

Mutaciones de línea germinal que predisponen al desarrollo del cáncer: Evaluaciones para su detección

Johanna Maysonet Cruz, BHE, MPHE

Educadora en Salud Pública
Coordinadora de Investigaciones
Clínicas y Pruebas Genéticas
Centro Comprensivo de Cáncer, Hospital,
San Juan, Puerto Rico



Definición

Una mutación de línea germinal (MLG) se hereda de padres a hijos, es una alteración del código genético (DNA) expresada en línea germinal o células sexuales y, por ende, presente durante toda la vida. Así, la presencia de una de las variantes BRCA puede predisponer al desarrollo de cáncer de seno o de ovario para quien la hereda y el riesgo va aumentando con la edad de quien la tenga. BRCA1 y BRCA2 no son las únicas variantes de MLG; existen otras, como BRIP1, TP53, PTEN, PALB2, CHEK2, ATM, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, APC, CDKN2A, etc., que se asocian a un riesgo moderado a alto para desarrollar algún cáncer hereditario (CH) y presentan un riesgo mayor de desarrollar cáncer de seno, de ovario, de endometrio, colorrectal, de páncreas, de próstata y de estómago en quienes tengan estas variantes y en sus familiares.^{1,2,3}

La prevalencia de BRCA entre los hispanos es baja (se identificó en un 4% de hispanos y en 2,9% de puertorriqueños con cáncer de seno).⁴ Las variantes más comunes y recurrentes identificadas en un 70-89% de la población puertorriqueña y en menores de 50 años son exón 1-2 del BRCA1 y variantes 4150G>T, 6027del4 y p.Glu1308Ter (E1308X) del BRCA2.^{4,5} Sin embargo, estas no son las únicas variantes de MLG prevalentes en Puerto Rico (PR): en especial en menores de 50 años hispanos puertorriqueños se incluyen el MSH2 (66,7%), MLH1 (25,0%) y MSH6 (8,3%) que están asociadas al síndrome de Lynch y son factores de riesgo para el desarrollo de malignidades en adultos menores de 50 años. Comparado con la población general, el riesgo de desarrollar un proceso maligno en sujetos con MLG de Lynch incluye cáncer colorrectal



Ana Montalvo Reina, BS

Asistente de Investigación en Estudios
Genéticos de Línea Germinal en Cáncer
Centro Comprensivo de Cáncer, Hospital,
San Juan, Puerto Rico

(52-82% de riesgo), de endometrio (25-60% de riesgo), de estómago (6-13% de riesgo) y de ovario (4-12% de riesgo), entre otros.^{6,7}

MLG en paciente con cáncer y sus familiares

A los pacientes con cáncer –y a sus familiares– con algún tipo de variante de MLG se les recomienda evaluar el riesgo de CH y realizar pruebas genéticas. A los que presenten alguna variante patogénica o casi patogénica se les puede recomendar una serie de procedimientos para detección temprana o para tratamiento preventivo (Tabla 1).^{7,8} Hoy hay opciones terapéuticas dirigidas a pacientes con cáncer de seno o próstata con mutaciones patogénicas o casi patogénicas en la variante BRCA. En esto radica la importancia de hacer pruebas genéticas al diagnosticar un cáncer o, inclusive, antes.

Tabla 1

Recomendaciones clínicas y preventivas para pacientes con cáncer y sus familiares, y con variantes patogénicas o casi patogénicas de MLG.

Procedimientos o tratamiento	Edad
• Autoexamen mensual del seno	Desde los 18 años
• Examen clínico anual o semianual	Desde los 25 años
• Mamografías y/o imágenes de resonancia magnética	Desde los 25 años o en la edad más temprana en que un pariente fue diagnosticado con cáncer
• Colonoscopia anual	Entre los 20-25 años o cada 2 a 5 años antes de la edad de diagnóstico de familiar con cáncer
• Pruebas de laboratorio de antígeno (i.e., CA125, CEA, CA 19-9)	Criterio clínico
• Cirugías profilácticas como: mastectomía, histerectomía o ooforectomía bilateral	Criterio clínico
• Tomoxifen y raloxifen profiláctico	Criterio clínico
• Vacunas (HPV, hepatitis B)	Desde los 11 años

Evaluación de riesgos y detección de MLG

Una evaluación de riesgo genético –con pruebas para CH– debe ser algo rutinario en el manejo de los pacientes con cáncer desde su diagnóstico inicial, en especial en menores de 50 años. Para esto, antes de realizar la prueba, es importante tener el historial clínico y familiar, y ofrecer consejería genética a individuos con alto riesgo de CH. Detectar tempranamente MLG podría ayudar a prevenir, expandir las pruebas de diagnóstico temprano y, en algunos casos, iniciar la farmacoterapia.

Actualmente, en PR se realizan pruebas de cernimiento* de MLG utilizando la tecnología *Next-Generation Sequencing* para evaluar paneles de multigenes. Esta tecnología ayuda en el proceso de manejo adecuado del paciente con cáncer y de sus familiares. Analiza varios genes de una manera más amplia, siendo una tecnología costo-efectiva con alta cobertura de lectura y simplicidad en el análisis.^{1,10}

Para el año 2006, muy pocos hispanos se realizaron las pruebas BRCA1 y BRCA2: solo el 4,2% de mujeres con cáncer.¹¹ Entre las razones postuladas para explicar esto, están la falta de concientización y conocimiento sobre su importancia, la falta de cobertura de los seguros médicos, la falta de acceso a la atención médica y los bajos ingresos.^{12,13}

El *Affordable Care Act* y Medicare recomiendan la detección de MLG en individuos con alto riesgo de CH. Sin embargo, se señala que en un 40% de los casos esta fue denegada por el propio plan médico.⁶ Esto demuestra la importancia de la reeducación sobre los criterios de alto riesgo de CH en PR. Estos son descritos por el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en sus guías para manejo de alto riesgo en cáncer de mama, de ovario y colorrectal.³ En estas guías, NCCN reitera la importancia de evaluar a todo individuo que tenga un diagnóstico de cáncer de ovario, páncreas, próstata metastásico o de alto grado (Gleason 7 o mayor), seno, colorrectal, así como a familiares con diagnóstico de cáncer, con un diagnóstico de cáncer antes de los 50 años o con una MLG patogénica o casi patogénica, independientemente del grado de consanguinidad, entre otros detalles (Tablas 2 y 3).

Tabla 2

Guía (NCCN) para evaluar riesgo de cáncer hereditario: seno y ovario

Se recomienda evaluar el riesgo de cáncer genético (NCCN, 2019) en:

Todo individuo en cualquier edad con:

- 1) Familiares que portan una conocida MLG con variante patogénica o casi patogénica en un gen con evidenciada susceptibilidad al desarrollo del cáncer, sin importar el grado de consanguinidad; y
- 2) Diagnóstico de cáncer de ovario, de páncreas, de próstata de alto grado (Gleason mayor o igual a 7) o metastásico, de seno incluyendo el tipo invasivo y el ductal carcinoma in situ, o la descendencia judía Ashkenazi.

Individuos con diagnóstico de cáncer de seno específicamente, con alguno de los siguientes criterios:

- 1) Cáncer de seno diagnosticado a los 50 años o antes ;
- 2) Resultado triple negativo en las pruebas de marcadores hormonales (e.g., ER, PR, HER2 negativo) de cáncer de seno, diagnosticado a los 60 años en o antes;
- 3) Diagnóstico de 2 cánceres primarios (incluyendo enfermedad bilateral o contralateral o 2 o más separado tumores primarios ipsilaterales diagnosticados sincrónica o asincrónicamente);
- 4) Diagnóstico de cáncer a cualquier edad y con uno o más familiares en primero, segundo o tercer grado de consanguinidad con cáncer de seno a los 50 años o antes, o cáncer de ovario invasivo (i.e., cáncer trompa de Falopio y cáncer primario peritoneal) con histología epitelial, mucinoso, no-mucinoso, hombres con diagnóstico de cáncer de seno, páncreas, o próstata de alto grado o metastásico; o
- 5) Con 2 o más familiares en primero, segundo, o tercer grado de consanguinidad con cáncer de seno diagnosticado a cualquier edad.

Individuos que no reúnen los criterios mencionados, pero con familiar en primer o segundo grado de consanguinidad con uno de los siguientes:

- 1) Diagnóstico de cáncer de seno a los 45 años o antes;
- 2) Cáncer de ovario;
- 3) Cáncer de seno en hombres;
- 4) Cáncer de páncreas;

- 5) Cáncer de próstata de alto grado o metastásico;
- 6) Dos o más cánceres primarios; y
- 7) Dos o más familiares con cáncer de seno primarios en la misma línea familiar con al menos un diagnóstico en o antes de los 50 años.

Individuos con un historial personal y/o familiar en la misma línea familiar con 3 o más de los siguientes criterios:

- 1) Cáncer de seno o sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumor cerebral o leucemia;
- 2) Cáncer de colon, endometrio, tiroides, riñones, piel, macrocefalias, pólipos hemartomatosos gastrointestinales;
- 3) Cáncer de seno lobular o cáncer difuso gástrico; y/o
- 4) Cáncer de seno, gastrointestinal o pólipos hemartomatosos, tumor de ovario (sex chord), cáncer pancreático, tumor testicular de células Sertoli o pigmentación de la piel de la niñez.

Tabla 3
Guía (NCCN) para evaluar riesgo de cáncer hereditario: colorrectal

Recomienda evaluar el factor de riesgo de cáncer genético en los siguientes individuos (NCCN, 2018) en:

- Todo individuo con alto riesgo de tener un cáncer de síndrome hereditario colorrectal si hay un historial personal conocido de mutación genética o se conocen mutaciones genéticas prevalentes en la familia;
- Individuos que no conocen su factor genético y tienen un historial de 10 o más pólipos adenomatosos, 2 o más pólipos hemartomatosos, 5 o más pólipos cerrados proximales al sigmoideo o un historial familiar de uno o más miembros de la familia con poliposis, deberían ser evaluados para el síndrome de poliposis;
- Si no hay presencia de poliposis, deben ser evaluados por un posible síndrome de Lynch, considerando tipos de cáncer relacionados como cáncer de colon, recto, endometrio, gástrico, ovario, páncreas, uréter, renal, pélvico, cerebro, biliar, adenomas sebáceos; y
- Si estos tipos de cáncer no son identificados en algún familiar, el paciente tiene un riesgo promedio, a menos que otros factores significativos aumenten el riesgo de cáncer hereditario.

Conclusión

Es importante realizar las pruebas a todo paciente con un cáncer que tenga alto riesgo de MLG. Con estas pruebas –disponibles en varios centros en nuestra isla– se abre un camino adicional hacia la medicina personalizada y de precisión. 

Referencias

1. Kramps R, Brandao RD, van de Bosch BJ, et al. Next-generation sequencing in oncology: genetic diagnosis, risk prediction and cancer classification. *Internat J Molecular Science* 2017;18(2):308.
2. Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2018; 319:2401-2409.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: Genetic/familial high-risk assessment (v. 3.2019). 2019. www.NCCN.org
4. Díaz-Zabala HJ, Ortíz AP, Garland L, et al. A recurrent BRCA2 mutation explains the majority of hereditary breast and ovarian cancer syndrome cases in Puerto Rico. *Cancers* 2018;10(419):1-13.
5. Dutil J, Colon JL, Matta JL, Sutphen R, Echenique M. Identification of the prevalent BRCA1 and BRCA2 mutations in female population of Puerto Rico. *Cancer Genetics* 2012;205(5):242-248.
6. Cruz-Correa M, Díaz-Algorri Y, Perez-Mayoral J, et al. Clinical characterization and mutation spectrum in Caribbean Hispanic Families with lynch syndrome. *Familial Cancer* 2015;14(3):415-425.
7. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch syndrome. Washington: GeneReviews 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
8. Nelson HD, Fu R, Goddard K et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer: systematic review to update the U.S. preventive service task force recommendation [Internet]. 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
9. McCarthy AM, Armstrong K. The role of testing for BRCA1 and BRCA2 mutations in cancer prevention. *JAMA* 2014;174(7): 1023-4.
10. Casasanta N, Stark E, McHenry A, Biagi T, Kaltman R. The perils of single-site genetic testing for hereditary cancer syndromes in the era of next-generation sequencing. *The Oncologist* 2018; 23:393-396.
11. Hall MJ, Reid JE, Stat M, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer* 2009;115(10):2222-2233.
12. Wideroff L, Vadaparampil ST, Breen N, et al. Awareness of genetic testing for increased cancer risk in the year 2000 National Health Interview Survey. *Community Genetics* 2003; 6(3):147-156.
13. Hamilton JG, Shuk E, Arniella G, et al. Genetic Testing Awareness and Attitudes among Latinos: Exploring Shared Perceptions and Gender-Based Differences. *Public Health Genomics* 2017; 19:34-46.
14. Viciña B, Delaney HD et al. Preferences for multigene panel testing for hereditary breast cancer risk among ethnically diverse BRCA-uninformative families. *J Community Genetic* 2017; 9:81-92.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: Genetic/familial high-risk assessment: colorectal (v1.2018). 2018. www.NCCN.org
16. Beitsch CD, Whitworth PW, Hughes K, et al. Underdiagnosis of hereditary breast cancer. *J Clin Oncology* 2019; 37:453-460.

* Si bien la palabra cernimiento aún no es reconocida por el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, es un neologismo muy razonable, ampliamente utilizado en Puerto Rico y otros lugares de Latinoamérica (se usan también: cribado, tamizaje, despistaje, escrutinio, rastreo o screening en inglés).