

ACTUALIDADES

# Progresos genéticos y genómicos en el cáncer de mama

Genetic and genomic  
advances in breast cancer

**Recibido:** 11-11-2021    **Aceptado:** 11-02-2022    **Publicado:** 31-03-2022

**DOI:** <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol30/1/2022/8-13>

Revista **MetroCiencia**  
Volumen 30, Número 1, 2022  
Editorial Hospital Metropolitano

# Progresos genéticos y genómicos en el cáncer de mama

## Genetic and genomic advances in breast cancer

César Paz-y-Miño<sup>1</sup>

### RESUMEN

Se presenta una revisión sobre el estado del conocimiento de la genética y la genómica del cáncer de mama. Se hace referencia a estudios globales sobre genes de predisposición a este tipo de cáncer, así como genes de apoyo al diagnóstico y tratamiento. Adicionalmente se nombran algunos genes útiles en el trabajo clínico y en el manejo del cáncer de mama.

**Palabras clave:** cáncer de mama, genética, genómica, genes de predisposición.

### ABSTRACT

A review on the state of knowledge of breast cancer genetics and genomics is presented. Reference is made to global studies on genes for predisposition to this type of cancer, as well as genes to support diagnosis and treatment. Additionally, some useful genes in clinical work and in the management of breast cancer are named.

**Keywords:** breast cancer, genetics, genomics, predisposition genes.

---

**César Paz-y-Miño**

 <https://orcid.org/0000-0002-6693-7344>

---

1. Academia Ecuatoriana de Medicina y Genomics Lab.  
Quito – Ecuador.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento – No comercial – Sin obras derivadas 4.0 International.

\*Correspondencia: [genetica\\_medica@cesarpazymino.com](mailto:genetica_medica@cesarpazymino.com)

Según la Organización Mundial de la Salud el cáncer de mama (CaM) afecta más a mujeres (97%) que a hombres (3%) y causa la muerte de medio millón de personas anualmente en el mundo. En Ecuador se diagnostican 1287 casos nuevos por año. Esta patología representa la primera en la morbi-mortalidad en mujeres y es el 18%, entre todos los cánceres. Produce 3,99 muertes por 100 mil habitantes.

Existen muchos tipos de cánceres de mama: lobulillar *in situ* e invasivo, ductal localizado, inflamatorio, recurrente, angiosarcoma, masculino y enfermedad de Paget mamaria. El 90% de cánceres mamarios son de origen esporádico y un 10% son hereditarios con patrones de herencia concreta, sea dominante o recesivo. El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con un origen combinado y concurrente de factores.

Todos los tipos de cáncer tienen cambios en el material genético, mutaciones conocidas de genes específicos. Cambios hormonales, estilo de vida, influencias ambientales, exposición a agentes genotóxicos (tabaco, alcohol, etc.), la edad, enfermedades mamarias, exposición a radiaciones, sobrepeso, inactividad física, embarazo en edad avanzada, terapias hormonales, entre otros, se asocian al inicio de este cáncer. Es innegable que el cáncer de mama se instaura luego de una batalla entre genes y ambiente.

El CaM se produce por acción de los dos alelos de los genes involucrados en su desarrollo. Una persona puede nacer con uno de los alelos mutados heredados y desarrollar cáncer por un solo evento mutacional, y frecuentemente esto ocurre en edades más tempranas; mientras personas que tienen sus dos alelos normales necesitan dos impactos mutacionales para que se instaure un cáncer y esto suele ocurrir en edades más avanzadas, siendo estos cánceres esporádicos. Esta es la manera típica de actuar de los genes supresores de tumores, que están implicados en los cánceres de

tejidos sólidos en general y del CaM en particular.

Se conoce que al menos dos genes son importantes en el desarrollo del CaM: el BRCA1 y el BRCA2, sobre todo en los cánceres hereditarios, aunque también en los esporádicos; pero hoy se sabe que existen al menos 33 genes involucrados. Cada gen permite la instauración y progresión del cáncer. Se ha observado que existe una cadena o cascada de sucesos que determinan el desarrollo del CaM. También hay casos curiosos, determinadas personas, a quienes se les identifican riesgos genéticos de desarrollo del cáncer, no lo desarrollan.

Las pruebas genéticas predictivas para identificar riesgos de desarrollo de cáncer son muy eficientes, pero como toda prueba predictiva, puede ocurrir que sean orientativas y no necesariamente infalibles.

Mujeres, en mayor proporción que hombres, pueden tener mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 y heredar a sus hijas o hijos. Se ha observado que poblaciones de varones con mutaciones de estos genes están asociados a un mayor riesgo de cáncer de próstata. Según las poblaciones, una de cada 400 a 800 personas tienen mutados estos genes. El 10% de cánceres de mama son hereditarios, mientras que entre 15 a 20% tienen agregación familiar inespecífica; el resto de cánceres son esporádicos.

Desde el punto de vista genómico, el CaM es muy heterogéneo, por lo cual se ha tratado de agrupar los subtipos de cánceres de acuerdo a sus firmas genómicas, unidos a otros marcadores biológicos: receptores hormonales de estrógeno y progesterona (HR), determinación de la expresión del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el índice proliferativo (ki67). Con esta visión, se clasifica el cáncer de mama en subtipos: luminal A, luminal B, HER2+ y triple negativo, que es la que se utiliza hoy en la práctica clínica. A esto hay que agregar los subtipos clínicos con los estadios

TNM (tumor, gánglios linfáticos, metástasis) e IHC (inmuno histo química).

Los subtipos útiles para clasificación no son completos ni precisos. Existen numerosos estudios que evalúan otros genes involucrados en el CaM que no coinciden con la clasificación más utilizada. Lo interesante de las clasificaciones es que han contribuido a entender mejor el origen y evolución tumoral, y a planificar de mejor manera el tratamiento. Así, un cáncer no luminal IHC HR+/HER2- responde mejor a la quimioterapia, mientras que en los subtipos luminal A la respuesta es 5%, luminal B es 15%, HER2-16% y basal-like 36%. En la actualidad se han desarrollado algunas plataformas de análisis de CaM a través de estudios genómicos y cada una de éstas tiene sus particularidades: IHC HR+/HER2-, IHC HER2+, IHC HR-/HER2-.

Las personas en general y los pacientes en particular que se realizan pruebas para evaluar sus genes de cáncer de mama, deben recibir un adecuado y profesional asesoramiento genético que les explique, con detalle, las bondades y limitaciones de estas pruebas. Aunque las pruebas predictivas de CaM parten de los genes BRCA1 y BRCA2, los paneles incluyen una serie de genes que informan sobre riesgos de presentar cáncer de mama y su asociación con cáncer de ovario hereditario. Entre estos genes están: *TP53*, *PTEN*, *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD50*, *RAD51* y se incluye el estudio de unos 80 sitios de variaciones de un solo nucleótido (SNPs).

Para los genes BRCA1 y BRCA2, la aplicación de estos ensayos genómicos determina los siguientes riesgos: si el riesgo poblacional es 12%, con la mutación de estos genes está entre 46 y 87% para BRCA1 y entre 38 y 84% para BRCA2. La asociación con cáncer de ovario está entre 39 y 63% para BRCA1 y entre 16 y 27% para BRCA2.

El estudio más grande de genes de susceptibilidad al CaM evaluó 34 genes en 60 466 mujeres afectas y 53461 mujeres contro-

les. Los resultados mostraron que 5 genes presentan variantes que determinan proteínas truncadas siendo estos genes: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* y *PALB2*. Estos genes tienen un riesgo alto, más de 99% se asociaron con cáncer de mama en general. Otros 4 genes presentaron variantes que determinan proteínas truncadas en *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D* y *TP53*, que se asociaron con un riesgo de cáncer de mama en general del 95%. Para las variantes de 19 genes del resto de los 25 evaluados, se encontró que produce proteínas truncadas con una confiabilidad de riesgo del 95%. La razón de posibilidades para el cáncer de mama en general fue inferior a 2,0. Para variantes de truncamiento de proteínas en *ATM* y *CHEK2*, las razones de probabilidad fueron más altas para la enfermedad con receptor de estrógeno (ER) positiva que para la enfermedad con ER negativo; para las variantes de genes con proteínas truncadas *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51C* y *RAD51D*, las razones de probabilidad fueron más altas para la enfermedad con ER negativo que para la enfermedad con ER positivo. Las variantes de sentido erróneo raras (en conjunto) en *ATM*, *CHEK2* y *TP53* se asociaron con un riesgo de cáncer de mama, en general, con un valor menor a 99%. Para *BRCA1*, *BRCA2* y *TP53*, las variantes de sentido erróneo (en conjunto) que se clasificarían como patógenas, de acuerdo con los criterios estándar, se asociaron con un riesgo mayor de cáncer de mama en general, siendo el riesgo similar al de las variantes de genes con productos proteicos truncados.

En otro estudio grande con secuenciación masiva que evaluó 32247 mujeres con cáncer de mama y 32544 mujeres no afectas como controles, se encontraron 28 genes de predisposición de estas 12 variantes patogénicas de genes establecidos con predisposición al cáncer de mama en el 5,03% de los casos de pacientes y en el 1,63% de los controles. Las variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2* se asociaron con un

alto riesgo de cáncer de mama, con odds ratios de 7,62 (intervalo de confianza del 95%, 5,33 a 11,27) y 5,23 (IC del 95%, 4,09 a 6,77), respectivamente. Las variantes patogénicas en *PALB2* se asociaron con un riesgo moderado (razón de posibilidades, 3,83; IC del 95%, 2,68 a 5,63). Las variantes patogénicas en *BARD1*, *RAD51C* y *RAD51D* se asociaron con un mayor riesgo de cáncer de mama con receptor de estrógeno negativo y cáncer de mama triple negativo, mientras que las variantes patogénicas en *ATM*, *CDH1* y *CHEK2* se asociaron con un mayor riesgo de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo.

La asociación de los genes *BRCA* con cáncer de próstata en varones es llamativa. El riesgo poblacional de cáncer de próstata es del 6% en mayores de 65 años, y con mutaciones del gen *BRCA1* asciende al 9% y al 15% si está mutado el *BRCA2*.

Otros genes como el *PTEN* incrementan el riesgo de cáncer de mama entre el 43 y el 81%, *TP53* mayor a 20%, *STK1* entre 45 y 54% y *CDH11* entre 39 y 52%.

Entre las recomendaciones del estudio genético para cáncer de mama están:

- Mujer con cáncer de mama y ovario (sincrónico o metacrónico).
- Cáncer de mama en paciente  $\leq 40$  años.
- Cáncer de mama bilateral (primer caso  $\leq 50$  años).
- Cáncer de mama triple negativo  $\leq 60$  años.
- Cáncer de ovario epitelial de alto grado no mucinoso.
- Cáncer de trompa.
- Cáncer peritoneal primario.
- Mutación *BRCA* somática detectada en el tumor con frecuencia alélica  $> 30\%$ .
- Cáncer de mama metastásico *HER2*-en paciente candidata a inhibidores del

*PARP* (enzima reparadora del daño de ADN).

Dos o más familiares de primer grado con cualquier combinación de los siguientes factores de riesgo:

- Cáncer de mama bilateral y cáncer de mama en menores de 60 años.
- Cáncer de mama en varones.
- Cáncer de mama más cáncer de ovario.
- Dos cánceres de mama diagnosticados en menores de 50 años.

Tres o más familiares con:

- Cáncer de mama (al menos un caso con premenopausia).
- Cáncer de ovario.
- Cáncer de páncreas.
- Cáncer de próstata (Gleason  $\geq 7$ )

Aunque no es el propósito de esta revisión rápida el manejo clínico, algo debe anotarse sobre manejo quirúrgico. La mastectomía reductora de riesgo (MRR) preventiva, parece ser la mejor estrategia para reducir el riesgo de CaM entre el 90 y el 100%. Pacientes que han optado por esta alternativa, superando los problemas psicológicos, de la sexualidad y de imagen corporal serios, se benefician con sobrevividas mayores a 25 años en el 13% de pacientes con mutación del *BRCA1* y 8% de mutaciones del *BRCA2*. La mejor edad de MRR es los 25 años. Algo similar ocurre con el cáncer de ovario y la cirugía salpingo ooforectomía bilateral reductora de riesgo, que efectivamente lo reduce entre el 80 y el 90%, que se recomienda entre 30 y 45 años de edad cuando existen mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

En la actualidad, las pruebas genómicas junto al asesoramiento genético profesional, son buenas herramientas para evaluar riesgo de cáncer de mama, ovario y próstata. Cada vez se identifican nuevas firmas ge-

néticas en pacientes con cáncer y las pruebas que se ofertan son más confiables, ya que parten de análisis de datos más extensos. La finalidad de estas pruebas es beneficiar a los pacientes y mejorar la toma de decisiones y opciones terapéuticas.

## Bibliografía

1. Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, Baron P, Simmons R, Smith LA, Grady I, Kinney M, Coomer C, Barbosa K, Holmes DR, Brown E, Gold L, Clark P, Riley L, Lyons S, Ruiz A, Kahn S, MacDonald H, Curcio L, Hardwick MK, Yang S, Esplin ED, Nussbaum RL. Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *J Clin Oncol*. 2019 Feb 20;37(6):453-460.
2. Bernet Vegué, L. La genómica en cáncer de mama: nuevas perspectivas. *Rev. Senol. Patol. Mamar*.2017;30(4):141-142
3. Breast Cancer Association Consortium, et al. Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):428-439.
4. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, Gao C, Lilyquist J, Yadav S, Boddicker NJ, Samara R, Klebba J, Ambrosone CB, Anton-Culver H, Auer P, Bandera EV, Bernstein L, Bertrand KA, Burnside ES, Carter BD, Eliassen H, Gapstur SM, Gaudet M, Haiman C, Hodge JM, Hunter DJ, Jacobs EJ, John EM, Kooperberg C, Kurian AW, Le Marchand L, Lindstroem S, Lindstrom T, Ma H, Neuhausen S, Newcomb PA, O'Brien KM, Olson JE, Ong IM, Pal T, Palmer JR, Patel AV, Reid S, Rosenberg L, Sandler DP, Scott C, Tamimi R, Taylor JA, Trentham-Dietz A, Vachon CM, Weinberg C, Yao S, Ziogas A, Weitzel JN, Goldgar DE, Domchek SM, Nathanson KL, Kraft P, Polley EC, Couch FJ. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):440-451. doi: 10.1056/NEJMoa2005936.
5. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):61-70
6. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*. 2008 Nov 13;359(20):2143-53.
7. García Moreno JL, de la Herranz Guerrero P, Jimenez Ruiz FJ, Guerrero Ramírez JL, Gila Bohórquez A, Suárez Gráu JM, Gómez Menchero J. Genética del cáncer de mama. *Cirugía Andaluza*. 32(2):112-124.
8. González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J, Graña B, Herrero A, Llorca G, González-Del-Alba A; SEOM Hereditary Cancer Working Group. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020 Feb;22(2):193-200.
9. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews* 2016 Dec 15.
10. Razdan SN, Patel V, Jewell S, McCarthy CM. Quality of life among patients after bilateral prophylactic mastectomy: a systematic review of patient-reported outcomes. *Qual Life Res*. 2016 Jun;25(6):1409-21.
11. Schettini F, Pascual T, Conte B, Chic N, Brasó-Maristany F, Galván P, Martínez O, Adamo B, Vidal M, Muñoz M, Fernández-Martínez A, Rognoni C, Griguolo G, Guarneri V, Conte PF, Locci M, Brase JC, Gonzalez-Farre B, Villagrana P, De Placido S, Schiff R, Veeraraghavan J, Rimawi MF, Osborne CK, Pernas S, Perou CM, Carey LA, Prat A. HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2- positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2020 Mar; 84:101965.

### CITAR ESTE ARTÍCULO:

Paz-y-Miño C. Progresos genéticos y genómicos en el cáncer de mama. *Metro Ciencia* [Internet]. 30 de marzo de 2022; 30(1):8-13. <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol30/1/2022/8-13>