

# EL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Pablo Ruiz-Flores, R. Ortiz-López y Hugo A. Barrera-Saldaña  
Laboratorio de Genética Molecular de la ULIEG. Departamento de Bioquímica de la  
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.  
E-mail: [pruiz206@yahoo.com](mailto:pruiz206@yahoo.com)

## *Introducción*

La importancia del CM como problema de salud pública se refleja en el hecho de que cerca de trescientas mil mujeres mueren por esta enfermedad cada año en el mundo(1). En los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) el CM se incrementó de una manera sostenida desde 1930 con un aumento promedio de 1.2% por año(2). En ese país el CM representa el 32% de todos los cánceres incidentes y como consecuencia de esto, 50,000 mujeres mueren anualmente. Sin embargo, estudios recientes revelan una disminución en la mortalidad en los últimos



años(3). Aunque se piensa que el aumento en la frecuencia es debido al envejecimiento de la población y al advenimiento de mejores métodos de diagnóstico (especialmente la mamografía). También se reconoce el papel que pueden jugar cambios en el medio ambiente y en el estilo de vida, en el incremento de la frecuencia del CM. Por otro lado, algunos de estos mismos factores y la aparición de mejores alternativas de tratamiento, se han postulado como responsables de la disminución en la mortalidad(4).

Bondy y cols en 1992 encontraron una frecuencia menor de CM en la población hispana al compararla con las poblaciones caucásica y afroamericana (5), atribuyéndolo a que una mayor proporción de hispanas tienen al menos un hijo y a que el promedio de hijos por mujer es también mayor en ellas. Sin embargo, en México esta ocurriendo un incremento progresivo del CM, desde 1990 los tumores malignos representan la segunda causa de muerte en la población general y en las mujeres por arriba de los 25 años, la primera causa. De 1985 a 1994 el CM fue la segunda neoplasia más frecuente y entre el CM y el cervicouterino representaron más del 50% de los casos de cáncer femenino estudiados en ese periodo(6).

## **Genética**

El CM es una enfermedad compleja y heterogénea causada por la interacción de factores genéticos y no genéticos. La mayoría de los casos de CM son de tipo esporádico, es decir, que no existen en la familia antecedentes de otros familiares afectados. Sin embargo, una historia familiar de CM ha sido reconocida desde hace mucho tiempo como un factor de riesgo(7). El CM de tipo hereditario es aquel en el cual la historia familiar muestra la presencia de varios familiares afectados con CM. En estas familias la edad de aparición de la enfermedad es considerablemente menor que en los casos esporádicos, los casos de CM bilateral (en ambas glándulas mamarias) son más frecuentes, y en algunas familias ocurre la presencia de otros tipos de cáncer en los individuos afectados. De estos, entre los más comunes están: el cáncer de ovario, el de colon, el de próstata, el de endometrio y los sarcomas(8, 9). Se piensa

que el CM de tipo hereditario representa del 3 al 10% de todos los CM y que factores hereditarios son responsables del 25 al 35% de todos los casos diagnosticados antes de los 30 años. Cuando una mujer tiene un familiar de primer grado (madre, hermana, hija) que desarrollo CM antes de los 40 años, su riesgo de desarrollar el padecimiento es tres veces mayor que el de la población general. Este riesgo es 5 veces mayor cuando el CM es bilateral y 9 veces mayor cuando es bilateral y de inicio temprano(10). Existe controversia en cuanto al riesgo para los familiares de segundo (tíos, abuelos, sobrinos) y tercer grado (bisabuelos, primos), ya que mientras algunos estudios les asignan el mismo riesgo que para la población general (11), otros autores refieren un Riesgo Relativo (RR) de 1.8 para los familiares de segundo grado y 1.4 para los de tercer grado(12).

Existen casos que no son hereditarios en donde dos o más familiares de primer grado han tenido CM y en los cuales se piensa que algunos factores ambientales a los que la familia está expuesta subyacen a la enfermedad (13). Tales factores incluyen la exposición a carcinógenos en un área geográfica determinada que pueden afectar a varios miembros de la familia que vivan en la misma área, factores étnicos y culturales que afectan el estilo y costumbres de vida, como por ejemplo la edad a la que se tiene el primer parto, el uso de anticonceptivos y el nivel socioeconómico que influye en el tipo de dieta y en los hábitos que los individuos tienen (14,15).

Aunque comparadas con la población general, las portadoras de un gen de susceptibilidad al CM tienen mucho mayor riesgo acumulativo, el riesgo es mayor en mujeres jóvenes y declina de una manera constante conforme la edad aumenta (16). Se estima que aproximadamente 10% de los casos de cáncer de ovario y 7% de los casos de CM en la población general son portadoras de un gen de susceptibilidad al cáncer de mama / ovario. Estas mujeres son encontradas principalmente en familias con múltiples casos de CM en mujeres jóvenes (17).

### ***El gen BRCA1***

En 1990 se identificó el primer gen de susceptibilidad al CM, llamado BRCA1 (18, 19). Este gen fue clonado (insertado en un plásmido e introducido en una bacteria para producir múltiples copias) y secuenciado (se conoció el orden en que se encuentran las bases A, T, G y C en ese gen) en 1994 (20). En un estudio realizado en 214 familias se detectó que sólo el 45% de ellas presentaban mutaciones (cambios en la secuencia nucleotídica normal del gen) en BRCA1 (21). La frecuencia estimada de mutaciones en el gen BRCA1 en la población general según ese estudio es de aproximadamente 1 en 2000. Los judíos ashkenazis son la excepción, ya que la frecuencia en ellos se ha estimado en 1 en 100 (22). En la mayoría de las familias con menos de 4 casos de CM o cáncer de ovario, frecuentemente la causa no se encuentra relacionada con mutaciones en el gen BRCA1. Sin embargo, cuando existen de 2 o más casos de inicio temprano y/o dos o más casos de cáncer de ovario, la probabilidad de encontrar mutaciones en este gen es del 92% (23).

Las portadoras de mutaciones (aquellas que tienen un alelo mutado y uno normal) en el gen BRCA1 tienen un riesgo del 56% de desarrollar CM, 16% de cáncer de ovario y 16% de cáncer de próstata y también un riesgo más alto de desarrollar formas bilaterales de CM. Las hijas de portadoras tienen un riesgo del 50% de heredar el gen mutante(24).

El gen BRCA1 se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21). El gen entero consta de aproximadamente 100 kb y está compuesto de 24 exones (las secuencias que codifican para la proteína) de los cuales 22 son transcritos, originando un ARNm de 7.8 kb de longitud que se traduce en una proteína de 1863 aminoácidos (25).

Los trabajos pioneros que describieron mutaciones en el gen BRCA1 mostraron que el 55% de ellas se encuentran localizadas en el exón 11 y el 87% dan como producto proteínas truncadas o ausencia de la proteína. Se ha descrito que mutaciones hacia el extremo 5' del gen predisponen a CM y ovario, mientras que mutaciones hacia el extremo 3' están predominantemente asociadas de manera específica a CM (26). Estudios posteriores demostraron que los varones portadores de mutaciones en BRCA1 tienen un riesgo de 3.33% de padecer cáncer de próstata y un 4.11% de riesgo de padecer cáncer de colon (27).

Estudios por fraccionamiento celular e inmunofluorescencia han mostrado que la proteína BRCA1 está localizada dentro del núcleo en células normales, mientras que en células cancerosas se localiza tanto en el núcleo como en el citoplasma (28), sugiriendo que la localización celular inadecuada de esta proteína pudiera ser un mecanismo por el cual BRCA1 provoque el desarrollo de los tumores mamarios.

El gen BRCA1 tiene una función supresora de tumores: esto se demuestra porque las células tumorales de mujeres portadoras presentan pérdida de la heterocigocidad (es decir, mientras en las células no cancerosas sólo una de las copias del gen está mutada, en las células tumorales se encuentran mutadas las dos copias) (29). Además, cuando se introduce el gen BRCA1 normal a líneas celulares tumorales de mama y ovario, se inhibe el desarrollo del tumor. Shao y cols han sugerido que este gen también podría jugar un papel en el desarrollo de la apoptosis o muerte celular programada (30).

Se ha postulado que la proteína BRCA1 puede activar la transcripción a través de diferentes mecanismos. Uno de ellos es a través de un dominio del tipo "dedos de zinc", cercano al extremo C-terminal (31). La región de anillo de zinc de BRCA1 interactúa con el anillo de zinc cercano al extremo N-terminal de la proteína BARD1 (BRCA1 ring domain1) creando un heterodímero(32). Probablemente BRCA1 y BARD1 cooperan en el reconocimiento de secuencias específicas del DNA, ya que como es sabido, muchos factores de transcripción se unen al DNA sólo después de formar heterodímeros (33,34). Otros mecanismos de activación de la transcripción son a través de su unión con: BAP1 (proteína-1 activadora de BRCA1) (35) y probablemente al unirse con p53 a través de su dominio BRCT (BRCA1 C-Terminal)(36).

También se ha observado que BRCA1 posee tres secuencias señal de localización nuclear, que permiten a la proteína pasar del citoplasma al núcleo (37). La evidencia más reciente de que BRCA1 tiene función en el núcleo es su capacidad para unirse a RAD51, una proteína que se encuentra involucrada tanto en el proceso de recombinación meiótica como en la reparación de rompimientos cromosómicos (38).

### ***El gen BRCA2***

Después del descubrimiento del gen BRCA1 se observó que muchas de las familias con un patrón claramente hereditario de CM no presentaban mutaciones en este gen, por lo cual se sospechó la existencia de un segundo gen de susceptibilidad al CM (39).

El gen BRCA2 fue descubierto en 1994 (40) y clonado y secuenciado en 1995 (41), con un perfil de riesgo similar pero no idéntico al del gen BRCA1. El riesgo de padecer CM, cáncer de ovario y CM en varones está incrementado para las portadoras y portadores de mutaciones en BRCA2. Además, riesgos elevados para el desarrollo de cáncer de próstata, de páncreas, de colon y otros han sido asociados al gen BRCA2 (42). Las familias que presentan mutaciones en una región de 3.3 kb dentro del exón 11 presentan una frecuencia mas elevada de cáncer de ovario. Por tal razón a dicha región se le conoce como OCCR (*ovarian cancer cluster region*) (43), sugiriendo que esta región es importante para la regulación tejido específica en el ovario.

El espectro mutacional del gen BRCA2 cada vez es mejor conocido; mas de 100 mutaciones han sido definidas. Las mutaciones en BRCA2 se expanden a lo largo de la secuencia codificante y no han sido detectadas regiones que muten con más frecuencia. La mayoría de las mutaciones producen proteínas truncadas, principalmente debido a inserciones y deleciones(44).

Este gen es expresado en la mayoría de los tejidos en muy bajos niveles, con alta expresión en testículos. Al igual que ocurre con BRCA1, presenta altos niveles de expresión en células epiteliales mamarias en rápida proliferación. También dicha expresión es mas elevada alrededor del paso de G1-S (46). Su expresión es incrementada por los glucocorticoides y disminuida por la privación de factores de crecimiento. Estudios en curso sugieren que probablemente BRCA2 también posee señales de localización nuclear (47).

La proteína BRCA2 parece interactuar directamente con RAD51 a través de 2 sitios de unión, uno en el centro y otro en la región BRC terminal de la proteína, sugiriendo una función en la recombinación y en la reparación de rompimientos de doble cadena del DNA, procesos en los cuales participa RAD51.(48)

El gen BRCA2 se encuentra implicado en el proceso de reparación del DNA (49). Se ha observado una marcada sensibilidad de las células deficientes en BRCA2 a varios agentes genotóxicos pero los mecanismos de apoptosis y regulación del ciclo celular se mantienen intactos. En estas células también se presenta una moderada sensibilidad a la radiación gama típica de una reparación defectuosa de rompimientos de doble cadena en el DNA. La sensibilidad a las radiaciones ionizantes podría significar que BRCA2 está implicado en otras vías de reparación diferentes a la reparación de doble cadena. El cariotipo de estas células muestra rompimientos de ambas cromátides, de cromátide sencilla, trirradios y cuadrirradios, lo cual sugiere que BRCA2 interviene en el proceso de reparación a lo largo de todo el ciclo celular.

Aunque las secuencias de los genes BRCA1 y BRCA2 son muy distintas, ambos genes presentan grandes similitudes en su estructura y función, por lo cual, se ha propuesto que quizá ambos genes tengan una función celular conjunta o coordinada (50)

### ***Distribución poblacional de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2***

La proporción de familias de alto riesgo para CM y de ovario debido a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 varía ampliamente entre distintas poblaciones. Rusia por ejemplo, presenta la frecuencia mas alta de mutaciones en BRCA1 (79%), seguido de Israel (47%) e Italia(29%). Existen algunas poblaciones como la de los judíos donde dos mutaciones en BRCA1 (185delAG y 5382insC) y una en BRCA2 (6174delT) explican la mayoría de los casos. Por el contrario en la población italiana, la mayoría de las

mutaciones encontradas en BRCA1 son casos únicos. En general, son más frecuentes las familias con mutaciones en BRCA1 que en BRCA2. Mutaciones en el gen BRCA1 explican menos del 20% de todas las familias de alto riesgo en Holanda, Bélgica, Alemania, Noruega y Japón. Mientras que Estados Unidos y Canadá, poblaciones compuestas casi exclusivamente de inmigrantes, tienen frecuencias intermedias. En la mayoría de las poblaciones las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 explican 6-10% de los casos de CM y ovario no seleccionados por historia familiar; en Israel la fracción atribuible es más alta (15%) (51). Por otro lado, las mutaciones observadas en Japón son exclusivas de ese país, reflejando un desarrollo independiente de esta población.

Históricamente se ha postulado que los hombres más primitivos tuvieron su origen en África y Asia. Si se encuentra que algunos marcadores están ligados a alguna o algunas de las mutaciones en BRCA1 o BRCA2 tanto en África como en Europa, se podría inferir que se trata de mutaciones antiguas que tuvieron su origen en el continente Africano. La antigüedad de las mutaciones puede ser establecida por cálculos estadístico-matemáticos tomando en consideración las frecuencias de distintos marcadores porlímórficos ligados con estos genes. Por esa razón, Szabo y King postulan que el análisis de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en África podría proveer información acerca del origen y la biología de esos genes y la influencia de factores no genéticos sobre la penetrancia de los alelos mutantes. En este sentido podrían ser importantes los estudios hechos en BRCA1 y BRCA2 entre familias afroamericanas (52) y afrofrancesas (53).

El perfil epidemiológico de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 en los países en vías de desarrollo es prácticamente desconocido. En Latinoamérica existen muy pocos reportes, sin embargo, es posible que varias de las mutaciones descritas en España sean comunes a nuestra población. En Latinoamérica, Corvello y cols en Brasil, analizando muestras de 9 pacientes caucásicos con historia familiar positiva encontraron las mutaciones 649G>T y 1534G>A en el exón 11 del gen BRCA1, pero no encontraron mutaciones en el gen BRCA2 (54). En nuestro Laboratorio en Monterrey, Calderón-Garcidueñas y cols analizando los exones 2, 20 y parte del exón 11 de gen BRCA1 en 152 casos consecutivos de CM no seleccionados por historia familiar encontraron sólo un caso con la mutación Ins12pb en el intrón 20, descrita previamente en familias españolas (55). Trincado y cols en Chile, no encontraron ninguna paciente con la mutación 185delAG en 15 casos familiares y 40 esporádicos analizados (56).

Actualmente se encuentra en curso el programa MAGIC coordinado por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), cuyo propósito es analizar el perfil epidemiológico del CM en poblaciones étnica y geográficamente diversas, para evaluar el efecto que los distintos factores ambientales, socioculturales, dietéticos, y otros, tienen sobre el riesgo de desarrollar CM. Otro propósito del programa MAGIC es conocer la distribución de mutaciones en estos genes en poblaciones aún no analizadas como las de Asia, África y Latinoamérica. Los países latinoamericanos participantes hasta este momento en ese programa son Brasil, Argentina, Cuba y México.

Como producto de la colaboración de México con el programa MAGIC, 51 muestras de mujeres jóvenes y casos familiares fueron analizadas (publicación en proceso). Dos mutaciones y dos polimorfismos fueron detectados en el gen BRCA1 y 7 mutaciones y diez polimorfismos en el gen BRCA2. De ellas, dos fueron mutaciones que provocan proteínas truncadas y por lo tanto causales de enfermedad. Adicionalmente, en este

estudio se encontraron siete mutaciones de significado biológico desconocido pero que probablemente son causales de enfermedad. El 12.5% de las familias de alto riesgo presentaron mutaciones en BRCA2, mientras que de los casos de inicio temprano, el 5.5% presentaron mutaciones en BRCA1 y el 22.22% presentaron mutaciones en BRCA2. La frecuencia de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en esta serie de casos fue similar a la descrita para otras poblaciones en series de casos similares a los analizados en este estudio, sin embargo los tipos de mutaciones fueron distintos, ya que sorprendentemente no se encontró ninguna mutación semejante a las descritas previamente en familias españolas.

El estudio de las diferentes mutaciones en BRCA1 y BRCA2 y los estudios genéticos epidemiológicos ya realizados, así como los que se encuentran en curso permitirán detectar factores ambientales que modifican el riesgo y permitirán dilucidar la distribución que han tenido tales mutaciones a lo largo de la historia, acorde con las migraciones y estructuras poblacionales

### ***Manejo clínico y aspectos éticos***

Las mujeres con CM candidatas a un estudio genético son aquellas que pertenecen a familias de alto riesgo, es decir, aquellas que han tenido al menos tres familiares de primer grado afectados de CM y/u ovario. Estos casos frecuentemente son de inicio temprano, de tipo bilateral y/o CM en varones. No es adecuado el estudio inicial en personas no afectadas con historia familiar positiva, debido a que un resultado negativo en ellas, no descarta que los miembros afectados si tengan una mutación.

La historia familiar debe ser lo mas detallada posible en cuanto a casos de cáncer, tanto por rama paterna como por rama materna, así como detallando la posición de los familiares afectados dentro del árbol genealógico; los familiares no afectados deben también ser incluídos, dado que la distribución de afectados y no afectados en el árbol genealógico sugiere el modo de herencia. La información debe incluir un mínimo de tres generaciones cuando sea posible. Los datos de la historia familiar deberían ser confirmados por obtención de los reportes histopatológicos para asegurar la exactitud del diagnóstico. También podría ser útil obtener la historia familiar de mas de un miembro de la familia para cotejar la información obtenida. Deben ser obtenidos también detalles tales como la edad de diagnóstico, edades de los individuos no afectados, tipo histológico, sitio del tumor primario y presencia de metástasis. Una vez que se detecta una mutación en una mujer afectada, se puede realizar la búsqueda específica de esa mutación en el resto de los miembros de la familia para la detección de posibles portadores (57).

Sin embargo, la gran mayoría de mujeres con historia familiar positiva, caen en la categoría de riesgo moderado. Estas familias se caracterizan por una historia familiar de CM menos fuerte, la ausencia de casos de cáncer de ovario y diagnóstico de la enfermedad a edades avanzadas. La historia familiar en esas situaciones, típicamente revela la presencia de uno o dos familiares con cáncer de mama (frecuentemente en etapa posmenopáusica) y no existen antecedentes de otros tipos de tumores. Las causas de agregación familiar en este grupo pueden deberse a: 1) El efecto combinado de múltiples componentes genéticos y agentes ambientales; 2) La presencia de un gen dominante de baja penetrancia; 3) La presencia de un gen autosómico dominante, pero que debido a una historia clínica incompleta no puede ser determinado por el análisis del árbol genealógico y 4) la aparición de dos casos o más de CM por azar,

debido a que cada mujer tiene un riesgo de por vida del 10% de desarrollar la enfermedad (58).

Las mujeres en familias de alto riesgo deben tener la oportunidad de decidir individualmente si se les realiza o no la prueba para detección de mutaciones en los genes BRCA. Un resultado negativo es más útil cuando ha sido detectada previamente una mutación en un familiar de primer grado. Sin embargo, una mujer en esta situación, aún tiene el mismo riesgo de desarrollar cáncer de mama y de ovario que la población general. También existe siempre algún riesgo de no interpretar los resultados adecuadamente y colocar a una familia en una categoría inadecuada de riesgo (59).

En portadoras o posibles portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 se recomiendan las siguientes medidas: autoexamen mamario cada mes después de los 18 años; examen mamario por expertos clínicos cada 6 meses a un año iniciando entre los 25 y 35 años; realizarse una mamografía anual iniciando entre los 25 y 35 años; realización de un ultrasonido transvaginal cada 6 meses a un año para descartar neoplasia ovárica, así como determinación de niveles de CA-125 en suero. El CA-125 (una glucoproteína de la superficie celular) es un marcador tumoral que se encuentra elevado en la mayoría de los cánceres de ovario asintomáticos; en varones el examen rectal y la determinación del antígeno prostático seroespecífico deberían ser hechos cuando menos cada año, iniciando a los 50 años. El examen colorrectal debería ser realizado tanto en varones como en mujeres iniciando a la edad de 50 años (60).

La mastectomía profiláctica como una opción para la prevención de CM debe ser puesta en consideración en este tipo de pacientes. Las indicaciones específicas para una mastectomía profiláctica incluyen una historia familiar y personal de CM, múltiples biopsias previas, resultados no confiables a la exploración física debido a mamas nodulares, hallazgos de tejido mamario denso en la mamografía, mastodinia y cancerofobia. Aunque hasta hace poco tiempo no existía evidencia suficiente de que la mastectomía profiláctica elimina el riesgo de padecer CM en posibles portadoras, Lynn y cols haciendo un estudio retrospectivo en mujeres con historia familiar de CM, compararon a aquellas posibles portadoras que habían optado por la mastectomía bilateral con las que no habían recibido tal procedimiento. En este estudio, la mastectomía profiláctica fue asociada a una reducción en la incidencia de CM del 90%(61). La ovariectomía debe también ser puesta en consideración como otra alternativa para disminuir el riesgo de padecer cáncer de ovario, aunque el riesgo nunca es de cero, ya que se han descrito algunos casos que posteriormente desarrollan cáncer peritoneal.

No existe evidencia suficiente para recomendar el abandono del uso de anticonceptivos orales. Los agentes antiestrogénicos en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, reducen el riesgo de recurrencia de cáncer contralateral, sin embargo, existe un incremento (2.5:1) en la frecuencia de cáncer de endometrio para las mujeres que utilizan tamoxifeno (62). Estudios realizados por Veronesi y cols en Italia sugieren que el uso de tamoxifeno como agente profiláctico parece adecuado en mujeres de alto riesgo pero no en mujeres de la población general.

El raloxifeno es otro modulador selectivo del receptor de estrógenos que ha sido implicado en la reducción del riesgo de desarrollar CM. El raloxifeno disminuye el riesgo de CM receptor de estrógenos positivo en un 90%, pero no el de CM invasivo receptor de estrógenos negativo. El raloxifeno también incrementa el riesgo de eventos

tromboembólicos en una proporción de 3 a 1, pero no la frecuencia de cáncer de endometrio(63).

Aunque no existen datos suficientes disponibles acerca del beneficio de modificaciones al estilo de vida, es recomendable el uso de dietas bajas en grasa y altas en fibra, adecuada ingesta de frutas y vegetales, realizar ejercicio regularmente y evitar potenciales carcinógenos como el cigarro (64, 65).

El manejo de estos pacientes debe ser hecho por un equipo multidisciplinario compuesto de genetistas, oncólogos, consejeros genéticos, enfermeras oncólogas, psicólogos y/o psiquiatras y trabajadores sociales. En estas familias es necesario el asesoramiento genético acerca de riesgos estimados y la vigilancia de los individuos susceptibles. Aspectos como la calidad de vida, y otras consideraciones personales deben ser tomados en cuenta. Debido a que las recomendaciones están basadas en beneficios potenciales pero aún no probados, las decisiones acerca del tiempo y métodos a utilizar debe ser compartido entre el paciente y el equipo médico que lo supervisa, después de revisar la evidencia disponible (66, 67).

El aspecto psicológico en pacientes y portadores debe también ser tomado en cuenta, por lo cual el equipo debe incluir psicólogos y/o psiquiatras, ya que la respuesta a un resultado positivo de la prueba es incierta, pudiendo generar ansiedad, depresión o incluso alteraciones más severas. Por otro lado, un resultado negativo podría no ser necesariamente tranquilizador para la paciente, ya que podría generar angustia al no saber cual o cuales factores están incrementando el riesgo en su familia. Por lo tanto, es responsabilidad del equipo salvaguardar hasta donde sea posible la integridad del paciente en este aspecto. Es recomendable que el resultado no sea dado a los portadores menores de 18 años directamente, sino a sus padres o tutores. Los resultados deben ser confidenciales protegiendo la privacidad de los pacientes y asegurar que cada miembro de la familia participe y reciba el resultado por su propia voluntad y no condicionado por presiones familiares (68, 69, 70).

Una razón frecuentemente argüida por las pacientes para rechazar hacerse la prueba de identificación de mutaciones es el temor de que si los resultados son positivos, esto pueda causar discriminación tanto para la obtención de empleos, como para la obtención de seguros o el costo de las primas de los mismos. La razón mas frecuentemente manifestada por las pacientes para aceptar realizarse la prueba, es conocer el riesgo de desarrollar CM en su familia, principalmente en las hijas (71)

El manejo de las pacientes de alto riesgo idealmente debe ser realizado en clínicas especializadas en atender casos familiares de cáncer, tal como ocurre en Inglaterra, donde las clínicas de cáncer familiar fueron establecidas en 1946 y actualmente están organizadas de una manera regional. Las clínicas familiares proveen especialistas clínicos experimentados en genética, oncología, psicología y consejería. Estas clínicas aseguran un manejo mas adecuado de las pacientes y sus familias, debido a que existe la interacción de diversos expertos que se encuentran en una misma área, a los cuales puede ser canalizada la familia (72). En países donde estas clínicas no existen, los médicos deben contar con guías adecuadas para la evaluación e interpretación de la historia familiar; establecer los mecanismos que permitan la interacción entre genetistas y aquellos que proporcionan la ayuda primaria a los pacientes y el establecimiento de un sistema de vigilancia y manejo sistemático de estos pacientes (73).

## **Conclusiones**

Dado que el CM es un importante problema de salud en México y en el mundo, es importante conocer los diversos factores que influyen en su elevada prevalencia, con el propósito de encontrar modificaciones al estilo de vida y establecer medidas terapéuticas y preventivas que permitan su abatimiento.

Con el explosivo desarrollo que ha tenido la biología molecular en todos los ámbitos de la medicina, cada vez son mejor conocidos los mecanismos moleculares del cáncer, en particular del CM. El conocimiento de la frecuencia y tipos de mutaciones en los principales genes de susceptibilidad al CM, permitirá en nuestra población una mejor vigilancia y control de las familias de alto riesgo, la toma de medidas apropiadas en las pacientes con mutaciones y el diagnóstico temprano, pronóstico, vigilancia y asesoramiento de las portadoras. Para esto, es necesaria la creación de equipos multidisciplinarios que se encarguen del manejo integral de estas pacientes como ocurre en Francia, Inglaterra y otros países, donde las pacientes son atendidas a través de clínicas de cáncer. El establecimiento de estas clínicas contribuirá al abatimiento de la mortalidad en los casos familiares y de inicio temprano.

Por último, las circunstancias en las cuales se puede hacer un diagnóstico y pronóstico antes de la aparición de la enfermedad (como ocurre en portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2), serán cada vez más frecuentes debido al avance en el conocimiento del genoma humano. Por tal circunstancia es necesario que el personal de salud conozca los aspectos moleculares de las enfermedades y el manejo apropiado de las pacientes y familias con alteraciones genéticas.

## **Referencias**

1. Pisani P, DM Parkin, and F Bray, Ferlay J.1999 Estimates of the Worldwide Mortality from Cancers in 1990. *Int J Cancer* Sep 24;83(1):18-29.
2. Holford TR, GC Roush, and LA McKay.1991 Trends in Female Breast Cancer in Connecticut and the United States. *J Clin Epidemiol* ; 44(1):29-39.
3. Chu KC, RE Tarone, LG Kessler, LA Ries, BF Hankey, BA Miller, and BK Edwards. Recent Trends in U.S.1996 Breast Cancer Incidence, Survival, and Mortality Rates. *J Natl Cancer Inst*Nov 6;88(21):1571-9
4. Vogelstein B, and KW Kinzler. 1998 The Genetic Basis of Human Cancer. McGraw-Hill. Couch FJ., Weber BL. Chapter: Breast Cancer. ; 30:537-63.
5. Bondy ML, MR Spitz, S Halabi, JJ Fueger, and VJ Vogel. 1992 Low Incidence of Familial Breast Cancer Among Hispanic Women. *Cancer Causes and Control* , 3:377-82
6. Mohar C, M Frias-Mendivil, y L Suchil-Bernal-. 1997 Epidemiología Descriptiva de Cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Pública de México* ; 39 (4): 253-58.
7. Greene MH. 1997 Genetics of Breast Cancer. *Mayo Clin Proc* ; 72:54-65

8. Nelson CL, TA Sellers, SS Rich, JD Potter, PG McGovern, and LH Kushi. 1993 Familial Clustering of Colon, Breast, Uterine and Ovarian Cancers as Assessed by Family History. *Genet Epidemiol* ; 10:235-44.
9. Anderson DE and MD Badzioch. 1993 Familial Breast Cancer Risk: Effects of Prostate and Other Cancers. *Cancer* ; 72(1):114-119.
10. Hill ADK, JM Doyle, EW McDermott, and NJ O'Higgins. 1997 Hereditary Breast Cancer. *B J Surg* ; 84:1334-39.
11. Price MA, CC Tennant, RC Smith, SJ Kennedy, PN Butow, MB Kossoff, and SM Dunn. 1999 Predictors of Breast Cancer in Women Recalled Following Screening. *Aust N Z J Surg Sep*; 69(9):639-46.
12. Wooster R, G Bignell, J Lancaster, S Swift, S Seal, J Manglon, N Collins, S Gregory, C Gumbs, and G Micklem. 1995 Identification of the Breast Cancer Susceptibility Gene BRCA2. *Nature* ; 378: 789-92
13. Hill ADK, *et al, op cit.*
14. Vogelstein B *et al, op cit*
15. Hill ADK, *et al, op cit.*
16. Claus EB, N Risch, and WD Thompson. 1991 Genetic Analysis of Breast Cancer in the Cancer and Steroid Hormone Study. *Am J Hum Genet* ; 48:232-242.
17. Price MA, *et al, op cit.*
18. Narod SA, J Feuteun, HT Lynch, P Watson, T Conway, J Lynch, and GM Lenoir. 1991 Familial Breast-Ovarian Cancer Locus on Chromosome 17q21-21. *Lancet Jul 13*; 338(8759):82-83.
19. Tavtigian SV, J Simard, J Rommens, F Couch, D Shattuck-Eidens, S Neunhausen, S Merajver, S Thorlacijs, D Stoppa-Lyonnet, C Belanger, R Bell, S Berry, R Bogden, Q Chen, T Davis, M Dumont, C Frye, T Hattier, S Jammulapati, T Janecki, P Jiang, R Kehrer, JF Leblanc, and DE Goldgar. 1996 The Complete BRCA2 Gene and Mutations in Chromosome 13q-linked Kindreds. *Nat Genet* 12(3):333-37.
20. Miki Y, J Swensew, D Shattuck-Eidens, A Futreal, K Harshman, S Tavtigian, Q Liu, C Cochran, LM Bennett, W A Ding Strong 1994 Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1. *Science* ; 266:66-71.
21. Easton DE, DT Bishop, D Ford, and GP Crockford and The Breast Cancer Linkage Consortium. 1993 Genetic Linkage Analysis in Familial Breast and Ovarian Cancer. Results from 214 Families. *Am J Hum Genet* ; 52(4): 678-701.
22. Struewing JP, P Hartge, S Wacholder, SM Baker, M Berlin, M Mc Adams, MM Timmerman, LC Brody, and MA Tucker 1997 The Risk of Cancer Associated with Specific Mutations of BRCA1 and BRCA2 Among Ashkenazi Jews. *New Eng J Med* ; 336(20):1401-08.

23. Wooster R, *et al*, *op cit*.
24. Easton DF, D Ford, and DT Bishop. 1995 Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. Jan; 56(1):265-71.
25. Narod SA, *et al*, *op cit*.
26. Gayther SA, W Warren, S Mazoyer, PA Russel, PA Harrington, M Chiano, S Seal, R Hamoudi, EJ van Rensburg, and AM Dunning. 1995 Germ-Line Mutations of the BRCA1 Gene in Breast-Ovarian Cancer Families Provide Evidence for a Genotype/Fenotype Correlation. *Nat Genet* ; 11(4):428-33.
27. Ford D, DF Easton, DT Bishop, SA Narod, and DE Goldgar. Breast Cancer Linkage Consortium: Risk of Cancer in BRCA1 Mutation Carriers. *Lancet* 1994; 343(8899):692-95.
28. Chen Y, CF Chen, DJ Riley, DC Allred, PI Chen, D VonHoff, CK Osborne, and HW Lee. 1995 Aberrant Subcellular Localization of BRCA1 in Breast Cancer. *Science* ; 270(5237):789-91.
29. Smith SA, DF Easton, DGR Evans, and BAJ Ponder. 1992 Allele Losses in the Region 17q12-q21 in Familial Breast and Ovarian Cancer non-Randomly Involve the Wild Type Chromosome. *Nat Genet* ; 2:128-131.
30. Shao N, YI Chai, F Shyam, P Reddy, and VN Rao. 1996 Induction of Apoptosis by the Tumor Suppressor Protein BRCA1. *Oncogene* ; 13(1):1-7.
32. LC, ZW Wang, JT Tsan, MA Spillman, A Phung, Xu XL, MC Yang, LY Hwang, and AM Bowcock, Baer R. 1996 Identification of a RING Protein that Can Interact in Vivo with BRCA1 Gene Product. *Nat Genet* ; 14(4):430-40.
33. Saurin AJ, KL Borden, MN Boddy, and PS Freemont. 1996 Does This Have a Familial Ring?. *Trends Biochem Sci* ; 21:208-14.
34. Alberts B, D Bray, J Lewis, M Raff, K Roberts and JD Watson. 1994 Control of Gene Expression in: *Molecular Biology of the Cell*. Garland, New York. ; 3<sup>rd</sup> Ed. 401-474.
35. Jensen DE, M Proctor, ST Marquis, HP Gardner, Ha SI, LA Chodosh, AM Ishov, N Tommerup, H Vissing, Y Sekido, J Minna, A Borodovsky, DC Schultz, KD Wilkinson, GG Maul, N Barlev, SL Berger, GC Prendergast, and FJ Rauscher 3<sup>rd</sup>. BAP1: 1998 A Novel Ubiquitin Hydrolase Which Binds to the BRCA1 RING Finger and Enhances BRCA1-Mediated Cell Growth Suppression. *Oncogene* Mar 5; 16(9):1097-112.
36. Koonin EV, SF Altschul, and P Bork. 1996 BRCA1 Protein Products: Functional Motifs. *Nat Genet* ; 13:266-267.
37. Thakur S, HB Zhang, Y Peng, H Le, B Carroll, T Ward, J Yao, LM Farid, FJ Couch, RB Wilson, and BL Weber. 1997 Localization of BRCA1 and a Splice Variant Identifies the Nuclear Localization Signal. *Mol Cell Biol* Jan; 17(1):444-52

38. Scully R, J Chen, A Plug, Y Xiao, D Weaver, J Feunteun, T Ashley, and DM Livingston. 1997 Association of BRCA1 with Rad51 in Mitotic and Meiotic Cells. *Cell* Jan 24; 88(2):265-75
39. Wooster R, S Neuhausen, J Mangion, Y Quirk, D Ford, N Collins, K Nguyen, S Seal, T Tran, and D Averill. 1994 Localization of a Breast Cancer Susceptibility Gene BRCA2 to Chromosome 13q 12-13. *Science* ; 265(5181):2088-90.
40. Couch FJ, LM Farid, ML Deshano, SV Tavtigian, KA Calzone, L Campeau, Y Peng, B Bogden, Q Chen, S Neuhausen, D Shattuck-Eidens, AK Godwin, M Daly, DM Radford, S Sedlacek, J Rommens, J Simard, J Garber, S Merajver, and BL Weber. 1996 BRCA2 Germline Mutations in Male Breast Cancer Cases and Breast Cancer Families. *Nat Genet* ; 13(1):123-25.
43. Neuhausen SL, AK Godwin, R Gershoni-Baruch, E Schubert, J Garber, D Stoppa-Lyonnet, E Olah, B Csokay, O Serova, F Laloo, A Osorio, M Stratton, K Offit, J Boyd, MA Caligo, RJ Scott, A Schofield, E Teugels, M Schwab, L Cannon-Albright, T Bishop, D Easton, J Benitez, MC King, and D Goldgar. 1998 Haplotype and Phenotype Analysis of Nine Recurrent BRCA2 Mutations in 111 Families: Results of an International Study. *Am J Hum Genet* ; 62(6):1381-88.
44. Gayther SA, J Mangion, P Russell, S Seal, R Barfoot, BA Ponder, MR Stratton, and D Easton. 1997 Variation of Risk of Breast and Ovarian Cancer Associated with Different Germline Mutations of the BRCA2 Gene. *Nat Genet* ; 15(1):103-05.
45. Tavtigian SV, *et al*, *op cit*.
46. Vaughn JP, FD Cirisano, G Huper, A Berchuck, PA Futreal, JR Marks, and JD Iglehart. 1998 Cell Cycle Control of BRCA2. *Cancer Res* ; 56(20):4590-94.
47. Bertwistle D, S Swift, NJ Marston, LE Jackson, S Crossland, MR Crompton, CJ Marshall, and A Ashworth. 1997 Nuclear Location and Cell Cycle Regulation of the BRCA2 Protein. *Cancer Res* ; 57(24):5485-88.
48. Wong AK, R Pero, PA Ormonde, SV Tavtigian, and PA Bartel. 1997 RAD51 Interacts with the Evolutionary Conserved BRC Motifs in the Human Breast Cancer Susceptibility Gene BRCA2. *J Biol Chem* ; 272:31941-44.
49. Patel KJ, VP Yu, H Lee, A Corcoran, FC Thistlethwaite, MJ Evans, WH Colledge, LS Friedman, BA Ponder, and AR Venkitaraman. 1998 Involvement of BRCA2 in DNA Repair. *Molecular Cell* ; 1(3):347-57.
50. Zhang H, G Tomblin, and BL Weber. 1998 BRCA1/ BRCA2, and DNA Damage Response: Collision or Collusion?. *Cell* ; 92:433-436.
51. Szabo CI, and MC King. Invited Editorial. 1997 Population Genetics of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* ; 60:1013-20.
52. Arena JF, S Smith, M Plewiska, and L Gayol. 1996 BRCA1 Mutations in African-American Women. *Am J Hum Genet Suppl* ; 59:A34.

53. Serova-Sinilnikova OM, L Boutrand, D Stoppa-Lyonnet, B Bressac-de-Paillerets, V Dubois, C Lasset, N Janin, YJ Bignon, M Longy, C Maugard, R Lidereau, D Leroux, T Frebourg, S Mazoyer, and GM Lenoir. 1997 BRCA2 Mutations in Hereditary Breast and Ovarian Cancer in France. *Am J Hum Genet* ; 60(5):1236-39.

54. Corvello CM, APM Duarte, M Mourao-Neto, and AJG Simpson 1998 BRCA1, BRCA2 and Tp53 Germline Mutations in Brazilian Breast Cancer Families: In the 21th San Antonio Breast Cancer Symposium. *Breast Cancer Res Treat* : 50(3)297. BRCA1 Mutations in African-American Women

55. Calderón-Garcidueñas A, U Parás-Barrientos, L Cárdenas-Ibarra, J González Guerrero, T Staines, y HA Barrera-Saldaña 1998 Risk Factors Analysis in Breast Carcinoma and Search of Mutations in BRCA1 Gene, in Mexican Patients: In the 21th San Antonio Breast Cancer Symposium. *Breast Cancer Res Treat* : 50(3)298.

56. Trincado P, C Fardella, D Mayerson, L Montero, y A O'Brien. 1999 Prevalencia de la Deleción 185AG del Gen BRCA1 en Mujeres Chilenas con Cáncer de Mama. *Rev Med Chile* ; 127:19-22.

57. Warmuth MA, LM Sutton, and EP Winer. 1997 A Review of Hereditary Breast Cancer: from Screening to Risk Factor Modification. *Am J Med Apr*; 102:407-15.

58. Hoskins KF, JE Stopfer, KA Calzone, SD Merajver, TR Rebbeck, JE Garber, and BL Weber. 1995 Assessment and Counseling for Women with a Family History of Breast Cancer. A Guide for Clinicians. *JAMA*, ; 273(7):577-85.

59. Burke W, M Daly, J Garber, J Botkin, MJ Kahn, P Lynch, Mc Tiernan A, K Offit, J Perlman, G Petersen, E Thomson, and C Varricchio. Consensus Statment. 1997 Recommendations for Follow-up Care of Individuals with an Inherited Predisposition to Cancer. BRCA1 and BRCA2. *JAMA*. ; 277(12):997-1003.

60. Patel KJ, et al, op cit.

61. Hartmann LC, DJ Schaid, JE Wodds, TP Crotty, JL Myers, PG Arnold, PM Petty, TA Sellers, JL Johnson, SK McDonnell, MH Frost, and RB Jenkins. 1999 Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in Women with a Family History of Breast Cancer. *N Eng J Med* ; 340(2):77-84.

62. Fisher B, JP Constantino, DL Wickerham, CK Redmond, M Kavanah, WM Cronin, V Vogel, A Robidoux, N Dimitrov, J Atkins, M Daly, S Wieand, E Tan-Chiu, L Ford, and N Wolmark. 1998 Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* ; 90(18):1371-88.

63. Cummings SR, S Eckert, KA Krueger, D Grady, TJ Powles, JA Cauley, L Norton, T Nickelsen, NH Bjarnason, M Morrow, ME Lippman, D Black, JE Glusman, A Costa, and BC Jordan. 1999 The Effect of Raloxifene on Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results from the MORE Randomized Trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*; 281(23):2189-97.

64. Patel KJ, et al, op cit.

65. Serova-Sinilnikova OM, et al, op cit.
66. Biesecker BB, M Boehnke, K Calzone, DS Markel, JE Garber, FS Collins, and BL Weber. 1993 Genetic Counseling for Families with Inherited Susceptibility to Breast and Ovarian Cancer. *JAMA*, 269(15):1970-74.
67. Hoskins KF, JE Stopfer, KA Calzone, SD Merajver, TR Rebbeck, JE Garber, and BL Weber. 1995 Assessment and Counseling for Women with a Family History of Breast Cancer. A Guide for Clinicians. *JAMA* ; 273(7):577-85.
68. Zhang H, et al, op cit.
69. Corvello CM, et al, op cit.
70. Cockburn J, S Redman, and A Kricker. 1998 Should Women Take Part in Clinical Trials in Breast Cancer? Issues and Some Solutions. *J Clin Oncol* ; 16(1):354-362.
71. Eeles RA, and BA Murday. 1996 The Cancer Family Clinic: In Genetic Predisposition to Cancer. Chapman & Hall, London ; 357-371.
72. Burke W, Nn Press, and L Pinsky Workshop on Heritable Cancer Syndromes and Genetic Testing.