

RIESGO POLIGÉNICO EN CÁNCER DE MAMA, MUCH ADO ABOUT NOTHING?

SHAKESPEARE W, WISE-WILLIAMS ED. 1623

Dr. Gonzalo Tabares Mastólogo

Dr. Lisandro Benitez Gil Mastólogo

CEMA Centro de Mastología - Rosario

El cáncer de mama es el tumor con mayor incidencia en mujeres en nuestro país, por lo tanto, la presencia de factores de alto riesgo transmisibles puede asociarse a un número no desestimable de nuevos casos por año. Sin embargo, mucho del componente hereditario relacionado a cáncer de mama permanece sin identificar.

Las variantes patogénicas (VP) en genes de moderada o alta penetrancia como BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM y CHEK2, son responsable de menos del 20% del componente familiar.

Hoy sabemos que el cáncer de mama es una enfermedad compleja, y algunos factores genéticos descriptos en el corriente siglo, los polimorfismos genéticos (PMGs); podrían relacionarse a otro 20% más de riesgo familiar.¹

Se propuso una base poligénica para explicar la amplia variación observada en el riesgo familiar, en el cual los efectos de cada marcador se combinan para producir una distribución logarítmica normal de riesgo en la población general. Ante la falta de más factores de alto riesgo similares a BRCA, este es el modelo que mejor se adapta a lo que hoy conocemos, y puede explicar la distribución de carga de enfermedad por grupo de riesgo.²

De manera esquemática se podrían describir fases sucesivas en la evolución del conocimiento del componente familiar del cáncer de mama: la primera se inicia en el siglo pasado, con la identificación

y caracterización de los síndromes clínicos, como el síndrome de Cáncer de Mama Ovario Hereditario (Lynch 1971), el síndrome de Li-Fraumeni y el síndrome de Cowden, entre otros, cuyos criterios diagnósticos se han refinado a lo largo del tiempo y permanecen en uso clínico (NCCN EE. UU. – PROCAFA Argentina). Una segunda fase se relaciona a la identificación de genes de alta penetrancia, mediante estudios de ligamiento en familias con múltiples afectados en más de una generación. Específicamente para cáncer de mama hereditario, con el comienzo del presente siglo, se comenzaron a identificar otros genes como CHEK2, ATM, PALB2, hasta completar apenas un total de 13, relacionados a mayor susceptibilidad para desarrollar cáncer de mama.³

Finalmente, y gracias a progresos en la capacidad técnica para identificar variabilidad entre individuos mediante estudios denominados GWAS por su sigla en inglés (estudios de asociación amplia del genoma), ha sido posible identificar un número de variantes que involucran cambios en un solo nucleótido, denominados “polimorfismos genéticos” (PMGs). Estos estudios se basan en el análisis de miles y hasta cientos de miles de muestras de individuos sanos, comparada con una proporción similar de afectados por enfermedad (estudios de caso-control).

Existen cerca de 10 millones de PMGs en el genoma humano. Si bien tienen mínimo impacto funcional, algunas variantes se encuentran dentro o cerca de zonas regulatorias, y pueden afectar el funcionamiento de genes relacionados al control del ciclo celular.

Estos PMGs se presentaron como la promesa de la genómica al momento de explicar el origen o desarrollo de múltiples enfermedades, no solo oncológicas. Nada más lejos de la realidad actual.

Paralelamente a la descripción de estos PMGs, llegó la decepción, al comprobarse que las variantes de nucleótido simple como único factor no resultan útiles para estratificar riesgo, en tanto la variación del mismo para cada PMG oscila entre 1-1.5 de Odd Ratio (OR).

Por tanto, a diferencia del análisis de genes individuales que hoy utilizamos en forma corriente, el cambio en un solo polimorfismo no provee información clínicamente relevante. Sin embargo, se pudo comprobar que la combinación de distintos PMGs puede generar información útil. Esto dio lugar al desarrollo de los denominados score de riesgo poligénicos (SRP).

En términos simples, un SRP se calcula multiplicando el OR conocido de cada PMG, teniendo en cuenta la presencia en hetero u homocigosis. Para que estos SRP tengan utilidad clínica, deben pasar por un

proceso de evaluación que incluye la discriminación (clasificar correctamente a un caso de un control) y la calibración (concordancia entre la incidencia de enfermedad observada contra la estimada).

La utilización de scores o puntuaciones derivadas de análisis genéticos/genómicos no es ajena al conocimiento de los mastólogos y oncólogos, en tanto hoy son de uso rutinario para la selección de candidatas al uso de quimioterapia en tumores luminales.

Sin embargo, a diferencia de estos últimos, todavía carecemos de evidencia que demuestre la eficacia de los SRP en población general. Como primera consideración, los polimorfismos no son el único factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad. Por lo tanto, ningún SRP tiene ni tendrá en cuenta la multiplicidad de factores en juego. Segundo, los trabajos que evaluaron la habilidad predictiva de los SRP, muestran valores no mucho mayores a la capacidad discriminativa dada por la combinación de factores de riesgo clásicos.⁴ Tercero, como cualquier estrategia de tamizaje, deben pasar por una instancia de evaluación de su utilidad clínica.

Por todo esto, un enfoque muy utilizado en la última década ha sido la integración de factores de riesgo clásicos al SRP. Esta estrategia ha demostrado apenas una leve mejoría en el poder de discriminación. Un problema adicional es el origen de la información genética de los SRP. Está demostrado que los modelos desarrollados en población europea, pierden poder discriminatorio cuando se utilizan en individuos de otra ascendencia. Por último, a la fecha, no existen pautas prácticas sobre el uso rutinario de los SRP.^{3,5}

El traslado a la clínica de un SRP debe pasar por instancias de evaluación de eficacia que incluyen la capacidad de identificar mujeres que tengan más susceptibilidad para desarrollar cáncer de mama, asociado al uso de medidas preventivas que demuestren un impacto en la disminución de la incidencia de enfermedad o mejoría en sobrevivida a largo plazo.

Podemos hacer una breve consideración sobre el uso potencial y en investigación de los SRP. Podrían ayudar en la estratificación de riesgo a mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario, pero con test genéticos no informativos. El riesgo de cáncer de mama en portadoras de VP en genes de riesgo moderado y alto, varía según los antecedentes familiares.^{6,7} Esto sugiere que aún en presencia de un factor determinante como una mutación en genes como BRCA1-2 o PALB2, existen modificadores de la penetrancia. En este escenario, algunas combinaciones de PMGs pueden subestratificar riesgo en estas mujeres, lo que permitiría ofrecer medidas de prevención más

individualizadas. Por último, una de las falencias que tenemos en la práctica diaria, es la imposibilidad de predecir qué subtipo de cáncer puede desarrollar un individuo (excepto tal vez para BRCA1 y el cáncer triple negativo). Un SRP podría diferenciar también esta información, de manera de adaptar medidas farmacológicas preventivas a estos resultados.⁸

En la actualidad existen estudios a gran escala que están evaluando la eficacia de los SRP en asociación a factores de riesgo clásicos, para el uso en programas de tamizaje de población general de mujeres, PROCAS (Predicting the Risk of Cancer Screening), WISDOM (Women Informed to Screen Depending on Measures of Risk), MyPeBS (My Personalised Breast Screening). Uno de los objetivos comunes en estos trabajos consiste en la identificación de las mujeres que se ubican en el percentilo más alto de riesgo, de manera de focalizar medidas preventivas más agresivas en este subgrupo. Nos queda la tarea de pensar como trasladar a nuestra población la información que van a generar estos estudios de tamizaje. La premisa como clínicos, es evitar que una tecnología aparentemente inocua pueda ayudar a que personas sanas muten a individuos temerosos de enfermar.

Tal vez deberíamos poner más esfuerzo en ofrecer medidas de reducción de riesgo menos complejas pero probadas como efectivas a la hora de disminuir la carga poblacional de enfermedad, como, por ejemplo, mantener un peso adecuado, cese de hábito de fumar o mejorar el acceso a medicación preventiva o estudios tan simples como la mamografía.

REFERENCIAS

1. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science*. 2014 Mar 28;343(6178):1466-70. ◀
2. Pharoah PDP, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BAJ. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet* 2002;31:33-6. ◀
3. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (Version 3.2024). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503> ◀ ◀
4. Chatterjee N., Shi J., García-Closas M. Developing and Evaluating Polygenic Risk Prediction Models for Stratified Disease Prevention. *Nat. Rev. Genet.* 2016;17:392–406. ◀
5. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline *Ann Oncol.* 2023;34(1):33-47. ◀
6. Kuchenbaecker, K. B. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J. Am. Med. Assoc.* 2017 317, 2402–2416. ◀
7. Antoniou, A. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet.* 2003 72, 1117–1130. ◀
8. Mavaddat, N. et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am. J. Hum. Genet.* 2019 104, 21–34. ◀