford y col [21]

Factores modificadores del riesgo

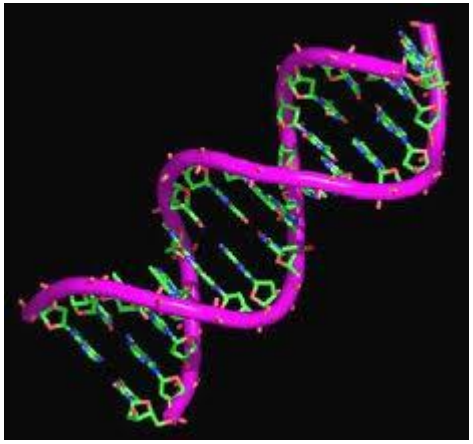
- **Lactancia** durante al menos 1 año (1 o más embarazos). **Efecto protector** de **Ca de mama** en mutaciones de **BRCA1**.

- **Contraceptivos orales** durante 5 años o más:

-**Incrementa** riesgo de **Ca de mama**.
-**Efecto protector** en **Ca de ovario**.

- Receptor de andrógenos.

- NCOA3, RAD51, HRAS.



FACTORES QUE AUMENTAN O DISMINUYEN EL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA

1. EDAD: El riesgo aumenta con la edad. En relacion a la mutuacion la incidencia aumentaantes de los 50 anos.

2. AHF: muyeres con un familiar de primer grado u cercano con el antescedente de Ca pueden ver el aumentado el riesgo.

3. APP: el antescedente de Ca de mama aumenta el riesgo de recidiva o de desarrollar Ca de ovario.

4. INFLUENCIA HORMONAL: el exceso de estrogeno aumenta el riesgo por su rol natural en el estimulo del crecimiento de celulas mamarias. Mientras que la ooforectomia y lalactancia materna disminuyen el riesgo.

FACTORES QUE AUMENTAN O DISMINUYEN EL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA

5. ANTICONCEPTIVOS ORALES: es mayor el efecto de los AO en la disminucion del riesgo de cancer de ovario que el efecto sobre el cancer de mama. La proteccion puede persistir incluso 25 despues de suspender el uso de los AO.

6. OBESIDAD: aumenta el riesgo de Ca de mama principalmente en muyeres posmenopausicas que no hayan usado TRH y aumenta la mortalidad en el ca de ovario.

7. TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL: aumenta el riesgo de ca de mama y de ovarios, infartos de miocardio, tromboembolismo e ictus. Se recomienda el uso por un tiempo tan corto como para alcansar el alivio de los sintomas relacionadosconla menopausia. No existendatos claros en pacientes portadoras de la mutacion.

FACTORES QUE AUMENTAN O DISMINUYEN EL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA

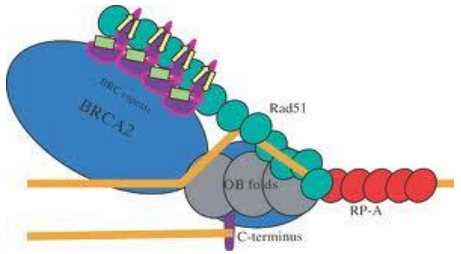
8. ALCOHOL: Su consumo aumenta el riesgo,sin embargo no hay pruebas que desmuestren que la reduccion del consumo disminuiria el riesgode cancer.

7. GRASA DE LA DIETA: Los estudios recientesno son concluyentes.

OPCIONES PARA UNA PERSONA PORTADORA DE UNA MUTACIÓN BRCA1 Y BRCA2

- EVITAR EL RIESGO: EN GENERAL SE PUEDEN EVITAR LAS CONDUCTAS QUE AUMENTAN LA INCIDENCIA DE CÁNCER EN LA POBLACIÓN GENERAL
- QUIMIOPREVENCIÓN: PARA DISMINUIR EL DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA O REDUCIR LA POSIBILIDAD DE UNA RECIDIVA
- TAMOXIFENO HA REDUCIDO EL RIESGO
- VIGILANCIA: SCREENING PARA ETAPA TEMPRANA MEDIANTE MAMOGRAFÍA Y CHEQUEO MÉDICO
- CIRUGÍA PROFILÁCTICA: PARA LA REDUCCIÓN DEL TEJIDO “EN RIESGO”, SE DISMINUYE LA POSIBILIDAD DEL DESARROLLO DE CÁNCER. NO ES COMPLETAMENTE EFICAZ

LAS PRUEBAS GENÉTICAS PARA LA DETECCIÓN DE BRCA1 Y BRCA2



- SE USA UNA MEZCLA DE MÉTODOS:

1. SE BUSCAN CAMBIOS EN EL ADN DE LOS DOS GENES INVOLUCRADOS

2. SE BUSCAN CAMBIOS EN LAS PROTEÍNAS QUE PRODUCEN ESTOS GENES

3. CONSULTA A UN GENETISTA

4. NO HAY UN CRITERIO PARA RECOMENDAR UN EXAMEN DIAGNÓSTICO DE LA MUTACIÓN DE LOS GENES PERO RESULTA INFORMATIVO PARA UNA PACIENTE CON HISTORIA FAMILIAR DE CÁNCER

Manejo Clínico de portadores de mutaciones en BRCA1 y BRCA2

- **Principal objetivo** del consejo genético en el cáncer hereditario: **reducir la mortalidad**.
- Se trata de **minimizar** el **impacto** en individuos y familias portadoras de mutaciones en genes con una alta penetrancia.
- **Cuatro estrategias**: vigilancia, quimioprevención, cirugía profiláctica, cambios en el estilo de vida.

Vigilancia

- **Prevención secundaria:** Identificar el cáncer lo antes posible y actuar sobre él:

1. **Varones portadores de mutaciones en BRCA2**: mantener alto nivel de sospecha, mastectomía bilateral profiláctica.
2. **Mujeres portadoras de mutación en BRCA1 o 2:** - Autoexploración mensual desde los 18 años.

-Exploración clínica cada 6 meses entre los 25-35 años.

-Iniciar pruebas de imagen entre los 25

-35 años, 5-10 años antes del caso mas joven visto en la familia. RMN anual.

-Iniciar la vigilancia ginecológica entre los 30-35 años:

Ecografía transvaginal y determinación de CA 12.5 semestral.

Cambios en el estilo de vida

Efecto protector en **mujeres en alto riesgo:**

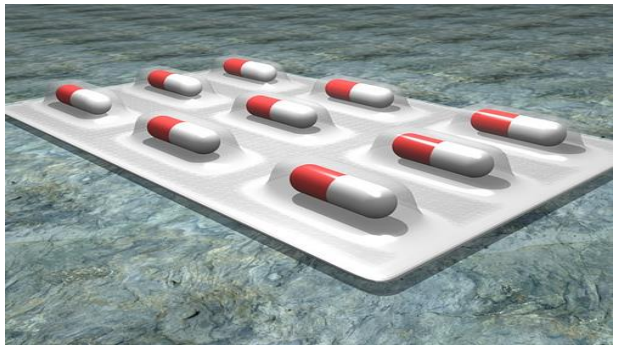
- Dejar el hábito del fumado.
- Moderación en el consumo de alcohol.
- Disminución de la ingesta de grasas.

Efecto protector en **portadoras de mutaciones en BRCA 1 y 2:**

- Evitar el sedentarismo.
- Incrementar la actividad física.

Quimioprevención

- **Tamoxifeno:** está autorizado por la FDA en función de los resultados del estudio NSABP-P1. El efecto en portadoras de mutaciones en BRCA2 es similar al de Ca de mama esporádicos. BRCA1 no tiene receptores hormonales positivos.
- **Inhibidores de la aromatasa:** uso está siendo evaluado.
- **Suplementos de selenio** en el control de las roturas cromosomicas asociadas a mutaciones en BRCA1 y BRCA2 está aún por definir.



Cirugía profiláctica

- **Mastectomía bilateral profiláctica** en mujeres con riesgo genético es capaz de reducir entre un 90-95% el riesgo de Ca de mama. Rebbeck et al.
- **Salpingo-ooforoectomía bilateral**: aún permanece un 4% de riesgo de carcinoma peritoneal primario. Disminuye riesgo de Ca de mama hasta un 50-70% en portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2.

FIN…