

Cáncer de mama hereditario más allá de *BRCA1/BRCA2*

Isabel Chirivella González, Vicenta Garcés Honrubia

Unidad de Consejo Genético en Cáncer. Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia

RESUMEN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer y la historia familiar es el factor de riesgo más importante. Aunque las mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2* son las más frecuentes asociadas al síndrome de cáncer mama/ovario, también se han descrito otros genes de alta y moderada penetrancia que pueden modificar el riesgo para cáncer de mama.

Las nuevas tecnologías de diagnóstico genético, especialmente las plataformas de secuenciación masiva (Next Generation Sequencing, NGS) y la aplicación de paneles multigénicos asociados a síndromes de cáncer hereditario, van a permitir realizar estudios simultáneos de genes asociados a diferentes síndromes, aumentando así el número de familias en las que se identifica una causa genética. La elección de los genes a estudio debe basarse en la evidencia científica.

Nuestro objetivo es revisar los principales genes relacionados con cáncer de mama (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *STK11*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *NF1*), el riesgo que asocian y las recomendaciones de las guías clínicas.

Palabras clave: cáncer de mama hereditario, paneles de genes, NGS

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuente en la mujer, siendo el grupo de edad con mayor prevalencia el comprendido entre los 65 y 70 años. La historia familiar es el factor de riesgo más importante, pero solo el 5-10% de los pacientes con CM presentan una mutación heredada de uno de sus padres (King et al., 2001). Aunque las mutaciones germinales en los genes de alta susceptibilidad al cáncer de mama, *BRCA1* y *BRCA2* (*BRCA1/2*), son las más frecuentemente asociadas al síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario (CMOH), se han descrito otros genes de alta penetrancia asociados al cáncer de mama como *P53* (síndrome de Li-Fraumeni), *PTEN* (síndrome de Cowden) y *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers).

Los genes *BRCA1* y *BRCA2*, fueron descubiertos en 1994 y son genes supresores de tumores. El gen *BRCA1* se localiza en el cromosoma 17 y se cree que una de sus funciones es la reparación del ADN y la regulación del ciclo celular en respuesta al daño producido al ADN. El gen *BRCA2* se localiza en el cromosoma 13 y la proteína que codifica está implicada en la reparación de daño de la doble hebra de ADN. Se conoce que un 5% del CM puede deberse a la presencia de mutaciones patogénicas en estos genes. Se

detectan mutaciones en los genes *BRCA1/2* entre un 15-20% de las mujeres con historia familiar de CM y entre el 60-80% de las mujeres con historia familiar de CM y CO (Nathanson et al., 2001).

Desde su descubrimiento se han ido ampliando las indicaciones de su estudio desde familias de alto riesgo de cáncer de mama con más de 3 miembros afectados de 1º grado, hasta en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo antes de los 60 años (ver tabla 1).

En estos momentos la implantación en los laboratorios de nuevas tecnologías de diagnóstico genético tales como las plataformas de secuenciación masiva (Next Generation Sequencing, NGS) y la aplicación de paneles multigénicos asociados a síndromes de cáncer hereditario, permiten analizar simultáneamente pacientes con varios síndromes hereditarios diferentes e incluir el estudio de otros genes de moderada penetrancia en el riesgo del CMOH, pudiendo identificar la causa genética de un 8-10% más de familias (Castellanos et al., 2017; Schroeder et al., 2015).

La recomendación de un estudio genético debe realizarse cuando hay historia personal o familiar de susceptibilidad al cáncer, el test puede ser interpretado adecuadamente y los resultados van a influir en el

Tabla 1. Criterios de estudio de los genes *BRCA1/2* según las guías de la NCCN de 2018.

Criterios de estudio de los genes <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>
◆ Individuo de una familia con una mutación delétera conocida en <i>BRCA1/2</i> .
◆ Antecedente personal de cáncer de mama ¹ con uno o más de los siguientes criterios:
Diagnosticado ≤45 y Diagnosticado ≤50 y con: Un cáncer de mama primario ² adicional. ≤1 familiar cercano ³ con cáncer de mama a cualquier edad. ≤1 familiar cercano con cáncer de páncreas. ≤1 familiar cercano con cáncer de próstata (Gleason ≥7 o metastásico). Historia familiar desconocida o limitada.
Diagnosticado ≤60 y Cáncer de mama triple negativo.
Diagnosticado a cualquier edad con: ≥2 familiares cercanos con cáncer de mama, cáncer páncreas o cáncer próstata (Gleason ≥7 o metastásico) a cualquier edad. ≥1 familiar cercano con cáncer de mama diagnosticado ≤50. ≥1 familiar cercano con cáncer de ovario ⁴ . Familiar cercano masculino con cáncer de mama. Para un individuo de etnia asociada con mayor frecuencia de mutación (Ej. Judío Ashkenazi), no se requieren antecedentes familiares adicionales ⁵ .
Historia personal de cáncer ovario.
Historia personal de cáncer de mama masculino.
Historia personal de cáncer de próstata de alto grado (Gleason ≥7) a cualquier edad con ≥1 familiar cercano con cáncer de ovario a cualquier edad o cáncer mama ≤50 y o dos familiares con cáncer mama, páncreas o cáncer próstata (Gleason ≥7 o metastásico) a cualquier edad.
Historia personal de cáncer próstata metastásico (evidencia radiográfica o confirmado por biopsia).
Historia personal de cáncer de páncreas a cualquier edad con ≥1 familiar cercano con cáncer de ovario a cualquier edad o cáncer de mama ≤50 y/o dos familiares con cáncer mama, páncreas o próstata (Gleason ≥7 o metastásico) a cualquier edad.
Historia personal de cáncer de próstata y ascendencia Judío Ashkenazi.
Mutación patogénica de <i>BRCA 1/2</i> detectada en cualquier tipo de tumor en ausencia de análisis de mutación en la línea germinal.
Solo antecedentes familiares (se deben analizar las limitaciones significativas de la interpretación de los resultados de la prueba para una persona no afectada).
Familiar de primero o segundo grado que cumple con los criterios anteriores.
Familiar de tercer grado que tiene cáncer de mama y / o carcinoma de ovario y que tiene ≥2 familiares cercanos con cáncer de mama (al menos uno con cáncer de mama ≤50) y/o cáncer de ovario.

1. La propuesta de esta guía incluye los cánceres ductal infiltrante y ductal "in situ".

2. Los cánceres de mama primarios incluyen enfermedad bilateral (contralateral) o dos o más cánceres ipsilaterales claramente primarios, de forma sincrónica o metacrónica.

3. Parientes cercanos incluye primero, segundo y tercer grado en el mismo lado familiar.

4. Incluye trompas de Falopio y cánceres primarios peritoneales.

5. Las pruebas para la mutación fundadora específica judío Ashkenazi deben realizarse primero. Se pueden considerar pruebas genéticas completas si la ascendencia también incluye parientes no judíos o si se cumplen otros criterios relacionados con *BRCA*. Las mutaciones fundadoras existen en otras poblaciones.

Tabla 2. Riesgo de cáncer de mama en distintas poblaciones de riesgo.

Riesgo de cáncer de mama según la categoría			
	Parecido al de la población general	Riesgo moderado	Alto riesgo
Riesgo a lo largo de la vida desde los 20 años	Menos del 17%	Mayor del 17% y menor del 30%	30% o mayor
Riesgo entre los 40-50 años		Entre el 3-8%	Mayor del 8%

diagnóstico o en el tratamiento médico o quirúrgico del paciente o de sus familiares a riesgo (Robson et al., 2010).

En estos momentos y más que nunca el asesoramiento genético es imprescindible, entendiéndolo como un proceso de información que nace de la necesidad de ayudar a los individuos y sus familias a comprender y adaptarse a las implicaciones de los resultados genéticos, que pueden determinar un diagnóstico de un síndrome o una predisposición a desarrollar un cáncer a lo largo de su vida, así como la probabilidad de transmisión del riesgo a la descendencia y la posibilidad de medidas preventivas y diagnóstico precoz (Resta et al., 2006).

En un análisis retrospectivo de 337 mujeres que cumplían los criterios de la NCCN para el estudio de los genes *BRCA1/2*, en las que no se detectaron mutaciones en ambos genes, se utilizó un panel multigénico y se detectaron mutaciones en 25 de ellas (7.4%). Las más frecuentes fueron en *PALB2* (23%), *CHEK2* (15%) y *ATM* (15%) (Kapoor et al., 2015).

Los estudios genéticos no siempre van a dar respuesta a la agregación de determinado cáncer en las familias y su utilidad puede ser limitada. Deben ser considerados como una herramienta dentro del proceso del consejo genético con sus beneficios, pero también limitaciones. El proceso de asesoramiento previo al estudio es un buen momento para explicar estas limitaciones. No hay que olvidar que los resultados indeterminados presentan problemas especiales para el consejo genético posterior a las pruebas. Será el clínico, basándose en la historia familiar, el que determine la evaluación del riesgo y las medidas preventivas a seguir asociadas a ese riesgo.

En líneas generales podemos decir que hay unos pocos genes que confieren un alto riesgo de desarrollo de cáncer de mama como son *BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* y *STK11*. De estos genes tenemos guías que nos pueden ayudar a decidir cuál debe ser el seguimiento aconsejado basado en el riesgo. Existen mutaciones en otros genes que son más frecuentes en la población y producen un riesgo menor de cáncer de mama como aquellas en los genes *BRIP1*, *ATM*, *PALB2* y *CHEK2*. En éstas tenemos menos evidencia del seguimiento aconsejado. También se han descrito alelos de bajo riesgo que pueden incrementar ligeramente el riesgo de cáncer de mama y en los que el seguimiento indicado dependerá de la historia familiar.

Por lo tanto a la hora de decidir qué genes relacionados con el cáncer de mama vamos a estudiar mediante NGS en un panel de genes deberemos conocer cuál es el riesgo de cáncer de mama en términos absolutos o relativos respecto al riesgo de cáncer de mama en la población general, si podemos hacer algo para reducir ese riesgo y a qué edad debemos empezar, y si hay medidas médicas y/o quirúrgicas que puedan disminuir la incidencia o mejorar la supervivencia de las mujeres que presentan la mutación.

Vamos a revisar los diferentes genes que conocemos hoy en día relacionados con el cáncer de mama, su riesgo y la evidencia en las guías clínicas sobre el seguimiento que se debe realizar diferente a la población general. En la tabla 2 podemos ver el riesgo de cáncer de mama en la población general a lo largo de la vida, así como en poblaciones de riesgo moderado y alto riesgo a lo largo de toda la vida y entre los 40-50 años.

Genes *BRCA1/2*

Los genes *BRCA1/2* (Breast/Ovarian Cancer Syndrome) se heredan de forma autosómica dominante de alta penetrancia, donde la herencia de una única mutación en alguno de estos genes confiere un riesgo elevado de desarrollar CM o CO a lo largo de la vida (45-85% y 11-63% para el CM y CO, respectivamente) (Gabai-Kapara et al., 2014). Se estima que el riesgo de desarrollar CM y CO se multiplica por 7 y 25 veces respectivamente, comparado al riesgo de la población general (Paul y Paul, 2014). Los hombres también tienen un aumento del riesgo de CM a lo largo de la vida del 1,2%.

En un estudio con una muestra de 488 mujeres con cáncer de mama no metastásico, el 6.1% presentaban mutaciones en *BRCA1/2* con una prevalencia que disminuye con la edad (12% en mujeres diagnosticadas antes de los 45 años y del 3% en mujeres mayores de 45 años) (Tung et al., 2016).

Algunas características histológicas son más frecuentes en tumores asociados a mutaciones en *BRCA1/2*. Por ejemplo, muchos estudios han mostrado que el cáncer de mama asociado a *BRCA1* es más frecuentemente receptores de estrógenos y progesterona negativos y HER-2 negativo ("triple negativo") (Lee et al., 2011). En mujeres seleccionadas por la histología con tumores triple negativos se detectan mutaciones en *BRCA1* entre un 7 y 28% (Tung et al., 2016).

Las mutaciones en *BRCA1/2* aumentan la frecuencia de otros tumores como el cáncer de próstata. Sobre todo las mutaciones en *BRCA2* aumentan el riesgo de cáncer de próstata entre 2 a 6 veces, siendo el riesgo en hombres con mutación en *BRCA1* mucho menor (Mersch et al., 2015)

El seguimiento aconsejado en mujeres portadoras de mutación *BRCA1/2* está basado en opiniones de expertos (NCCN guidelines 2018) (Paluch-Shimon et al., 2016) ya que no hay ningún estudio prospectivo aleatorizado que disminuya el riesgo de la mortalidad por cáncer en esta población. Se recomienda autoexploración mamaria mensual postmenstrual, aunque los estudios en la población general no han demostrado que sea una medida eficaz para reducir

la mortalidad por CM. Se recomienda su inicio desde los 18-20 años, con exploración mamaria y de territorios de drenaje ganglionar por un médico experto desde los 25 años, o 10 años antes que el diagnóstico de CM más joven de la familia, con una periodicidad de 6-12 meses, así como mamografías con periodicidad anual a partir de los 30 años. La RMN mamaria es una prueba más sensible para las mujeres de alto riesgo de CM, por lo que se recomienda de forma anual desde los 25 años. Respecto al cribado para el cáncer de ovario, sabemos que en la población general es poco eficaz, y en mujeres portadoras de mutaciones *BRCA1/2*, no existen estudios que revelen el beneficio del programa de seguimiento. Sin embargo, antes de la cirugía reductora de riesgo y en mujeres que no desean cirugía se recomienda exploración ginecológica con ecografía transvaginal y determinación sérica de CA 125 con una periodicidad semestral para las mujeres con mutación *BRCA* desde los 30 años.

Otros genes asociados al cáncer de mama hereditario

Además de *BRCA1* y *BRCA2* hay otros genes asociados al cáncer de mama hereditario. Estos genes son poco frecuentes y no parecen aumentar tanto el riesgo de cáncer de mama como *BRCA1/2*.

El gen *TP53* es el responsable del síndrome de Li-Fraumeni con una herencia autosómica dominante. Es una enfermedad muy rara y es la causa de sólo el 1% del cáncer hereditario de mama (Sidransky et al., 1992). *TP53* se localiza en el cromosoma 17. Este gen se conoce como "el guardián del genoma" ya que juega un papel importante en el control del ciclo celular y la apoptosis. Se localizan mutaciones germinales en este gen en el 50% de las familias que cumplen los criterios clásicos de definición del síndrome de Li-Fraumeni (ver tabla 3) (Gonzalez et al., 2009).

El síndrome de Li-Fraumeni tiene una alta penetrancia y se asocia a una alta probabilidad de desarrollar cáncer a lo largo de la vida, cercana al 100%. Se caracteriza por el aumento del riesgo de múltiples tumores además del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, como osteosarcomas, sarcomas de

Tabla 3. Criterios de estudio del gen *TP53*.

Criterios	Def nición criterios
Clásicos Li-Fraumeni	Probando con sarcoma diagnosticado ≤ 45 y FPG < 45 con cualquier tumor, y FPG o FSG < 45 con cualquier cáncer o con un sarcoma a cualquier edad.
Li-Fraumeni Like	Probando con cualquier tumor en infancia, o sarcoma, cerebro o tumor adrenocortical < 45 y FPG o FSG con tumor asociado a LFS (tumor asociado al SLF: sarcoma, mama, cerebro, leucemia, suprarrenal) a cualquier edad o cualquier tumor < 45 , y otro FPG o PSG con cualquier cáncer < 60 .
Criterios de Chompret (2009)	<p>Probando con tumor asociado a SLF (sarcoma óseo, sarcoma partes blandas, cerebro, cáncer mama en premenopausia, ca adrenocortical, leucemia, ca bronco-alveolar pulmón) antes de los 46 años y al menos un familiar de 1º o 2º grado con un tumor asociado a SLF (excepto cáncer de mama si el probando tiene cáncer de mama) antes de 56 años o con múltiples tumores primarios;</p> <p>O, probando con múltiples tumores (excepto múltiples tumores de mama), 2 de los cuales pertenecen a los tumores asociados al SLF y el primero de los cuales se presentó antes de los 46 años;</p> <p>O, paciente con carcinoma adrenocortical o con carcinoma de plexos coroideos, independientemente de la historia familiar.</p>

FPG: familiar de primer grado, FSG: familiar de segundo grado. SLF: síndrome de Li-Fraumeni

partes blandas, carcinoma suprarrenal, tumores cerebrales, cáncer de colon, cáncer gástrico y leucemia entre otros.

Para poder facilitar la identificación de estas familias se han propuesto otros criterios menos estrictos como los de Chompret y colaboradores, que recomiendan el test en pacientes con múltiples tumores y al menos 2 de los más frecuentes (sarcoma, cáncer de mama, carcinoma suprarrenal o tumor cerebral) diagnosticado antes de los 36 años o en caso de carcinoma suprarrenal a cualquier edad, independientemente de la historia familiar de cáncer (Chompret et al., 2001).

Según otros autores las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 30 años, con o sin historia de cáncer en la familia de los tumores típicos de este síndrome, pueden considerarse para estudiar las mutaciones en el gen *TP53*, ya que se pueden detectar entre el 3-8% (Gonzalez et al., 2009; Laloo et al., 2006)

La incidencia acumulada de cáncer de mama en mujeres que presentan mutación patogénica en el gen

TP53 es del 54% a los 70 años, del 15% para el sarcoma de partes blandas, del 6% para tumores cerebrales y del 5% para el osteosarcoma (Mai et al., 2016).

Respecto al cáncer de mama, se aconseja seguimiento mediante auto-exploración mamaria mensual desde los 18 años, exploración clínica por un experto desde los 20 años cada 6-12 meses, RNM mamaria desde los 20-29 años y mamografía desde los 30 años. Debido al riesgo de cáncer de mama se debe discutir la opción de cirugía de reducción de riesgo mediante mastectomía bilateral. Debido al riesgo de otros tumores se puede seguir el protocolo de Toronto recomendado por un grupo internacional de expertos. (Kratz et al., 2017). Estas recomendaciones se deben discutir con los pacientes y valorar el beneficio y limitaciones para la detección precoz de los tumores relacionados con este síndrome.

TP53 es uno de los genes que podemos considerar estudiar en un panel de cáncer de mama hereditario si la paciente o la familia tienen otros tumores relacionados con este síndrome o en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama antes de los 30 años sin detección de mutaciones en los genes *BRCA1/2*. De-

Tabla 4. Criterios de estudio del gen *PTEN* (Síndrome de Cowden).**Criterios de estudio del gen *PTEN* (Síndrome de Cowden)****Individuo sin antecedentes familiares:**

Lesiones mucocutáneas aisladas si:

≥6 pápulas faciales de las cuales ≥3 son triquilemomas.

Pápulas cutáneas faciales asociadas a papilomatosis mucosa.

Papilomatosis oral mucosa asociada a queratosis acra.

≥6 queratosis palmoplantar.

Enfermedad de Lhermitte-Duclos asociada a un criterio mayor¹.

≥2 Criterios mayores, si se incluye entre ellos la macrocefalia.

Un criterio mayor y 3 criterios menores².

Cuatro criterios menores.

Familiares de un individuo ya diagnosticado de Cowden:

Un criterio patognomónico³.

Cualquier criterio mayor con o sin criterios menores.

≥2 Criterios menores.

Cuadro compatible con Sdr. De Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

1. Criterios mayores: Cáncer mama, Cáncer no medular de tiroides, cáncer de endometrio.

2. Lipomas, fibromas, mastopatía fibroquistica, lesiones estructurales tiroides benignas, malformaciones u otras tumoraciones genitourinarias, retraso mental.

3. Lesiones mucocutáneas (triquilemomas, queratosis acra, pápulas verrucosas o papulomatosas). Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto.

bido al importante número de tumores asociados y a su difícil diagnóstico precoz, la necesidad de un consejero genético que pueda explicar los beneficios y limitaciones de conocer este síndrome es fundamental.

El gen *PTEN* es el responsable del síndrome “*PTEN hamartoma tumor syndrome*” que incluye el síndrome de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la enfermedad del adulto de Lhermitte-Duclos, el síndrome de Proteus-like y malformaciones del espectro del autismo como la macrocefalia.

La penetrancia estimada de mutaciones en *PTEN* es alta, aproximadamente del 80%. La incidencia del síndrome de Cowden es de 1 entre 200.000, aunque seguramente está infraestimada debido a la dificultad de su diagnóstico clínico (Nelen et al., 1999).

El síndrome de Cowden se asocia en la mayoría de casos a mutaciones en el gen *PTEN* y se hereda de forma autosómica dominante. Se caracteriza por la presencia de múltiples hamartomas y/o lesiones cancerosas en varios órganos y tejidos, incluyendo la piel, mucosas, mama, tiroides, endometrio y cerebro.

Se han descrito unos criterios mayores y menores para seleccionar a los individuos que los cumplen para estudio de las mutaciones en este gen (tabla 4) (Pilarski et al., 2013).

La probabilidad en las mujeres portadoras de esta mutación de presentar cáncer de mama se estima entre el 25-50%, con una media de edad al diagnóstico entre los 38-50 años; el riesgo de cáncer de endometrio es entre el 5-10%, el riesgo de cáncer no medular de tiroides (el más frecuente es el folicular) es del 3-10%, entre el 40-93% van a desarrollar pólipos hamartomatosos con un riesgo de cáncer de colon del 9%; también hay un aumento del riesgo de cáncer renal y de melanoma (Pilarski et al., 2013).

Se aconseja seguimiento clínico mediante exploración física desde los 20-25 años cada 6-12 meses o 5-10 años antes del diagnóstico más temprano de cáncer de mama en la familia, RNM mamaria desde los 20-29 años y mamografía desde los 30 años. Debido al riesgo de cáncer de mama se debe discutir la opción de cirugía de reducción de riesgo mediante mastectomía bilateral. Por el riesgo de cáncer de endometrio se puede valorar la histerectomía una vez se hayan cumplido los deseos de descendencia. Hay

riesgo de otros tumores por lo que se puede ofrecer seguimiento mediante examen físico desde los 18 años, ecografía de tiroides anual, colonoscopia desde los 35 años y ecografía renal desde los 40 años entre otros (NCCN guidelines 2018).

El gen *cadherina 1 (CDH1)* es un gen supresor de tumores que requiere la inactivación del segundo alelo por metilación, mutación somática o pérdida de heterocigosidad. Se hereda de forma autosómica dominante y el riesgo de desarrollar cáncer de mama, que suele ser lobulillar, es del 39-52%. También hay riesgo, principalmente de cáncer gástrico, en el hombre en el 70% y en las mujeres de 56% a los 80 años (Pharoah et al., 2001).

Debido al riesgo de cáncer de mama se aconseja mamografía anual y RNM mamaria desde los 30 años y considerar la cirugía de reducción de riesgo mediante mastectomía bilateral dependiendo de la historia familiar de cáncer de mama. Respecto al riesgo de cáncer gástrico, que es difícil de diagnosticar por endoscopia debido a que frecuentemente es difuso y requiere de biopsias profundas y múltiples, se puede considerar la gastrectomía para reducción del riesgo (NCCN guidelines 2018).

Por último, el gen *STK11* codifica una enzima multifuncional del tipo serina treonina importante en la transducción de señales por segundos mensajeros. Se hereda de forma autosómica dominante y cuando está mutado es el responsable del síndrome de Peutz-Jeghers, con un riesgo de cáncer de mama entre el 30-54%. El riesgo depende de la edad y se ha descrito del 8% a los 40 años, del 13% a los 50 años, del 31% a los 60 años y del 45% a los 70 años (Hearle et al., 2006). Aumenta también el riesgo de hamartomas y adenomas en el intestino delgado, el riesgo de cáncer de colon es del 2-39%, de cáncer de estómago del 29%, de cáncer de páncreas del 11-36%, de cáncer de endometrio del 9-21% y de cáncer de pulmón del 15%.

Debido al riesgo de cáncer de mama se aconseja exploración mamaria, mamografía y RNM mamaria desde los 25 años. No hay datos sobre el beneficio de la mastectomía bilateral para reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres con mutación en *STK11*,

por lo que no se considera de forma general y sólo se recomendaría basada en la historia familiar. Respecto al riesgo de otros tumores se recomienda colonoscopia y gastroscopia cada 2-3 años, ecoendoscopia o colangiopancreatografía mediante RNM cada 1-2 años entre otros seguimientos.

En la tabla 5 se describen el riesgo de cáncer de mama relativo de cada uno de estos genes respecto a la población general, así como las medidas de seguimiento aconsejado por las principales guías clínicas.

Genes que aumentan el riesgo de cáncer de mama en menor medida

El gen *PALB2 (partner and localizer of BRCA2)* es un gen relacionado con la anemia de Fanconi. Las mutaciones en este gen aumentan el riesgo de cáncer de mama. El meta-análisis de 3 estudios estimó un riesgo relativo de 5.3 (90% IC, 3.0-9.4) (Easton et al., 2015). El riesgo de cáncer de mama asociado a mutaciones en *PALB2* aumenta con la edad, con un riesgo del 14% a los 50 años y del 35% a los 70 años de edad. Este riesgo aumenta con el número de familiares afectados, de modo que el riesgo de cáncer de mama a los 70 años si no hay familiares con cáncer de mama es del 33% comparado con el 58% en las que tienen al menos 2 familiares con cáncer de mama (Antonioni et al., 2014).

Se recomienda seguimiento mediante mamografía anual desde los 30 años, ya que a esta edad aumenta el riesgo y considerar RNM mamaria anual. No hay datos sobre el beneficio de reducir el riesgo mediante mastectomía bilateral, por lo que se debe tener en cuenta con los antecedentes familiares. El riesgo de cáncer de ovario no está claro por lo que no hay suficiente evidencia para recomendar cirugía preventiva. *PALB2* se asocia con la Anemia de Fanconi heredada de forma autosómica recesiva por lo que hay que discutir las diferentes opciones reproductivas (NCCN guidelines 2018).

El gen *ATM (ataxia-telangiectasia mutated)* puede aumentar el riesgo de cáncer de mama. En un meta-análisis se estimó un riesgo relativo de 2.8 (90% IC, 2.2-3.7, $p > 0.001$) (Easton et al., 2015). Otros análisis muestran un 1% de mutaciones en mujeres con cáncer de mama (Tung et al., 2016). Y un estudio holan-

Tabla 5. Riesgo de cáncer de mama relativo de cada uno de estos genes respecto a la población general y medidas de seguimiento aconsejado por las principales guías clínicas.

Gen	Riesgo relativo (RR) de cáncer de mama	Riesgo de otros tumores	Seguimiento según guías (NCCN, ACS, otros)
<i>BRCA1</i>	10 veces	Ovario	Mamografía y RNM mamaria, salpingooforectomía, discutir mastectomía
<i>BRCA2</i>	10 veces	Ovario	Mamografía y RNM mamaria, salpingooforectomía, discutir mastectomía
<i>TP53</i>	Al menos 10 veces	Sarcoma, leucemia, carcinoma suprarrenal, cerebro, otros	Mamografía y RNM mamaria, discutir mastectomía, RNM cuerpo entero, colonoscopia, hemograma
<i>PTEN</i>	Al menos 5 veces	Endometrio, tiroides	Mamografía y RNM mamaria, discutir mastectomía
<i>CDH1</i>	5 veces	Estómago	Mamografía y RNM mamaria, discutir gastrectomía, discutir mastectomía
<i>STK11</i>	Al menos 5 veces	Páncreas, colon, estroma ovárico.	Mamografía y RNM mamaria, discutir mastectomía
<i>PALB2</i>	3-5 veces	Páncreas, ovario?	Mamografía y RNM mamaria, discutir mastectomía
<i>ATM</i>	2-3 veces	Colon, páncreas?	Mamografía y RNM mamaria
<i>CHEK2</i>	2-3 veces	Colon, tiroides, pulmón?	Mamografía y RNM mamaria
<i>NF-1</i>	2-3 veces	Tumores malignos de la vaina neural, otros tumores del sistema nerviosos central y del estroma gastrointestinal.	Mamografía y RNM mamaria

dés de mujeres con cáncer de mama a edad temprana muestra una detección del 8.5% de detección de mutaciones del gen *ATM* (Broeks et al., 2000).

Se recomienda hacer seguimiento mediante mamografía anual desde los 40 años y considerar la RNM mamaria según la historia familiar de cáncer de mama. No hay datos sobre el beneficio de reducir el riesgo mediante mastectomía bilateral, por lo que se debe tener en cuenta con los antecedentes familiares. Recordar la asociación a la ataxia-telangiectasia

de forma recesiva por lo que hay que discutir las diferentes opciones reproductivas (NCCN guidelines 2018).

El gen *CHEK2* (*cell cycle checkpoint kinasae 2*) es otro de los genes identificados que aumenta el riesgo de cáncer de mama. En un estudio que no detectó mutaciones en *BRCA1/2* en mujeres con una fuerte historia familiar de cáncer de mama/ovario detectó variantes en *CHEK* en el 5% (Walsh et al., 2006). El riesgo acumulado de cáncer de mama en mujeres con

mutación de *CHEK2* e historia familiar de cáncer de mama se ha estimado entre el 28 y el 37%, siendo mayor en mujeres con antecedentes de cáncer de mama familiar. El riesgo estimado es de 3.0 (90% IC, 2.6-3.5) (Easton et al., 2015).

Se ha estudiado la asociación de la variante truncada 1100delC con el riesgo de cáncer de mama en mujeres no seleccionadas por su historia familiar, detectando un riesgo relativo de 2.34 en el estudio del consorcio Europeo y Australiano (Consortium, 2004). Sin embargo esta mutación no se ha comprobado que esté presente en la población española de cáncer de mama familiar (Osorio et al., 2004)

Se recomienda hacer seguimiento mediante mamografía anual desde los 40 años y considerar una RNM mamaria anual. No hay datos sobre el beneficio de reducir el riesgo mediante mastectomía bilateral, por lo que se debe tener en cuenta con los antecedentes familiares (NCCN guidelines 2018).

La mutación en el gen *NF1* que produce el síndrome de la neurofibromatosis tipo I se hereda de forma autosómica dominante y se asocia a tumores malignos de la vaina neural y a otros tumores del sistema nervioso central y del estroma gastrointestinal. La probabilidad de cáncer se ha estimado en el 59.6% a lo largo de la vida y, entre otros tumores, también hay riesgo de cáncer de mama asociado a mutaciones en el gen *NF1* (RR 3.04, IC 95%, 2.06-4.31, $p < 0.001$) (Uusitalo et al., 2016). Se ha observado que la asociación con cáncer de mama es mayor en mujeres menores de 50 años, con un riesgo acumulado de cáncer de mama a los 50 años del 8.4% (Sharif et al., 2007). Debido al aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres jóvenes se recomienda mamografía anual desde los 30 años y se puede considerar la RNM mamaria (Evans, 2012). No hay datos sobre el beneficio de una mastectomía bilateral para disminuir el riesgo.

Hay otros genes de la familia de la proteína *RAD51*, involucrados en la recombinación homóloga y reparación del ADN como *RAD51C* y *RAD51D*, o el gen *BRIP1*, que aumentan el riesgo de cáncer de ovario pero no hay evidencia sobre el aumento del riesgo de cáncer de mama.

Hay genes de baja penetrancia, que en ocasiones se incluyen en el panel multigénico, de los que no hay evidencia suficiente de su asociación al cáncer de mama, como son *BARD1*, *FANCC*, *MRE11A*, *MUTYH*, *RECQL4*, *RINT1*, *SLX4*, *SMARCA4* o *XRCC2*. Las recomendaciones de seguimiento para las mujeres con mutaciones en estos genes se deberían basar en la historia familiar por lo que probablemente no deba considerarse en un panel de genes de diagnóstico y considerarlos para investigación.

CONCLUSIÓN

Los genes que deberíamos considerar incluir en un panel de cáncer de mama hereditario deberían estar basados en aquellos en los que conocemos que aumentan el riesgo y sabemos las medidas de seguimiento clínico o quirúrgico para poder disminuir su incidencia y/o aumentar la supervivencia de estas mujeres con mutación.

BIBLIOGRAFÍA

NCCN guidelines 2018. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf.

Antoniou A C et al. Breast-cancer risk in families with mutations in *PALB2*. *N Engl J Med*. 2014, 371, 497-506. Doi: 10.1056/NEJMoa1400382

Broeks A, et al. ATM-heterozygous germline mutations contribute to breast cancer-susceptibility. *Am J Hum Genet*. 2000, 66, 494-500.

Castellanos E, et al. A comprehensive custom panel design for routine hereditary cancer testing: preserving control, improving diagnostics and revealing a complex variation landscape. *Sci Rep*. 2017, 7, 39348. Doi: 10.1038/srep39348

Consortium C B et al. *CHEK2**1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet*. 2004, 74, 1175-82.

- Chompret A et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet.* 2001, 38, 43-7. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.38.1.43>
- Easton et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med.* 2015, 372, 2243-57. Doi: [10.1056/NEJMSr1501341](https://doi.org/10.1056/NEJMSr1501341)
- Evans et al. Are we ready for targeted early breast cancer detection strategies in women with NF1 aged 30-49 years? *Am J Med Genet A.* 2012, 158A, 3054-5. Doi: [10.1002/ajmg.a.35585](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35585)
- Gabai-Kapara E et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014, 111, 14205-10. Doi: [10.1073/pnas.1415979111](https://doi.org/10.1073/pnas.1415979111)
- Gonzalez KD et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol.* 2009, 27, 1250-6. Doi: [10.1200/JCO.2008.16.6959](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6959)
- Hearle N et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res.* 2006, 12, 3209-15. Doi: [10.1158/1078-0432.CCR-06-0083](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0083)
- Kapoor NS, et al. Multigene Panel Testing Detects Equal Rates of Pathogenic BRCA1/2 Mutations and has a Higher Diagnostic Yield Compared to Limited BRCA1/2 Analysis Alone in Patients at Risk for Hereditary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015 Oct;22(10):3282-8. doi: [10.1245/s10434-015-4754-2](https://doi.org/10.1245/s10434-015-4754-2).
- King MC et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA.* 2001, 286, 2251-6. Doi: [10.1001/jama.286.18.2251](https://doi.org/10.1001/jama.286.18.2251)
- Kratz et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res.* 2017, 23, e38-e45. Doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-0408](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0408)
- Laloo F et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Eur J Cancer.* 2006, 42, 1143-50.
- Lee E et al. Characteristics of triple-negative breast cancer in patients with a BRCA1 mutation: results from a population-based study of young women. *J Clin Oncol.* 2011, 29, 4373-80. Doi: [10.1200/JCO.2010.33.6446](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.6446)
- Mai et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 2016, 122, 3673-3681. doi: [10.1002/cncr.30248](https://doi.org/10.1002/cncr.30248)
- Mersch J et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer.* 2015, 121, 269-75. Doi: [10.1002/cncr.29041](https://doi.org/10.1002/cncr.29041)
- Nathanson KL et al. Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nat Med.* 2001, 7, 552-6. Doi: [10.1038/87876](https://doi.org/10.1038/87876)
- Nelen MR et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet.* 1999, 7, 267-73.
- Osorio A et al. The breast cancer low-penetrance allele 1100delC in the CHEK2 gene is not present in Spanish familial breast cancer population. *Int J Cancer.* 2004, 108, 54-6. Doi: [10.1007/s12325-008-0057-3](https://doi.org/10.1007/s12325-008-0057-3)
- Paluch-Shimon S et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol.* 2016, 27, v103-v110. Doi: [10.1093/annonc/mdw327](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327)
- Paul A & Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front Biosci (Landmark Ed)* . 2014, 19, 605-18.
- Pharoah PD et al. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology.* 2001, 121, 1348-53. Doi: [10.1053/gast.2001.29611](https://doi.org/10.1053/gast.2001.29611)
- Pilarski R et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013, 105, 1607-16. Doi: [10.1093/jnci/djt277](https://doi.org/10.1093/jnci/djt277)

Resta R et al. A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. *Journal of Genetic Counseling*. 2006, 15, 77-83. Doi: 10.1007/s10897-005-9014-3

Robson ME et al. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2010, 28, 893-901. Doi: 10.1200/JCO.2009.27.0660

Schroeder C et al. HBOC multi-gene panel testing: comparison of two sequencing centers. *Breast Cancer Res Treat*. 2015, 152, 129-136. Doi: 10.1007/s10549-015-3429-9

Sharif S et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *J Med Genet*. 2007, 44, 481-4. Doi: 10.1136/jmg.2007.049346

Sidransky D et al. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res*. 1992, 52, 2984-6.

Tung N et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016, 34, 1460-8. Doi: 10.1200/JCO.2015.65.0747

Uusitalo E et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol*. 2016, 34, 1978-86. Doi: 10.1200/JCO.2015.65.3576

Walsh T et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA*. 2006, 295, 1379-88.

Artículo recibido: 11 enero 2018

Artículo aceptado: 19 febrero 2018

Artículo publicado online: 26 febrero 2018

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent cancer in women and one of its most important risk factors is the family history. Although *BRCA1* and *BRCA2* mutations are the most frequent in breast and ovarian cancer syndrome, highly and moderately penetrant genes have also been found. New genetic diagnosis technologies, such as New Generation Sequencing, NGS, and multi-gene panels of hereditary cancer, are going to allow to study multiple genes related to different syndromes, increasing the number of families in which a hereditary mutation is identified. Scientific evidence is necessary to decide which genes should be studied.

Our goal is to review the most important genes in hereditary breast cancer (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *STK11*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *NF1*), their cancer risk and the recommendations of clinical guidelines.

Key words: hereditary breast cancer, multi-gene panels, NGS.