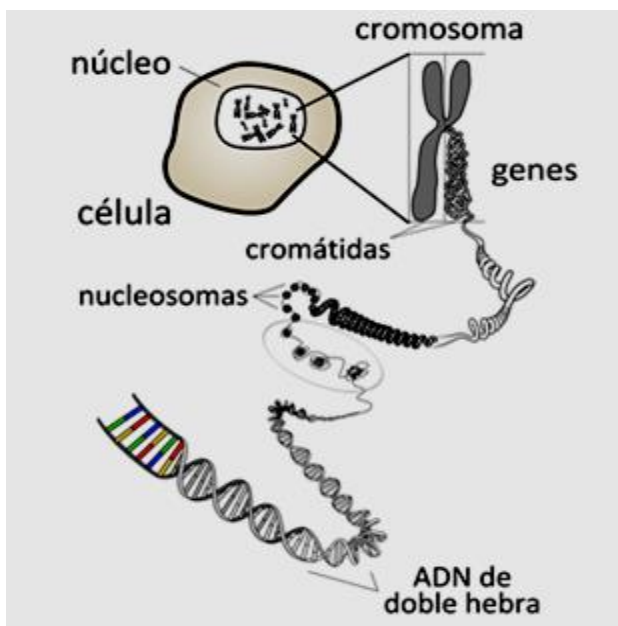


### Genes y Cáncer

El material genético o genoma de nuestras células está compuesto por moléculas de una sustancia llamada ADN que se encuentra distribuida en 46 cromosomas, 23 heredados del padre y 23 de la madre. Estos contienen en su interior miles de fragmentos de información llamados genes, necesarios para el funcionamiento correcto de nuestro organismo. Poseemos dos copias de la mayoría de nuestros genes, una es heredada del progenitor paterno y la otra del progenitor materno. Los cambios o errores ocurridos en los genes pueden provocar su anormal funcionamiento y son llamados mutaciones. Las mutaciones ocurridas en genes que normalmente controlan el crecimiento, reproducción y/o muerte de las células, alteran este equilibrio y pueden dar origen a un tumor. El cáncer es el resultado de la acumulación de mutaciones en varios genes importantes en la regulación del ciclo de vida celular.



### Factores de riesgo genéticos para cáncer

El cáncer de mama (CM) es una de las neoplasias más frecuentes en la mujer. Actualmente se calcula que 1 de cada 9 mujeres padecerá CM en algún momento de su vida.

La gran mayoría de los cánceres son **esporádicos** (75-80%), esto significa que ocurren por azar. Estos tumores en general ocurren a edades mayores y en personas que no presentan antecedentes familiares. En los cánceres esporádicos, las mutaciones en los genes que favorecen la aparición del cáncer, sólo están presentes en las células cancerígenas del tejido afectado. La adquisición de estas mutaciones se produce por factores ambientales, del estilo de vida y por azar, lo que ocurre como parte del proceso normal envejecimiento.

En una menor proporción de casos, alrededor del 20-25%, se observa una predisposición "**familiar o multifactorial**" a desarrollar cáncer, esto significa que algunos factores genéticos débiles, actuando en conjunto con el estilo de vida y el ambiente hacen a los miembros de estas familias más susceptibles a desarrollar cáncer. No existen en la actualidad estudios genéticos disponibles que permitan identificar estos casos, sin embargo el riesgo de desarrollar cáncer es mayor en estas familias que en la población general.

Mientras que la gran mayoría de los CM son esporádicos, en un 5-10% de los casos el CM es producido por **mutaciones heredadas** que se transmiten de padres a hijos y de generación en generación, originando los llamados Síndromes de cáncer Hereditario. En estas familias, no sólo observamos mayor cantidad de individuos con CM, sino que el CM suele aparecer a edades más tempranas.

Una mutación heredada se encuentra en el individuo desde el momento de su concepción y por lo tanto está presente en todas las células de su cuerpo. Esta mutación hace al individuo más susceptible a desarrollar CM cuando otras mutaciones adicionales se adquieren a lo largo de la vida.

Se han identificado hasta ahora varios genes cuyas mutaciones heredadas producen incremento en el riesgo de desarrollar CM, dentro de los cuales, los más importantes son dos genes denominados **BRCA1 y BRCA2**. Las mutaciones ocurridas en alguno de estos dos genes, se asocian con un riesgo aumentado para el desarrollo de CM y cáncer de ovario (CO) principalmente. Los genes BRCA1 y BRCA2 serían responsables hasta del 40% de los casos de CM familiares. Existen estudios genéticos en la actualidad que permiten identificar las mutaciones ocurridas en estos genes.

### **Herencia de BRCA1 y BRCA2**

El patrón de herencia de las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 es denominado **autosómico dominante**. Esto significa que sólo es necesario poseer la mutación en una de las dos copias que heredamos de estos genes, ya sea la materna o la paterna, para que el riesgo de desarrollar CM o CO aumente.

Cada hijo de un individuo que posee una mutación en BRCA1 o BRCA2 tiene 50% de probabilidades de heredar la mutación y 50% de no heredarla.

Los individuos que no heredan la mutación presentan un riesgo de desarrollar CM o CO similar al observado en la población general.

### **Riesgo de desarrollar CM y/o CO con mutaciones en BRCA1 o BRCA2**

**No todo individuo que hereda una mutación en los genes BRCA1 y/o BRCA2 desarrollará cáncer**, sin embargo, los portadores de mutaciones en estos genes tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer, en particular, CM y CO.

La probabilidad que tiene un individuo portador de una mutación de desarrollar la enfermedad es denominada **penetrancia**.

Los valores de penetrancia para estos genes son variados y diferentes, dependiendo de las características familiares de los individuos y epidemiológicas de las poblaciones estudiadas. Es por esto que los valores de riesgo se estiman con amplios rangos de variación.

**CM:**

- Una mujer que haya heredado una mutación BRCA1 o BRCA2 tiene un 50-85% de riesgo de desarrollar CM a lo largo de la vida (70años), comparado con el 12% de riesgo en mujeres de la población general.

- Para mujeres que ya han tenido CM, el riesgo de desarrollar un nuevo CM, ya sea en la misma mama o en la mama contralateral, es de aproximadamente un 40% dependiendo la edad de aparición (3% por año desde el diagnóstico)

- Los hombres con mutaciones en BRCA1 ó BRCA2 tienen un 5-10% de riesgo de desarrollar CM.

**CO:**

- Una mujer que posea una mutación en BRCA1 tiene un 20-50% de riesgo de desarrollar CO durante su vida (70 años). La probabilidad de desarrollar CO con mutaciones en BRCA2 es menor y se estima en 15-25%, comparado con el 1,5% de riesgo de CO en mujeres de la población general.

**Otros cánceres**

- Los cánceres de trompas de Falopio y peritoneo, son también observados con más frecuencia en portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2, aunque su riesgo continúa siendo bajo.

- También se ha observado en portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2, aumento en la incidencia de otros tumores como cáncer de próstata, melanoma y cáncer de páncreas, pero con valores de riesgo menores a los observados para CM y CO.

<b>MANEJO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES PORTADORES</b>
---

La intervención más importante en los casos de CM hereditario es el Asesoramiento Genético, que evalúa el caso en forma integral, determina si es necesario realizar algún estudio genético y plantea una estrategia de prevención adecuada. El asesoramiento genético es el contexto ideal que permite al individuo conocer en forma completa la situación del caso y tomar las decisiones adecuadas en conjunto con sus médicos tratantes y su familia.

Una vez detectada una mutación en un individuo de la familia, ésta mutación puede ser buscada en los demás familiares para evaluar en forma correcta el riesgo de cada uno de ellos. La importancia de poder determinar la presencia de mutaciones en una familia en riesgo, radica en

las posibilidades de prevención disponibles, existiendo distintas estrategias aplicables según el caso y la elección entre una u otra estrategia, será tomada en forma conjunta entre los médicos tratantes y el individuo en riesgo.

### **Vigilancia de alto riesgo**

La vigilancia de alto riesgo es una forma de prevención que consiste en hacer controles frecuentes, con altas chances de identificar una lesión maligna a tiempo de curarla. Esta es la estrategia más frecuentemente adoptada por las mujeres con alto riesgo de CM, ya que ha demostrado ser muy eficaz para encontrar la enfermedad en estadíos tempranos.

Dado que los tumores originados por mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 suelen aparecer a edades más tempranas que los esporádicos, se recomienda a todos los portadores de mutaciones o familiares en riesgo que no hayan realizado estudio de mutaciones, comenzar con métodos de detección precoz del cáncer desde edades tempranas (20-25 años) y en forma periódica.

Las estrategias de vigilancia que se emplean para CM son variables según la institución y el país, pero en general utilizan el autoexamen mamario, examen clínico ginecológico, mamografías y ecografías mamarias, cada 6-12 meses. En la actualidad se recomienda el uso de la Resonancia Magnética Nuclear de mama, junto con la mamografía, como estrategia de evaluación de alto riesgo siempre que sea posible, ya que es la estrategia más efectiva.

Con respecto al CO, las estrategias de vigilancia actualmente disponibles no son tan efectivas como en el caso del CM, ya que más de la mitad de los CO son diagnosticados en fases avanzadas de la enfermedad.

Las recomendaciones de vigilancia sugieren ecografías transvaginales bianuales que pueden complementarse con marcadores séricos (CA125) según el criterio del médico tratante.

### **Reducción de Riesgo**

La Reducción de riesgo implica disminuir la posibilidad de que el cáncer aparezca en un determinado órgano. Para lograr esto se procede a realizar lo que se denomina "cirugía profiláctica", extirpando el órgano en riesgo antes de que el cáncer se desarrolle en él. También existen algunos medicamentos que disminuyen el riesgo de aparición del cáncer (quimioprevención) y pueden ser utilizados como parte de esta estrategia.

Las cirugías profilácticas son estrategias muy efectivas para disminuir el riesgo de cáncer, pero tienen un alto impacto psicológico y físico en los individuos y deben ser decididas en forma conjunta con el paciente y sus médicos, luego de haber dialogado sobre todas las alternativas, ventajas y desventajas de cada una de ellas.

Estas estrategias de reducción de riesgo están dirigidas a evitar la aparición del cáncer en individuos portadores de mutaciones, que presentan un riesgo elevado de desarrollar CM y/o CO.

***- Ooforectomía bilateral profiláctica***

Dado que la vigilancia del CO no es efectiva para detectarlo precozmente en la mayoría de los casos, la ooforectomía bilateral es una de las estrategias de reducción de riesgo más utilizadas. Las recomendaciones actuales sugieren realizar la extirpación de ambos ovarios y trompas una vez completada la planificación familiar, en edades cercanas a los 40 años y por medio de cirugía laparoscópica.

Esta estrategia ha demostrado disminuir el riesgo de CO en más de 95% de los casos y concomitantemente a esto también disminuye el riesgo de CM en un 50%.

Se observa un riesgo remanente de CO de aproximadamente 3% en tejido tubario intrauterino o peritoneal.

Las desventajas principales a considerar en esta estrategia serían las relacionadas con la menopausia inducida por la cirugía en mujeres jóvenes, antes de la fisiológicamente esperada y todas las complicaciones que se derivan de esta.

### **- Mastectomía bilateral profiláctica**

La mastectomía profiláctica disminuye en más del 90% el riesgo de desarrollar CM y consiste en extirpar ambas glándulas mamarias en su totalidad. Existen diversas técnicas quirúrgicas aplicables que pueden complementarse con cirugías plásticas reconstructivas. También puede considerarse, según el caso, la conservación de la areola y el pezón o la extirpación de ambos, evaluando los riesgos remanentes y el resultado estético.

Se observa un pequeño riesgo residual de CM en tejido mamario no extirpado, que se calcula en aproximadamente 2%.

Las mayores desventajas vinculadas con esta estrategia son las que se relacionan con el impacto psico-físico negativo que la cirugía tiene en estas pacientes. La mastectomía profiláctica como estrategia de reducción de riesgo para CM es una opción disponible y una decisión personal, que debería ser discutida con las mujeres portadoras de mutaciones en la familia, ya que la vigilancia del CM no evita la aparición de éste.

Dado el alto impacto psico-físico de la cirugía y la alta efectividad de las medidas de vigilancia disponibles, esta estrategia deberá ser evaluada en forma conjunta con la paciente y los médicos tratantes, considerando todas las implicancias involucradas.

## **Recomendaciones actuales de seguimiento y manejo en CM Hereditario BRCA1/BRCA2**

### **MUJERES**

- Educación en autoexamen mamario desde los 18 años
- Examen clínico mamario cada 6-12 meses comenzando a los 25 años
- Mamografía + Resonancia Magnética Mamaria anuales desde los 25 años o individualizado según diagnóstico más temprano en la genealogía
- Sugerir anexo-ooforectomía bilateral profiláctica luego de completado planeamiento familiar, idealmente alrededor de los 40 años
- Para mujeres con ovarios intactos, considerar ecografía transvaginal + CA125 cada 6 meses desde los 30 años ó 5-10 años antes del diagnóstico más temprano
- Considerar la opción de quimioprevención con discusión de riesgos y beneficios
- Discutir la opción de mastectomía profiláctica según el caso, asesorando sobre riesgos,

ventajas y beneficios
<b>HOMBRES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Educación en autoexamen mamario desde los 35 años</li> <li>▪ Examen clínico mamario anual desde los 35 años</li> <li>▪ En caso de ginecomastia considerar mamografía periódica desde los 40 años</li> <li>▪ Vigilancia de cáncer de próstata según guías locales</li> </ul>
<b>HOMBRES Y MUJERES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Examen clínico dermatológico anual para melanoma</li> <li>▪ Participar de protocolos de detección precoz de cáncer de páncreas si están disponibles</li> </ul>
<b>FAMILIARES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recomendar asesoramiento genético y estudio molecular predictivo a familiares en riesgo</li> </ul>
<b>OPCIONES REPRODUCTIVAS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asesorar sobre diagnóstico prenatal y técnicas de diagnóstico genético preimplantatorio</li> </ul>

El seguimiento clínico y manejo de familias portadoras de mutaciones debe realizarse en forma multidisciplinaria con los profesionales encargados de las distintas áreas.

Se recomienda apoyo psicológico a estas familias en caso de ser necesario.

Las decisiones sobre las distintas estrategias de prevención a aplicar, deben ser tomadas en forma conjunta con paciente y médicos tratantes (genetistas, ginecólogos, oncólogos, mastólogos, radiólogos, psicoterapeutas, etc.).

El Síndrome de CM/CO Hereditario es una entidad de gran relevancia debido a las múltiples implicancias que posee, ya que involucra no solamente a un grupo familiar, sino también a un grupo de profesionales. La detección y manejo de estas familias tiene como objetivo principal la prevención (primaria/secundaria) del cáncer y requiere de una adecuada información y fluida comunicación familiar y entre colegas.

---

DRA. LINA M. NÚÑEZ  
Asesoramiento Genético en Oncología  
Coordinadora Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios.  
Instituto Nacional del Cáncer de Argentina.  
[linamnunez@gmail.com](mailto:linamnunez@gmail.com)