

Estudio genético en pacientes con cáncer de mama



El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres de todo el mundo, se produce como resultado de alteraciones genéticas anómalas en los genes que regulan el crecimiento de estas células. En la mayoría de los casos se produce de forma esporádica debido a factores ambientales, estilo de vida, factores hormonales, etc., el porcentaje de casos hereditarios es de 5-10% y se encuentran asociados a una alteración o mutación genética que incrementa el riesgo de desarrollar la enfermedad, se considera cáncer de mama hereditario cuando estas mutaciones han sido heredadas de alguno de los progenitores por una mutación en la línea germinal, por lo tanto cada descendiente de una familia en la que uno de los progenitores es portador de una mutación en un gen tiene una probabilidad del 50% de heredarla, el hecho de heredar una mutación genética no significa que se vaya a desarrollar la enfermedad en todos los portadores, sino que el riesgo de que esto ocurra es mayor que el de la población general, el riesgo de padecer cáncer de mama en la población general es del 12%, en los portadores de alguna mutación asociada a este tipo de cáncer aumenta el riesgo de padecerlo en un promedio de 39 a 87% a lo largo de su vida, siendo el máximo riesgo a los 80 años de edad. El riesgo de presentar cáncer hereditario se valora según los antecedentes familiares, consanguíneos portadores de cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años, compromiso bilateral, tipo triple negativo, cáncer de ovario y mama en la misma persona o aislado pero en múltiples familiares, la existencia de cáncer de mama en un familiar masculino, presencia de otros tipos de cáncer en la familia y raza judía.

La mayoría de los casos de cáncer de mama hereditario están asociados a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 cuya función es reparar el daño celular regular el crecimiento de las células mamarias, ováricas y otros tipos, pero han sido identificados más genes que están implicados en cáncer de mama hereditario como ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, MRE11A, NBN, NF1, PALB2, PIK3CA, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, XRCC2.

El análisis genético de BRCA1 y BRCA2 permite detectar la presencia de alteraciones en estos genes y estimar el riesgo de desarrollar la enfermedad, lo que proporciona a la persona afectada una información de utilidad para desarrollar las medidas de prevención más adecuadas a sus circunstancias particulares. Cuando está presente la mutación la presentación de la enfermedad es en edades más tempranas, antes de los 35 años, se observa con más frecuencia en las personas de descendencia judía askenazí y en noruegos, holandeses e islandeses.

La mayoría de las mutaciones en otros genes no aumentan el riesgo de cáncer de mama con la

misma medida como las mutaciones en el BRCA1 y en el BRCA2, con excepción de las mutaciones heredadas en el gen PALB2 que están relacionadas con un riesgo de cáncer de mama similar al asociado con las mutaciones heredadas en el BRCA1 y en el BRCA2, el 33 % de las mujeres que heredan esta mutación presentarán cáncer de mama hasta los 70 años de edad. Hay disponibles pruebas genéticas para estas otras mutaciones como parte del conjunto de pruebas de múltiples genes, sin embargo no se han formulado las pautas específicas de quién deberá someterse a dichas pruebas o al control de riesgo de padecer cáncer de mama o de ovario en personas portadores de estas posibles mutaciones.

El estudio genético se realiza en la paciente portadora de la patología para valorar la existencia de la mutación y el riesgo en su descendencia. Los equipos de asesoramiento genético están integrados por especialistas en genética, gineco-oncólogos y psicólogos, ya que es de suma importancia la información y contención que se brindará al obtener los resultados de las pruebas cuando estas son positivas, ya que la recomendación es efectuar mastectomía bilateral y ooforectomía bilateral luego de primer gesta para disminuir a menos del 5% las posibilidades de desarrollar un carcinoma ginecológico o mamario en los portadores de la mutación BRCA 1- 2.

Las recomendaciones del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina para el estudio genético por riesgo de cáncer de mama u ovario incluyen:

- › Diagnóstico antes de los 45 años.
- › Diagnóstico antes de los 50 años asociado a otro tumor primario de mama contralateral o ipsilateral multicéntrico, un familiar cercano diagnosticado a cualquier edad, historia familiar limitada o desconocida.
- › Diagnóstico antes de los 60 años con subtipo triple negativo.
- › Diagnóstico a cualquier edad más un familiar cercano con cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años y/o haber tenido cáncer de ovario, trompa o peritoneal a cualquier edad, dos familiares cercanos con cáncer de mama diagnosticado a cualquier edad, dos familiares cercanos con cáncer de páncreas o agresivo de próstata Gleason igual o mayor a 7 a cualquier edad, familiar hombre con cáncer de mama, individuo de alto riesgo por etnia.
- › Historia personal de cáncer de ovario, trompa o peritoneo.
- › Historia personal de cáncer de mama en hombres.
- › Historia personal de cáncer de páncreas o agresivo de próstata más dos o más familiares con cáncer de mama, ovario, páncreas o agresivo de próstata.
- › Solo historia familiar cuando un familiar de primer o segundo grado cumpla alguna de estos criterios.

Otro tipo de estudios que se efectúa en pacientes portadores de cáncer de mama es el estudio genómico del tumor que permitiría predecir la respuesta del paciente a determinados tratamientos y reducir efectos adversos, realizar terapias individualizadas, efectuar un análisis de diferenciación de clones de tumor y también realizar un análisis de existir metástasis. El uso más común es para definir la inclusión de una paciente en tratamiento adyuvante (complementario a cirugía cuando no hay evidencia de enfermedad a distancia) con quimioterapia y hormonoterapia o sólo tratamiento hormonal, se utiliza cuando se considera que por la edad de la paciente y con los datos biológicos obtenidos del tumor no se puede decidir una conducta terapéutica adyuvante ya que la paciente podría ser sub o sobretatada, el estudio genético solicitado informa sobre posibilidades de sobrevida y riesgo de recaída que ayudan al médico tratante a determinar si la paciente debe efectuar tratamiento y cual. La prueba utilizada es Oncotype Dx, prueba de 21 genes que predice la probabilidad de beneficiarse de la quimioterapia y el riesgo de recurrencia a distancia a diez años para tomar la decisión de tratamiento adyuvante

en determinadas mujeres que son portadoras de un cáncer de mama invasor en estadio temprano, tiene utilidad clínica en mujeres pre y post- menopáusicas con cáncer invasivo, con ganglios negativos y receptores hormonales positivos y en mujeres post-menopáusicas con ganglios positivos (hasta tres) y receptores hormonales positivos. Está diseñada para apoyar planificaciones de tratamiento individualizadas, es un análisis pronóstico porque informa sobre la probabilidad o improbabilidad de recurrencia del cáncer de mama y de predicción ya que informa la probabilidad de beneficio de un tratamiento con quimioterapia. Los resultados de la prueba informan el score de recurrencia con una escala de 0 a 100 puntos, cuando ésta es menor de 18 puntos, el cáncer tiene un riesgo bajo de recurrencia, el beneficio de la quimioterapia es poco y el tratamiento indicado es la hormonoterapia, entre 18 y 30 puntos, el cáncer tiene un riesgo intermedio de recurrencia y más de 31 puntos, el cáncer tiene un alto riesgo de recurrencia y el tratamiento indicado es de quimioterapia por los beneficios a largo plazo del tratamiento.

Cuando el resultado es intermedio, la decisión terapéutica será evaluada por el médico tratante con los datos biológicos y moleculares del tumor ya que la prueba no predice resultados.

La evaluación científica de la prueba se realizó utilizando muestras del tumor de mujeres alistadas en estudios clínicos hechos previamente por el Proyecto Adyuvante Quirúrgico Nacional de Mama e Intestino (NSABP estudio B14) y Kaiser permanente, las muestras fueron probadas y correlacionadas con lo que sucedió realmente a esas pacientes, fue posible porque habían transcurrido diez años desde la realización de los estudios y en la investigación se podía determinar fácilmente qué pacientes habían desarrollado una recurrencia a distancia, el score de recurrencia correlaciona con la probabilidad de metástasis a distancia a los diez años dados en un valor de porcentaje que se basa en el número de mujeres en los dos grupos de los estudios clínicos que tienen el mismo score que la muestra sometida a evaluación, los investigadores encontraron que el 51% de las muestras del tumor examinadas pertenecían al grupo de bajo riesgo, el 22% al grupo de riesgo intermedio y el 27% al de riesgo elevado, el porcentaje de metástasis óseas y hepáticas fue de 6.8%, 14.3%, y 30.5% respectivamente. Los resultados del ensayo clínico TAILORx iniciado en 2006, estudio multicéntrico prospectivo realizado con más de 10.000 mujeres con cáncer de mama de estadio temprano que fue patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), con las características de tener receptores hormonales positivos, HER negativo y sin compromiso ganglionar axilar, cuyo objetivo fue elegir el tratamiento más adecuado para cada paciente, para lo que se utilizó la prueba Oncotype Dx, las pacientes fueron agrupadas por riesgo, aquellas con valor bajo recibieron tratamiento hormonal, aquellas con valor alto quimioterapia y terapia hormonal y las de riesgo intermedio recibieron aleatoriamente terapia hormonal o combinada, en éstas últimas no se pudo determinar diferencias significativas en la supervivencia a los cinco y a los nueve años o en la recurrencia tras el tratamiento con terapia hormonal o terapia combinada, los datos informaron que la quimioterapia podría ser evitada en un 70% de las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 negativo sin compromiso linfático regional. El estudio reportó resultados positivos ya que el 99 % de las mujeres con resultados bajos de Oncotype DX Recurrence Score se encuentran sin recidiva del cáncer de mama tras cinco años de recibir únicamente terapia hormonal, cuando la puntuación de recidiva fue baja (hasta 10 puntos) la probabilidad de recidiva a los cinco años fue menor al 1 %.

La Sociedad Americana de la Oncología Clínica (ASCO) y la Red Comprensiva Nacional del Cáncer (NCCN) publican las pautas para el tratamiento de varios cánceres con las actualizaciones correspondiente, a partir del año 2007 y 2008 respectivamente han incluido el estudio Oncotype DxTM a sus pautas de tratamiento, la misma recomendación fue incluida por Consenso de St. Gallen y ESMO en 2011.

Las pruebas para estudio de mutaciones BRCA 1 y 2 y cáncer de mama hereditario BRCA ampliado (donde se incluyen once genes como PALB2, PTEN, RAD51C y D, TP53, etc.) y panel cáncer ovario hereditario BRCA ampliado (11 genes) están disponibles en el país y el estudio se efectúa en sangre periférica, no así la prueba Oncotype Dx que para realizarla se debe enviar la muestra tumoral a Estados Unidos.

Bibliografía:

- Mutaciones en BRCA: Riesgo de cáncer y pruebas genéticas. Instituto Nacional del Cáncer. 2018. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. 2017.
- The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hereditary Cancer in Clinical Practice Cavanagh H, Rogers KM. 2015.
- Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. New England Journal of Medicine. 2014.
- U.S. Preventive Services Task Force. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women. Clinical Summary of Recommendation. 2013.
- Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay Compared With Standard Clinicopathologic Guidelines in Adjuvant Therapy Selection for Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. Partin JF, Mamounas EP, et al. Ann Surg Oncol. 2011.
- Prospective transGElCAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER1) node-negative breast cancer. Albanell, A. Gonzalez, et al. Ann Oncol. 2011.
- Physician Survey of the Effect of the 21-Gene Recurrence Score Assay Results on Treatment Recommendations for Patients With Lymph Node-Positive, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. Ruth Oratz, Benjamin Kim, et al. J Oncol Pract. 2011.
- The impact of the 21-gene recurrence score assay on decision making about adjuvant chemotherapy in early-stage estrogen-receptor-positive breast cancer in an oncology practice with a unified treatment policy. Geffen DB, Abu-Ghanem, et al. Ann Oncol. 2011.
- BRCA1 and BRCA2 mutations across race and ethnicity: distribution and clinical implications. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology. Kurian AW. 2010.
- Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. 2010. American Society Clinical Oncology. American Cancer Society.
- AAOC, Asociación Argentina de Oncología Clínica. SAC, Sociedad Argentina de Cancerología.