



Incidencia de mutaciones genéticas en pacientes con cáncer de mama y ovario con patrón de origen hereditario

Incidence of genetic mutations in patients with breast cancer and ovarian cancer with hereditary pattern.

Miguel Ángel Ulloa-Miranda,¹ Ernesto Roberto Sánchez-Forbach,¹ Fernando Sánchez-Aguirre,¹ Marcelino Hernández-Valencia,² Daniel Iván Hernández-Hernández,^{2,3} Miriam Rosas-Luna,^{2,4} Julio Ignacio Ramírez-Gómez²

Resumen

OBJETIVO: Determinar las mutaciones genéticas en el cáncer de mama de patrón hereditario y demostrar si existe alguna asociación significativa entre las más comunes en población mexicana y el riesgo de padecerlo.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal y observacional efectuado en el Hospital Ángeles México en coordinación con el Instituto Nacional de Medicina Genómica. Criterios de inclusión: pacientes con cáncer de mama y uno o más familiares de primer grado afectados por esta enfermedad y pacientes con cáncer de ovario. Criterios de exclusión: pacientes sin antecedentes de cáncer de mama ni ovario, o con algún familiar en el protocolo. Se empleó la técnica de rearrreglos en placas RT2 Profiler para Master-Mix Quantinova probe PCR kit. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 22 y Epi Info versión 7.

RESULTADOS: Se estudiaron 39 pacientes con edad promedio de 53.2 ± 12.1 años. Los receptores de progesterona y estrógeno no mostraron diferencia entre grupos. Hubo mayor tendencia para BRCA1. Al estudiar las mutaciones con significación estadística, en las que sobresalieron los casos de BRCA2 *versus* sin significación y los casos negativos, no hubo diferencia estadística significativa, pero con una tendencia a mayor frecuencia de BRCA1. Al evaluar las estirpes de cáncer de mama y los grados nucleares comparados por edad, los tres grupos de grado nuclear comparados por edad mostraron diferencias.

CONCLUSIÓN: Los datos obtenidos muestran que en la población mexicana el gen BRCA2 es el de mayor incidencia de cáncer hereditario, en edad de aparición más temprana y mayor grado nuclear al momento del diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Mutaciones genéticas; cáncer de mama; cáncer de ovario; genes BRCA2; receptores, estrógeno; cáncer de mama familiar; predisposición a la enfermedad.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the genetic mutations in hereditary pattern breast cancer and demonstrate whether there is a significant association between the most common in the Mexican population and the risk of suffering it.

MATERIALS AND METHODS: Cross-sectional and observational study conducted at the Hospital Angeles México in coordination with the National Institute of Genomic Medicine. Inclusion criteria: patients with breast cancer and one or more first-degree relatives affected by this disease and patients with ovarian cancer. Exclusion criteria: patients without a history of breast or ovarian cancer, or with a family member in the protocol. The RT2 Profiler plate rearrangement technique was used for Master-Mix Quantinova probe PCR kit. The SPSS version 22 program and Epi Info version 7 were used for the statistical analysis.

RESULTS: 39 patients with an average age of 53.2 ± 12.1 years were studied. Progesterone and estrogen receptors showed no difference between groups. There was a

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Ángeles México, Ciudad de México

² Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

³ Programa de Servicio Social en Investigación, División académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, México.

⁴ Programa de Servicio Social en Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Ciudad Mendoza, Veracruz, México.

Recibido: agosto 2019

Aceptado: octubre 2019

Correspondencia

Marcelino Hernández Valencia
mhernandezvalencia@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Ulloa-Miranda MA, Sánchez-Forbach ER, Sánchez-Aguirre F, Hernández-Valencia M, Hernández-Hernández DI, Rosas-Luna M, Ramírez-Gómez JI. Incidencia de mutaciones genéticas en pacientes con cáncer de mama y cáncer de ovario con patrón de origen hereditario. Ginecol Obstet Mex. 2020 febrero;88(2):92-97.
<https://doi.org/10.24245/gom.v88i2.3427>



greater trend for BRCA1. When studying the mutations with statistical significance, in which the cases of BRCA2 versus without significance and the negative cases stood out, there was no significant statistical difference, but with a tendency to higher frequency of BRCA1. When evaluating breast cancer lines and nuclear grades compared by age, the three nuclear grade groups compared by age showed differences.

CONCLUSION: The data obtained show that in the Mexican population the BRCA2 gene has a higher incidence in hereditary cancer, at an age of earlier onset and greater nuclear grade at the time of diagnosis.

KEYWORDS: Genetic mutations; Breast cancer; Ovarian cancer; Genes BRCA2; Receptors, estrogen; Breast cancer, familial; Predisposition to disease.

ANTECEDENTES

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer, asociada con un factor hereditario, como el cáncer de ovario, colon y próstata. En general, es una enfermedad del ciclo celular, por lo que para su inicio se requiere la mutación del código genético, que le confiere a la célula neoplásica la capacidad de resistirse al proceso apoptótico y a reproducirse de una forma no controlada.¹ Este proceso puede evaluarse con el grado nuclear; es decir, con el tamaño y forma del núcleo de las células tumorales y el porcentaje de éstas en proceso de multiplicarse o crecer.

La mayoría de las pacientes tiene mutaciones de novo, que explican 90% de los casos de cáncer de mama y más de 70% de los de cáncer de ovario. Existen familias que desde el nacimiento tienen mutaciones genéticas que les predisponen a padecer el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario.^{2,3} Los actuales estudios genéticos en cáncer de mama y ovario de tipo familiar solo se han efectuado en poblaciones estadounidenses y europeas, pero no en la mexicana.

Las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 son las causantes de la mayoría de casos de cán-

cer hereditario de mama y ovario en el mundo, pero no las únicas mutaciones que confieren esta predisposición. Se ignora si en la población mexicana esas mutaciones son las de mayor incidencia en cáncer de mama y ovario hereditario. Cuando una de esas células madura, o se daña durante su replicación, lo natural es que tenga la capacidad de replicarse, origine una neoplasia o muera por el proceso de apoptosis y se logre el control de la neoplasia.

En la lucha contra el cáncer es indispensable conocer cuáles son las mutaciones más comunes en la población que se atiende para así orientar las conductas de tratamiento.^{4,5} Hoy se sabe que en esta "enfermedad del ciclo celular" la estructura dañada es la secuencia del ADN, lo que cataloga al cáncer como una enfermedad genética. Cuando los oncogenes se activan, o cuando ya no los inhiben los genes supresores, se inicia la codificación de proteínas producidas por la transcripción y traducción de oncogenes (oncoproteínas). Las oncoproteínas tienen distintas funciones: identificar a los receptores de los diferentes factores de crecimiento que dan la señal necesaria para inducir a las células, antes sanas, a iniciar su proceso de replicación. Algunos de

esos receptores, producidos por los oncogenes, tienen la capacidad de estimular la replicación celular con segundos mensajeros de cinasas, sin necesidad del ligando.⁵

Uno de los puntos interesantes que se ha estudiado en la oncogénesis del cáncer de mama hereditario con mutación BCRA1, es el hecho de que se ha demostrado que esa mutación aumenta, por mucho, el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida. Hoy se cree que para que esto suceda las pacientes también deben tener una mutación en el gen supresor del cáncer: el gen p53. Todo indica que la razón de esto es porque la mutación de BCRA1 crea modificaciones estructurales que obligan a la célula a la autodestrucción, y es hasta que muta p53, que induce la apoptosis en caso de que la mutación no pueda ser reparada, lo que hace que la célula cancerígena empiece a proliferar. Esta teoría supone que el cáncer de mama es una enfermedad genética en la que están implicados más de un solo tipo de cáncer. Algunas mutaciones tienen implicaciones más claras y conocidas que otras en la oncogénesis; por ejemplo, se sabe que la mutación de p53 facilita la angiogénesis y permite a la célula evadir el mecanismo de apoptosis, dos de las capacidades que debe tener un cáncer adquirido por una sola mutación.⁶ La American Society of Clinical Oncology (ASCO) manifiesta que la detección de pacientes con una predisposición genética es indispensable para la atención oncológica. De hecho, fue la ASCO en 1996 quien emitió una declaración acerca del uso de pruebas genéticas en cáncer hereditario, con posteriores modificaciones en 2003 y 2010.⁷⁻¹⁰

El BRCA1 es un gen que puede predisponer a cáncer de mama, se localiza en el cromosoma 17 (17q12-21), contiene 24 exones, 22 de ellos codifican para una proteína de 1863 aminoácidos. La región codificante comienza en el exón 2; el

exón 11 es el de mayor tamaño (60% de todo el gen). Este gen es el responsable de 45% de familias con múltiples casos de cáncer de mama, y más de 90% de casos de cáncer de mama y ovario.^{11,12} El gen BRCA2 se localiza en el brazo largo del cromosoma 13, en la región q12.3. Las mutaciones de BRCA2 son las causantes del cáncer de mama familiar en aproximadamente 35% de los casos; se asocia con cáncer de ovario, próstata, páncreas y de mama en varones.^{13,14} BRCA2 es un gen con 26 exones que codifica una proteína de 3418 aminoácidos; tiene un exón 11 largo y el sitio de traducción se inicia en el exón 2. BRCA2 se une a BRCA1 y a RAD 51, lo que la hace participar en mecanismos básicos de reparación.¹⁵⁻¹⁸

El síndrome de cáncer de mama-ovario es una predisposición hereditaria al cáncer de mama; se caracteriza por la agregación familiar de múltiples casos de cáncer de mama o de ovario con un patrón de herencia mendeliana autosómica dominante. Alrededor de 7% de los casos de cáncer de mama y 25% de los de cáncer de ovario en la población general tienen alteraciones en algún gen de susceptibilidad al cáncer de mama de herencia mendeliana. Por lo general, estos tumores aparecen a una edad más temprana en comparación con los casos de novo, por lo que su incidencia es mayor en pacientes premenopáusicas.¹⁹ Algunas sociedades médicas, como la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y el UK Cancer Family Study Group (UKCFSG) proponen una serie de criterios diagnósticos para identificar a estas familias.

El objetivo de este estudio fue: determinar las mutaciones genéticas en el cáncer de mama de patrón hereditario y demostrar si existe una asociación significativa entre las más comunes en población mexicana de una clínica de la Ciudad de México y el riesgo de padecerlo.



MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal y observacional efectuado en el Hospital Ángeles México en coordinación con el Instituto Nacional de Medicina Genómica. Criterios de inclusión: pacientes con cáncer de mama y uno o más familiares de primer grado afectados por esta enfermedad y pacientes con cáncer de ovario. Criterios de exclusión: pacientes sin antecedentes de cáncer de mama ni ovario, o con algún familiar en el protocolo. Se empleó la técnica de rearreglos en placas RT2 Profiler para Master-Mix Quantinova probe PCR kit. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 22 y Epi Info versión 7. Todos los análisis se calcularon para una alfa de 0.05, error de 20% y poder de 95%. Los tamaños de muestra se calcularon en el programa G-Power versión 3.1.9.2. En la interpretación de las variables de estudio se utilizó la correlación de Spearman, se consideró significación estadística a la $p < 0.05$.

Criterios de inclusión: pacientes con cáncer de mama con uno o más familiares de primer grado afectado por esta enfermedad; con cáncer de ovario y uno o más familiares de primer grado con este antecedente; con cáncer de mama y ovario diagnosticados antes de los 35 años; pacientes masculinos con cáncer de mama; con antecedente de un familiar o más de sexo masculino con cáncer de mama. Criterios de exclusión: pacientes que nunca hubieran tenido cáncer de mama ni ovario; con algún familiar en el protocolo; mayores de 40 años y que fueran único caso de cáncer familiar o antecedente de cáncer de próstata, ovario y mama; tener parientes con antecedente de cáncer de mama u ovario, pero ninguno en primer grado; origen étnico de alta incidencia para mutación genética y no tener suficiente riesgo genético.

Análisis genético con secuenciación masiva de exones y regiones regulatorias de 94 genes asociados con síndromes de predisposición a

cáncer hereditario y predicción de variantes en número de copias en los genes especificados; se consideraron los siguientes rearreglos: AIP, BUB1B, ALK, CDC73, APC, CDH1, ATM, CDK4, BAP1, CDKN1C, BLM, CDKN2A, BMPR1A, CEBP A, BRCA1, CEP57, BRCA2, CHEK2, BRIP1, CYLD, DDB2, DICER1, DIS3L2, EGFR, EPCAM, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, EXT1, EXT2, EZH2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, MEN1, FANCM, MET, FH, MLH1, FLCN, MSH2, GATA2, MSH6, GPC3, MUTYH, HNF1A, NBN, HRAS, NF1, KIT, NF2, MAX, NSD1, PALB2, PHOX2B, PMS1, PMS2, PRF1, PRKAR1A, PTCH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, SLX4, RECQL4, SMAD4, RET, SMARCB1, RHBDF2, STK11, RUNX1, SUFU, SBDS, TMEM127, SDHAF2, TP53, SDHB, TSC1, SDHC, TSC2, SDHD, VHL, WRN, WT1, XP A, XP C.

RESULTADOS

Se estudiaron 39 pacientes con edad promedio de 53.2 ± 12.1 y edad promedio al diagnóstico de 45.4 ± 10.4 años. Para la clasificación por grado nuclear de cáncer de mama se integraron tres grupos: positivos para cáncer de mama grados 1, 2 y 3 (**Cuadro 1**) y mutación significativa con seis categorías según la presentación estratificada de mutación sin significación: BCRA1, BCRA2, CHEK2, MSH6 y negativo. Se confirmaron las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al considerar los antecedentes clínicos en estudio correspondientes a: edad, edad al diagnóstico, receptores de progesterona y de estrógenos y segundo primario. Por último, la variable premenopáusica como positiva y negativa se probó si había una diferencia significativa.

Se encontró diferencia de promedios entre el grado nuclear 3 *versus* el grado nuclear 1 y 2 que fue estadísticamente significativa. En las pacientes con cáncer de mama de patrón hereditario fue más común el grado nuclear 3. Los

Cuadro 1. Grupos de distribución según el grado nuclear obtenido en las muestras de pacientes con cáncer de mama

Grado nuclear	1 (%)	2 (%)	3 (%)	p
Frecuencia (n = 39)	5 (11.6)	17 (39.5)	17 (39.5)	-
Receptor de progesterona (%)	53.3 ± 50.3 (n = 3)	70.3 ± 30.7 (n= 13)	45.2 ± 41.0 (n= 11)	0.27
Receptor de estrógenos (%)	87.0 ± 11.2 (n = 3)	81.2 ± 22.2 (n= 14)	66.9 ± 41.4 (n=8)	0.46
Mutación con significación				
Sin significación (51.2%)	2	10	6	
BCRA1 (11.6%)	-	2	3	
BCRA2 (9.3%)	1	3	-	
CHEK2 (4.6%)	-	1	1	
MSH6 (2.3%)	-	-	1	
Negativo (20.9%)	2	1	6	
Edad al diagnóstico	59.8 ± 9.5	56.6 ± 11.7	48.0 ± 11.6	< 0.05

Significación obtenida con Anova de una vía.

grupos estudiados con respecto a los receptores de progesterona no demostraron diferencia de promedios estadísticamente significativa. Al estudiar los receptores de estrógenos tampoco se mostró diferencia de promedios estadísticamente significativa (**Cuadro 1**). La frecuencia del factor premenopáusico positivo y negativo no demostró una diferencia de frecuencias estadísticamente significativa. **Figura 1**

Al estudiar las mutaciones con significación estadística, en las que sobresalieron los casos de BCRA2 *versus* sin significación y los casos negativos, no hubo diferencia estadística significativa, pero con una tendencia a mayor frecuencia de BCRA1. Al evaluar las estirpes de cáncer de mama y los grados nucleares comparados por edad, los tres grupos de grado nuclear comparados por edad mostraron diferencias.

DISCUSIÓN

El grupo 1 vs grupo 3 en edad al diagnóstico mostraron diferencias estadísticamente significativas. Los análisis subsecuentes no las tuvieron en distribución. La mutación más común en la

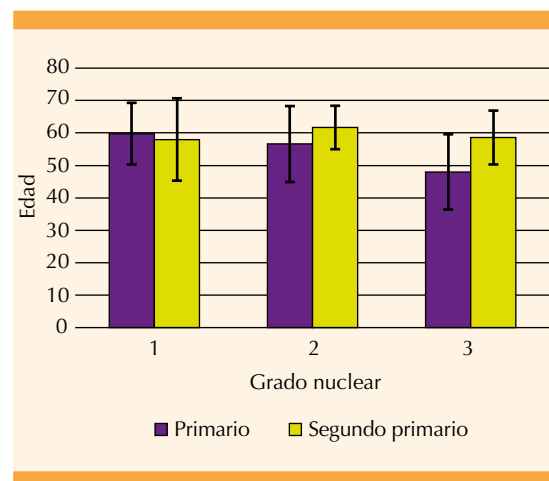


Figura 1. Edad de frecuencia en los cambios de grado nuclear. Los grados 2 y 3 son más frecuentes a menor edad.

población de estudio fue BCRA2, a diferencia de lo reportado en otros estudios.¹² Al comparar la edad de las pacientes y los receptores hormonales se aprecia que a menor edad de aparición del cáncer, menos comunes son los receptores de estrógenos y progesterona. En las pacientes con cáncer segundo primario, con mutación



BRCA2, la edad de aparición es nueve años más temprana que en las demás pacientes con cáncer. Los datos obtenidos muestran que en la población mexicana el gen BRCA2 tiene mayor incidencia en el cáncer hereditario, en edad de aparición más temprana y mayor grado nuclear al momento del diagnóstico, que corresponde a la tendencia observada en la mayoría de los estudios previos.^{13,14} Hacen falta más estudios que reproduzcan, con una muestra mayor de pacientes, la búsqueda de estos genes que permitan obtener mayor cantidad de datos para establecer la fiabilidad de estos resultados.

CONCLUSIONES

Los datos obtenidos muestran que en la población mexicana el gen BRCA2 es el de mayor incidencia en el cáncer hereditario, en edad de aparición más temprana y mayor grado nuclear al momento del diagnóstico.

REFERENCIAS

- Vidal-Millán S. Cáncer de mama hereditario: identificación y elección de pacientes para estudio molecular de los genes BRCA; *Cancerología* 2008; 3: 51-61. <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1215567331.pdf2>.
- Rowley JD, et al. The impact of new DNA diagnostic technology on the management of cancer patients Survey of diagnostic techniques. *Arch Pathol Lab Med*. 1993; 117: 1104-9. PMID: 8239930
- Malkin D, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990. 30; 250: 1233-38. doi: 10.1126/science.1978757
- Ribnikar D, et al. General Overview and Treatment Recommendations for Young Women with Breast Cancer. *Rev Inves Clin*. 2017; 69:77-93. <http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2017/nn172d.pdf5>.
- Herrera Gómez NS, et al. Manual de Oncología, Procedimientos Médico Quirúrgicos. 6ª ed. México: McGrawHill, 2017.
- Weber BL. Cancer Genomics. *Cancer Cell* 2002;1 (1): 37-47 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12086886>. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(02\)00026-0](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(02)00026-0)
- Statement of the American Society of Clinical Oncology. Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 14:1730-1736, 1996
- American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 21:2397-2406, 2003. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.0660
- Robson ME, Storm CD, Weitzel J. American Society of Clinical Oncology policy statement update: Genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 28:893-901, 2010. doi: 10.1200/JCO.2015.63.0996
- Robson ME, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 33. doi:10.1200/JCO.2015.63.3628
- Hall JM, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-89. doi:10.1126/science.2270482
- Easton DF, et al. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1- mutation carriers; *Am J Hum Genet*. 1995; 56: 265-71. 7825587
- Wooster R, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995, 378: 789-92. <https://doi.org/10.1038/378789a0>
- Gayther SA, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat Genet* 1997, 15: 103-105. <https://doi.org/10.1038/ng0197-103>
- Bork P, et al. Internal repeats in the BRCA2 protein sequence. *Nat Genet*. 1996;13: 22-23. <https://doi.org/10.1038/ng0596-22>
- Bignell G, et al. The BRC repeats are conserved in mammalian BRCA2 proteins. *Hum Mol Genet*. 1997; 6: 53-58. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.1.53>
- Phang-Lang Chen, et al. The BRC repeats in BRCA2 are critical for RAD51 binding and resistance to methyl methanesulfonate treatment. *PNAS* 1998; 95:5287-5292. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.9.5287>
- Wong AKC, et al. RAD51 interacts with the evolutionarily conserved BRC motifs in the human breast cancer susceptibility gene BRCA2; *J Biol Chem*. 1997; 272: 31941-44. doi: 10.1074/jbc.272.51.31941
- Ruiz de Garibay Ponce G. Síndromes hereditarios de cáncer de mama familiar: variantes de significado clínico incierto y consejo genético. Universidad Complutense, Facultad de Farmacia, Departamento De Bioquímica y Biología Molecular II. Madrid, España, 2014.