



Estic Predestinat
a Tenir
Càncer
de Mama?

“Abans pensàvem que el nostre futur estava escrit en les estrelles, ara però, sabem que està als nostres gens”.

James Watson

AGRAÏMENTS

Primer de tot volem agrair a les nostres famílies el seu suport, el recolzament constant, els bons consells i els ànims que ens han donat durant tot aquest temps.

Volem donar les gràcies a la Núria Guimerà, que ens ha ajudat a encaminar el treball, ens ha donat suport tècnic i de fet, ens ha ajudat amb tot el que li hem demanat.

Agraïm especialment la predisposició i la magnífica ajuda que ens ha donat la Sra. Montserrat Domènech, presidenta del grup Àgata, que ens ha fet sentir més que còmodes al seu costat.

Volem donar les gràcies també al Dr. Ignacio Blanco, per la seva total disposició i a la Núria Malats per posar-nos en contacte amb els seus companys del Centre Nacional d'Investigació Oncològica.

Agraïm a totes les associacions i a les seves responsables: el Far, l'Olivera i Osona Contra el càncer per la seva col·laboració i a totes aquelles dones que han estat disposades a ajudar-nos i a fer memòria d'un tema que de ben segur que no ha estat gens fàcil.

També volem donar les gràcies a la Judith, perquè amb la il·lustració de la portada ha transmès d'una manera molt especial tot allò que li vàrem demanar.

Finalment també volem donar les gràcies al Xavi Gual, tutor del treball, pel temps que ens ha dedicat i pels seus savis consells.

A tots, moltíssimes gràcies de tot cor pel vostre temps, la vostra ajuda i la vostra dedicació.

ÍNDIX

| | |
|--|-----------|
| 0. INTRODUCCIÓ | 6 |
| 1. EL CÀNCER DE MAMA | 8 |
| 1.1 QUÈ ÉS EL CÀNCER? | 10 |
| 1.2 CAUSES DEL CÀNCER | 12 |
| 1.3 COM ES FORMA EL CÀNCER? | 14 |
| 1.4 ANATOMIA DE LA MAMA | 15 |
| 1.5 FASES DEL CÀNCER DE MAMA | 16 |
| 1.6 TIPUS DE CÀNCER DE MAMA | 19 |
| 1.7 FACTORS DE RISC DEL CÀNCER DE MAMA | 20 |
| 1.8 SÍMPTOMES DEL CÀNCER DE MAMA | 27 |
| 1.9 DIAGNÒSTIC DEL CÀNCER DE MAMA | 28 |
| 1.10 TRACTAMENTS DEL CÀNCER DE MAMA | 34 |
| 1.11 EL CÀNCER DE MAMA MASCULÍ | 39 |
| 2. LA GENÈTICA: L'ENCICLOPÈDIA DE LA VIDA | 41 |
| 2.1 INTRODUCCIÓ A LA GENÈTICA | 41 |
| 2.2 LA GENÈTICA HUMANA | 45 |
| 2.3 EL CÀNCER UNA MALALTIA GENÈTICA | 48 |
| 3. EL CÀNCER DE MAMA HEREDITARI | 55 |
| 3.1 SUSCEPTIBILITAT AL CÀNCER DE MAMA | 56 |
| 3.2 HISTÒRIA DEL CÀNCER DE MAMA HEREDITARI | 58 |
| 3.3 GENS LIGATS AL CÀNCER DE MAMA | 59 |
| 3.4 SÍNDROMES LIGATS AL CÀNCER DE MAMA..... | 62 |

| | |
|--|-----------|
| 3.5 PENETRÀNCIA DE LES MUTACIONS EN ELS GENS BRCA | 64 |
| 3.6 AVALUACIÓ DEL RISC A SER PORTADOR | 65 |
| 3.7 CASOS REALS D'ESTUDIS GENÈTICS | 70 |
| 3.8 PREVENCIÓ DEL CÀNCER DE MAMA HEREDITARI | 74 |
| 4. ELS ESTUDIS GENÈTICS: UN SERVEI O UN NEGOCI? | 75 |
| 4.1 EL CONSELL GENÈTIC | 76 |
| 4.2 BENEFICIS I LIMITACIONS | 78 |
| 4.3 PRINCIPIS BIOÈTICS | 79 |
| 4.4 ÈTICA I MORAL EN LA GENÈTICA | 80 |
| 5. EL CÀNCER DE MAMA SEGONS LES DONES AFECTADES ... | 83 |
| 6. CONCLUSIONS | 86 |
| 7. BIBLIOGRAFIA | 90 |
| 8. ANNEXOS | 95 |

0. INTRODUCCIÓ

El primer dia que vam trepitjar aquest institut ja vam començar a sentir veus i rumors sobre una llosa que tenia atemorits a tots els estudiants de 2n de batxillerat; el treball de recerca. Des d'aleshores, més de 2.000 dies han passat i més de 48.000 hores hem vist transcórrer lentament però finalment també hem hagut de passar aquesta prova de supervivència.

Els inicis van ser laboriosos i complicats; no negarem pas la dificultat que va suposar escollir el tema del treball. Amics, companys de classe, familiars i professors; tots intentaven orientar-nos i ens aconsellaven que ens decidíssim aviat, ja que el temps s'esgotava però nosaltres encara ho continuàvem veient tot en blanc i negre. Finalment, però, el nostre món es va tornar a il·luminar; com si d'una aparició es tractés, el tema del treball vam tenir clar: estem predestinats a patir càncer de mama?

... i perquè vam escollir aquest tema? Doncs bé, principalment van ser dos els motius que van acabar fent decantar la balança:

D'una banda, teníem ben clar que la mama no és una part qualsevol del cos. A part d'exercir les seves funcions fisiològiques, la mama és un dels símbols més importants de la feminitat. La mama representa la maternitat, la vida, la sensualitat, la bellesa... per això, quan un tumor elegeix aquest blanc, una dona no només es veu amenaçada a nivell psíquic i emotiu sinó que també veu perillar un dels elements que constitueixen la seva feminitat i entitat.

D'altra banda, el càncer de mama era una malaltia que les dues havíem vist i patit de prop. Suposo que el fet de veure'ns afectades tan de prop des de ben petites ens ha portat a créixer preguntant-nos sobre què passaria amb nosaltres en un futur. Més d'algun cop hem pensat que si tants familiars havien desenvolupat aquesta malaltia el més probable fos que nosaltres també ho féssim. Aquest és el nostre principal interès que ens ha mogut per realitzar aquest treball així com ens ha permès conèixer-nos més; tant a nosaltres mateixes, a les nostres famílies com a la resta d'afectades per aquesta malaltia.

El càncer de mama és, a més, una malaltia que afecta a tots els àmbits de la nostra societat. És per això que fins i tot l'art no s'ha pogut estar de reflexar la vida amb tots els seus matissos i conseqüències. Des de Rafael fins a Rembrandt una llarga llista de pintors han captat la realitat del càncer de mama en les seves obres. Un clar exemple d'aquesta gran repercussió del càncer de mama el podem trobar a "les tres gràcies", una de les obres més admirades de Pieter Paul Rubens. En aquesta obra el pintor va representar a la seva esposa amb dues altres models les quals simbolitzaven l'afabilitat, la simpatia i la delicadesa; tres arquetips



Fig. 0 Una de les models de "Les tres gràcies tenia càncer de mama; la depressió en el quadrant superior de la mama i la retracció del mugró ens ho indiquen clarament.

característics del sexe femení.

Tot i no ser unes grans apassionades de la pintura barroca, les tres gràcies és una obra que sempre ha captat el nostre interès. No obstant això, va ser gràcies a l'ajuda d'un llibre del Dr. Jaume Masià que ens vam adonar del petit detall –el qual fins aleshores sempre ens havia passat per alt–.

No sabem si va ésser aquell petit però significatiu detall de les tres

gràcies, el nostre entorn familiar o bé el nostre subconscient el que ens va fer tractar el nostre treball de recerca sobre el càncer de mama però a hores d'ara el que sí que sabem amb seguretat és que aquella va ser l'elecció adequada.

Hi ha gent que pensa, busca i tria el tema del treball de recerca; en el nostre cas, però, podem dir que va ser el tema qui d'alguna manera o altra ens va trobar a nosaltres.

Estem predestinats a patir càncer de mama? és un treball que intenta donar una resposta a tantes i tantes dones que, com nosaltres mateixes, viuen cada dia amb el temor de poder, algun dia, desenvolupar aquest tipus de càncer.

1. EL CÀNCER DE MAMA

El càncer de mama és un dels problemes de salut prioritaris per a la població ja que ocasiona un gran impacte en la qualitat de vida de la persona que pateix la malaltia així com dels seus familiars. Aquest tipus de càncer representa el 28,1% de tots els càncers que afecten el sexe femení, la qual cosa el converteix en el tumor maligne més freqüent en les dones i el segon en la població, superat tan sols pel càncer de pulmó (veure figures 1 i 2). Es calcula que al nostre país, cada 35 minuts, una dona és diagnosticada de càncer de mama i cada hora i mitja en mor una per aquesta causa. No és d'estranyar doncs que el càncer de mama sigui una de les malalties amb més repercussió i impacte social a la societat d'avui en dia, sobretot en el sexe femení, i a la qual es destinen més recursos; ja siguin científics, econòmics o humans.

Font: Pla director d'Oncologia 2009

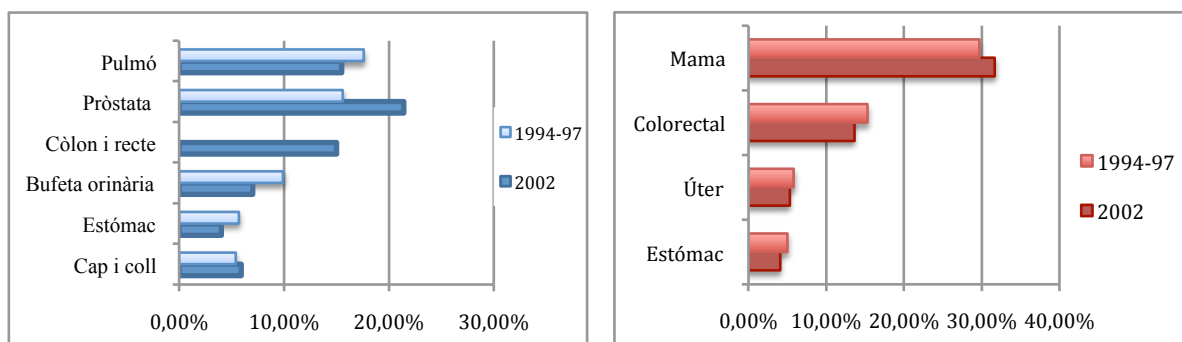


Fig. 1 Freqüència relativa (%) de les localitzacions tumorals en homes (1) i dones (2).

Font: Pla director d'Oncologia 2009

| INCIDÈNCIA | | CASOS | (%) | MORTALITAT | | |
|------------|----------------------|-------|------|-------------------------|-------|-------|
| | Mama | 3.366 | 28,1 | Mama | 1.029 | 17,86 |
| | Colorectal | 1.845 | 15,2 | Colorectal | 866 | 15,03 |
| | Cos d'úter | 730 | 6,1 | Pulmó | 369 | 6,40 |
| | Limfoma no hodgkinià | 495 | 4,1 | Pàncrees | 360 | 6,25 |
| | Estómac | 469 | 3,8 | Estómac | 335 | 5,81 |
| | Ovari | 453 | 3,7 | Ovari | 299 | 5,19 |
| | Bufeta urinària | 408 | 3,3 | Fetge | 258 | 4,48 |
| | Melanoma cutani | 360 | 2,9 | Leucèmies | 236 | 4,10 |
| | Pàncrees | 344 | 2,8 | Limfoma no hodgkinià | 210 | 3,64 |
| | Coll uterí | 328 | 2,7 | Sistema nerviós central | 174 | 3,02 |

Fig. 2 Incidència i mortalitat (%) de les 10 localitzacions tumorals més freqüents en les dones.

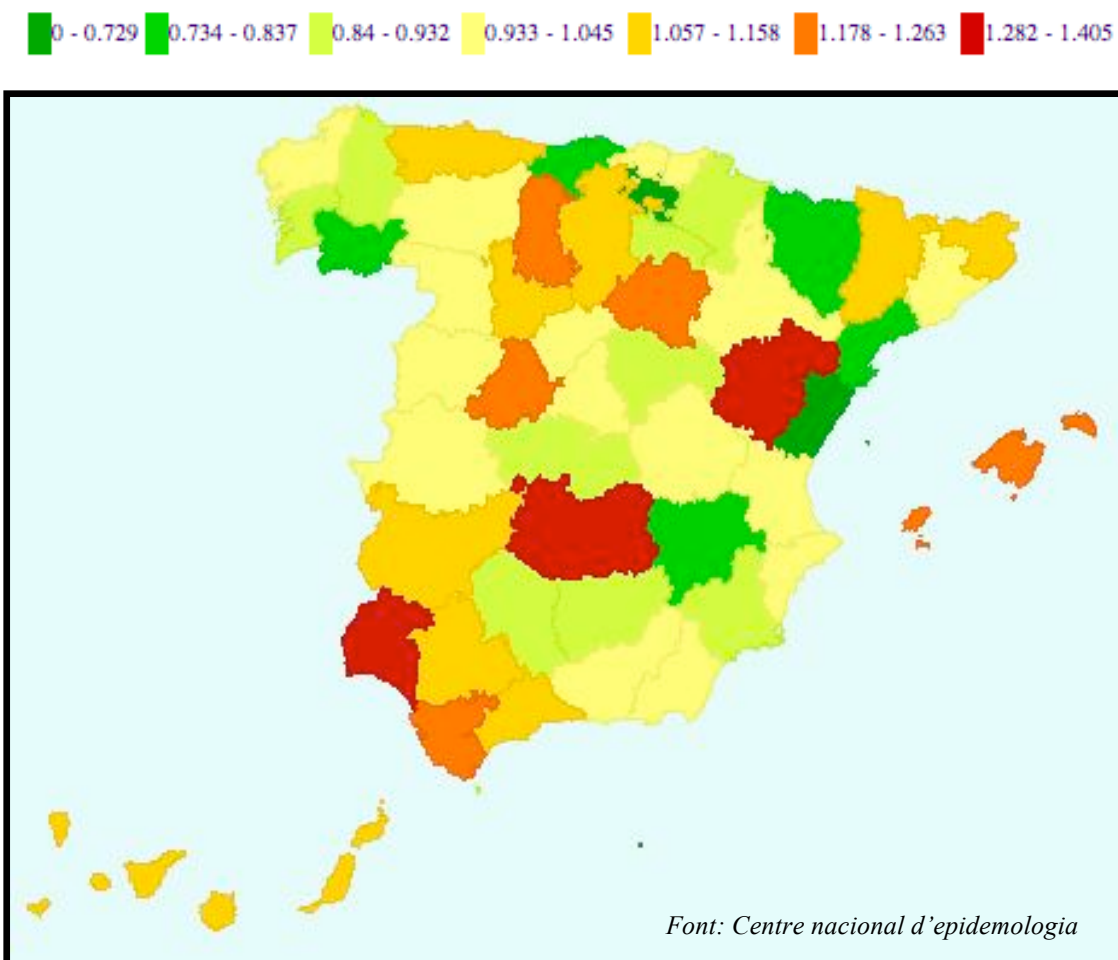


Fig. 3 Índex comparatiu de la mortalitat per càncer de mama respecte la mitjana de l'Estat espanyol. Així doncs es pot observar com la província de Barcelona es manté en aquesta mitjana mentre que les províncies de Lleida i Girona hi estan per sobre i la província de Tarragona per sota.

El càncer de mama, però, no és una malaltia recent; és més, és un dels càncers tumorals que fa més temps que es té consciència de la seva existència. A Egipte, al segle XVI aC ja se'n van descriure uns quants casos; no obstant això, no va ser fins al segle XVII dC que van començar a ser tractats gràcies a l'avanç de la ciència mèdica. Així doncs, el càncer de mama, malauradament, ha sigut durant la major part de la història una malaltia terminal.

La majoria de nosaltres tenim un familiar o conegut que ha patit aquesta malaltia; la qual cosa ens porta a preguntar-nos, com s'origina el càncer de mama? Per què unes persones desenvolupen aquesta malaltia i d'altres no? Perquè afecta principalment al sexe femení?

1.1 QUÈ ÉS EL CÀNCER?

La paraula càncer prové del llatí *Cancris* (cranc) ja que s'associa la forma de les potes del cranc amb les venes que rodegen el tumor així com també és comparable el dolor causat per les pinces d'aquest animal amb el que provoca aquesta malaltia. El càncer però, no només és una malaltia que afecta a les persones sinó que també es pot trobar en plantes i altres animals.

La paraula càncer és un terme molt ampli que abasta prop de 200 tipus de malalties diferents. Cadascuna d'elles posseeix unes característiques particulars, amb les seves causes, la seva evolució i el seu tractament específic que les fa completament diferents entre elles; podent considerar-se així malalties independents. No obstant això, tots els casos presenten unes característiques en comú.

El nostre organisme està constituït per un conjunt de cèl·lules que es divideixen periòdicament i de forma regular per tal de reemplaçar a les ja envellides o mortes, i mantenir així la integritat i el correcte funcionament dels diferents òrgans. El procés de divisió de les cèl·lules està regulat per una sèrie de mecanismes de control que indiquen a la cèl·lula quan començar a dividir-se i quan romandre estàtica. Quan aquests mecanismes de control s'alteren, la cèl·lula i les seves descendents inicien una divisió incontrolada, que amb el temps donarà lloc a un tumor o nòdul (*veure figura 4*).

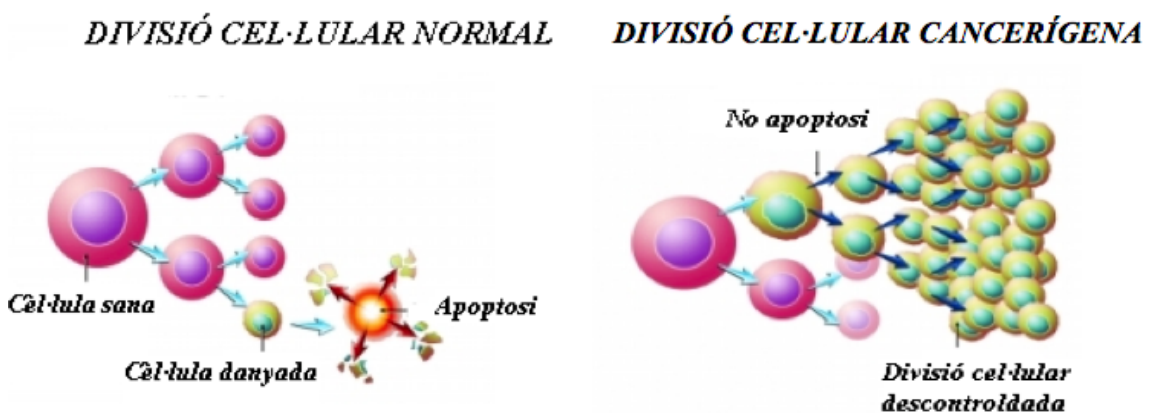


Fig. 4 Esquema de la divisió cel·lular normal i de la divisió cel·lular cancerígena.

Quan les cèl·lules que constitueixen el tumor no posseeixen la capacitat d'envair i destruir altres òrgans, es parla de tumors benignes. Quan aquestes cèl·lules, a més de créixer sense control, pateixen noves alteracions i són capaces d'infiltrar-se en el sistema sanguini o limfàtic i envair els teixits i òrgans del seu voltant (metàstasi¹), parlem d'un tumor maligne; més conegut com a càncer (*veure figura 5*). Cal dir que la malignitat d'un tumor ve determinada per l'agressivitat de les seves cèl·lules, que li confereix una major o menor capacitat d'invasió.

| | <i>TUMORS BENIGNES</i> | <i>TUMORS MALIGNES</i> <i>(càncers)</i> |
|---------------------------------------|--|---|
| <i>Diferenciació</i> | Les cèl·lules tumorals s'assemblen a les cèl·lules madures originals | Les cèl·lules tumorals no s'assemblen a les cèl·lules madures originals. |
| <i>Velocitat de creixement</i> | Lent; pot interrompre's o retrocedir | Ràpid i autònom; generalment no sol interrompre's ni retrocedir. |
| <i>Tipus de creixement</i> | S'expandeix i es desplaça. | Envaeix, destrueix i reemplaça. |
| <i>Metàstasi</i> | NO | SÍ |
| <i>Efecte en la salut</i> | Generalment no ocasiona la mort; d'aquí el qualificatiu de benigne. | Pot ocasionar la mort si no es diagnostica i es segueix un tractament; d'aquí el qualificatiu de maligne. |

Fig. 5 *Característiques dels tumors benignes i malignes*

Les cèl·lules d'un tumor maligne solen presentar les següents característiques:

- 1. Displàsia:** els mecanismes reguladors que mantenen l'equilibri de les cèl·lules són incapaces de controlar la seva divisió, produint una aglomeració de cèl·lules. Això, normalment (no sempre), dona lloc al sorgiment d'una protuberància o nòdul. En les leucèmies per exemple, les cèl·lules alterades creixen i envaeixen la medul·la òssia (teixit que s'encarrega de la formació de les cèl·lules de la sang) sense que en cap moment el pacient noti cap protuberància en el seu cos.

¹ Propagació, generalment per via sanguínia o limfàtica, d'un tumor a un òrgan diferent d'aquell on es va iniciar.

2. **Neoplàsia:** les cèl·lules presenten variacions en la seva forma, grandària i funció. Aquestes cèl·lules deixen de complir la seva funció i adquireixen noves propietats que configuren el nou caràcter maligne.
3. **Capacitat d'invasió:** les cèl·lules canceroses poden estendre's per tot l'organisme, utilitzant diferents vies. Les més comunes són:
- Propagació local: les cèl·lules tumorals s'infiltra en els teixits veïns.
 - Propagació a distància: algun grup de cèl·lules malignes es desprèn del tumor original per a traslladar-se a altres llocs de l'organisme. Fonamentalment, es propaguen pels vasos sanguinis i limfàtics, per a després desenvolupar tumors malignes secundaris.

Seguint la definició que hem fet anteriorment de càncer, podem dir doncs que:

El càncer de mama consisteix en un creixement anormal i desordenat de les cèl·lules que constitueixen el teixit cel·lular de la mama.

1.2 CAUSES DEL CÀNCER

Hem vist ja que el càncer s'origina degut a una cèl·lula alterada que prolifera descontroladament. Ara bé, quin és la causa intrínseca de l'alteració d'aquesta cèl·lula? Per què aquesta cèl·lula abandona el seu estat normal i comença a dividir-se descontroladament?

Segons la seva procedència existeixen dos tipus de causes generals que provoquen l'alteració del material genètic d'una cèl·lula i que la fa convertir en cancerígena: les causes externes i les causes genètiques:

1.2.1 CAUSES EXTERNES: es considera que entre el 75% i el 80% dels càncers són deguts a causes externes que actuen sobre el nostre organisme causant alteracions a



Fig. 6 Fumar augmenta el risc a patir càncer.

la cèl·lula. Els agents externs són modificables, depenen en un cert grau de les nostres accions. D'aquesta manera, si evitem el consum de tabac o l'alcohol i fem exercici d'una manera regular podem reduir el risc a patir càncer.

Segons la font dels factors en podem distingir varis tipus:

- 1. Agents químics:** hi ha un gran nombre de compostos químics, aproximadament uns 2000 en els que s'ha detectat una possible activitat cancerígena. L'actuació d'aquests agents químics depèn del temps durant el qual hi estem en contacte i de la dosi que rebem. Els més comuns són l'amiant, el benzè, el mercuri, el níquel, el plom, etc.
- 2. Agents físics:** principalment estan constituïts per radiacions, ja siguin ionitzants (raigs X) o no ionitzants (raigs ultraviolats del sol). Un altre agent físic són les radiacions que produeixen els accidents nuclears.
- 3. Agents biològics:** actualment es coneix que el 18% de càncers són provocats per infeccions persistents causades per virus, bacteris o paràsits com per exemple el càncer d'úter (virus del papil·loma humà) o el càncer de fetge (virus de la hepatitis B).

1.2.2 CAUSES GENÈTIQUES: el càncer es forma degut a mutacions de cèl·lules somàtiques² produïdes per errors intrínsecs en el DNA. Aquests errors poden ser causa de l'herència genètica; és a dir, les alteracions en el material genètic ens poden venir ja donades de naixement. Les cèl·lules que s'han vist afectades per aquestes mutacions diem que són malignes i pot ser o perquè el gen que regula la divisió normal d'una cèl·lula – els protooncògens- s'ha alterat i s'ha convertit en un oncògen que afavoreix la



Fig. 7 Les mutacions en el material genètic poden provocar càncer.

² Les cèl·lules somàtiques són aquelles que conformen el conjunt de teixits i òrgans d'un ésser viu; és a dir, són totes les cèl·lules d'un organisme exceptuant les cèl·lules sexuals.

divisió descontrolada de la cèl·lula o bé a causa de la pèrdua d'un gen –anomenat supressor- que actua com a regulador del creixement. En tots els casos, però, es necessiten varies mutacions dels gens al llarg dels anys perquè es produeixin cèl·lules malignes.

Així doncs, els gens heretats dels nostres progenitors tenen un paper essencial a l'hora de desenvolupar un càncer. Això no vol dir que estiguem “genèticament predisposats” a desenvolupar un determinat tipus de càncer, tret d'una sèrie d'excepcions; els anomenats càncers familiars que es caracteritzen perquè en una mateixa família apareixen diversos casos del mateix càncer. Es calcula que els càncers familiars –com el tumor de Wilms, el càncer de retina, el de colon familiar, el de mama familiar, el melanoma familiar o el medular de tiroides familiar- representen aproximadament el 5% de tots els càncers. Aquest és un dels punts claus del treball per això serà tractat a fons en pàgines posteriors.

1.3 COM ES FORMA EL CÀNCER?

Des de que una cèl·lula pateix una alteració en el material genètic fins que un càncer s'escampa per tot el cos produint metàstasi existeix tot un procés, anomenat carcinogènesi. La carcinogènesi no té una durada establerta; hi ha casos en què un tumor té una velocitat d'invasió lenta i poden passar anys abans no es detecti cap símptoma mentre que en d'altres aquest és fulminant, escampant-se per tot el cos en molt poc temps.

Convé aclarir que tots els organismes presenten cèl·lules cancerígenes però que aquestes no apareixen en anàlisis estàndards fins que no s'han multiplicat per billons. Com que normalment el sistema immunològic d'una persona és suficientment fort, les cèl·lules cancerígenes són destruïdes per aquest i per això no es produeix cap tumor.

Tornant doncs al procés de formació d'un càncer; la carcinogènesi, aquesta es pot dividir en varis processos, que són:

1. **Fase d'inducció:** comença quan els agents carcinògens alteren el material genètic de la cèl·lula. Això fa que les cèl·lules comencin a dividir-se més ràpid i descontroladament. És una etapa llarga de la malaltia –pot arribar a durar fins a 20 anys- i no és diagnosticable ni presenta símptomes.
2. **Fase “in situ”:** es caracteritza per l'existència d'una lesió en el teixit afectat, en aquest cas el teixit mamari, però que encara no s'ha extès.
3. **Fase d'invasió local:** la lesió s'expandeix fora de l'òrgan d'origen i envaeix teixits o òrgans adjacents. Aquesta fase pot durar entre 1 i 5 anys i segons el tipus de càncer poden aparèixer els primers símptomes.
4. **Metàstasi:** les cèl·lules del tumor poden traslladar-se a través del corrent sanguini o del sistema limfàtic a altres parts del cos on continuen creixent. No obstant això, quan el càncer es propaga, se'l segueix anomenant pel nom de la part del cos on s'ha originat, ja que les cèl·lules envaïdes mantenen l'aspecte inicial. Per exemple, si el càncer de mama es propaga als pulmons, se li segueix dient càncer de mama.

1.4 ANATOMIA DE LA MAMA

Per a poder entendre com afecta i com es desenvolupa el càncer de mama, primer de tot ens cal conèixer l'anatomia d'aquest òrgan.

La mama, en els humans, és un òrgan parell i es troba situada a la part anterior del tòrax (1) (veure figura 8). En les dones, està constituïda pel teixit glandular i el teixit adipós.

El teixit glandular, que s'encarrega de la producció de llet durant l'embaràs, consta aproximadament d'uns 15-20 lòbuls (3) i de conductes (o ductes) (6), els quals arriben fins a l'arèola (5) i el mugró (4). D'altra banda, el teixit adipós (7) és l'encarregat de sostenir el teixit

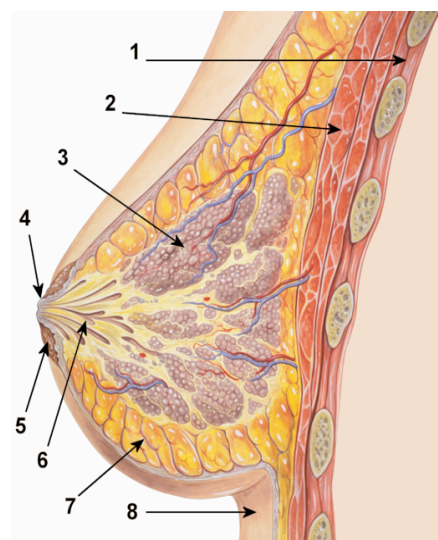


Fig. 8 Esquema de l'anatomia d'una mama.

glandular i també és qui determina la grandària de la mama, ja que les estructures productores de llet són més o menys les mateixes en totes les dones.

La mama descansa sobre el múscul pectoral (2); situat entre les costelles i la mama. A més, està recoberta per la pell (8) que la protegeix de possibles infeccions.

Tota la mama està irrigada per vasos sanguinis i vasos o conductes limfàtics. Mentre que els vasos sanguinis aporten sang a les cèl·lules, els vasos limfàtics formen part del sistema de defenses del cos i es connecten amb els ganglis, que són els que atrapen els bacteris, les cèl·lules canceroses i altres substàncies perjudicials que li arriben a través de la limfa, un líquid de color clar que circula pels vasos limfàtics. Els ganglis limfàtics més propers a la mama són a l'aixel·la, a l'artèria mamària i a la zona supraclavicular (per sobre de la clavícula, a la base del coll).

La proximitat entre els lòbuls i els conductes làctics i els limfàtics és determinant en l'extensió del tumor. Per això, si dividim la mama en quatre zones, quasi un 50% dels casos de càncer maligne de mama s'originen en el quadrant superior, ja que és a prop de l'aixel·la per on circulen la major part dels de vasos limfàtics (veure figura 9).

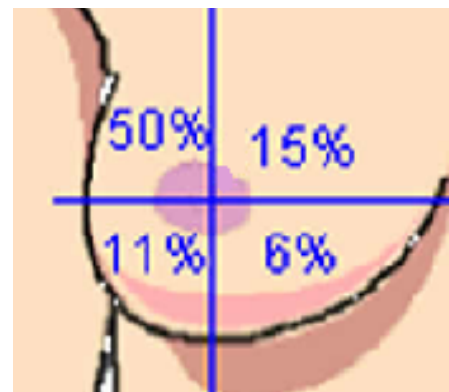


Fig. 9 Localització (en %) dels càncers de mama.

1.5 FASES DEL CÀNCER DE MAMA

Un cop vists els diferents processos que condueixen a la formació d'un càncer, podem dividir el càncer de mama en cinc estats o fases que ajuden a establir quin és el tractament més adequat en cada cas. Aquestes fases són:

- Fase 0: el tumor encara no s'ha escampat per la mama; per això s'anomena tumor no invasiu. L'índex de supervivència és quasi del 100%.

- Fase I: el tumor no arriba als 2 cm i encara no s'ha estès. L'índex de supervivència relativa a cinc anys en aquesta fase arriba fins a un 98%.

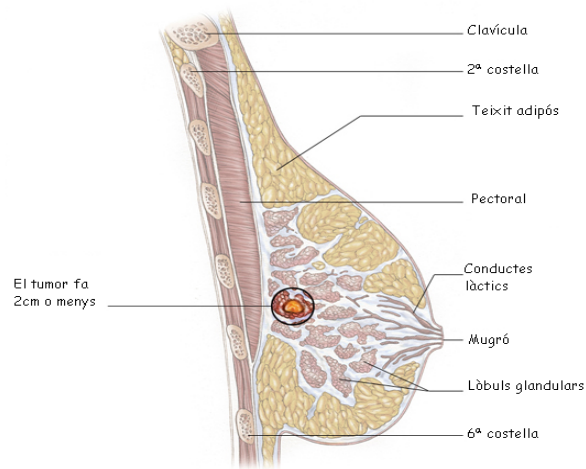


Fig. 10 Localització d'un tumor en la fase I.

- Fase II: indica que el tumor mesura entre 2 i 5 cm, o més de 5 cm però amb els ganglis limfàtics no afectats. L'índex de supervivència en aquest estat ronda el 85%.

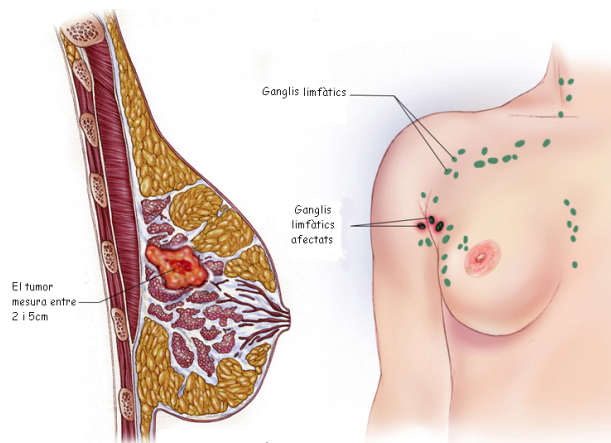


Fig. 11 Localització d'un tumor en la fase II.

- Fase III: aquesta fase es divideix en dos subgrups:
 - Fase III A: o bé el tumor mesura menys de 5 cm però s'ha escampat pels ganglis limfàtics axil·lars i aquests estan units entre ells o bé el tumor mesura més de 5 cm i s'ha estès pels ganglis limfàtics. L'índex de supervivència relativa a 5 anys és del 56%.

- Fase III B: pot ser que el càncer s'hagi estès pels teixits propers a la mama com ara la pell o la paret toràctica o que el càncer s'hagi escampat als ganglis limfàtics de dins de la paret toràctica. L'índex de supervivència relativa a 5 anys és del 46%.

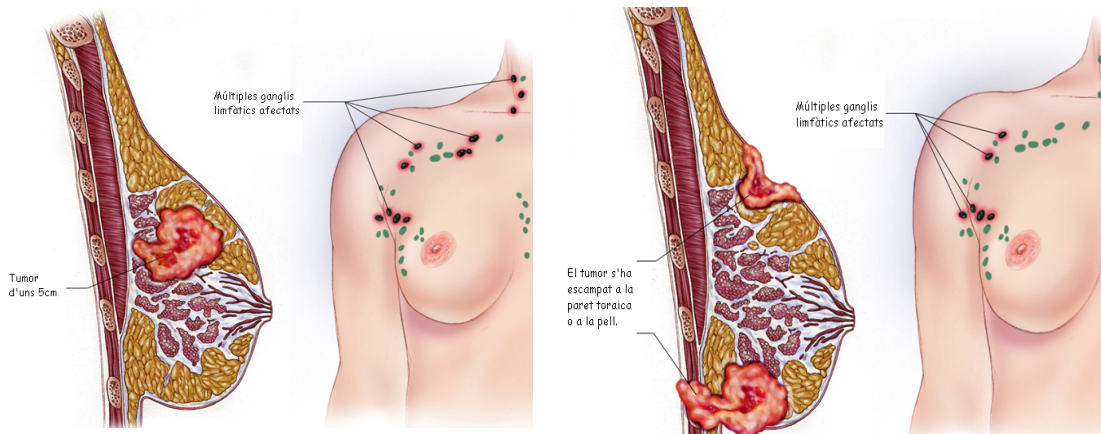


Fig. 12 Localització d'un tumor en la fase IIIA i IIIB respectivament.

- Fase IV: es dona quan el càncer s'ha estès a altres estructures del cos. Els òrgans sovint més afectats són els ossos, els pulmons, el fetge o el cervell. A part, el càncer també pot afectar la pell. L'índex de supervivència relativa a 5 anys és tan sols del 16%.

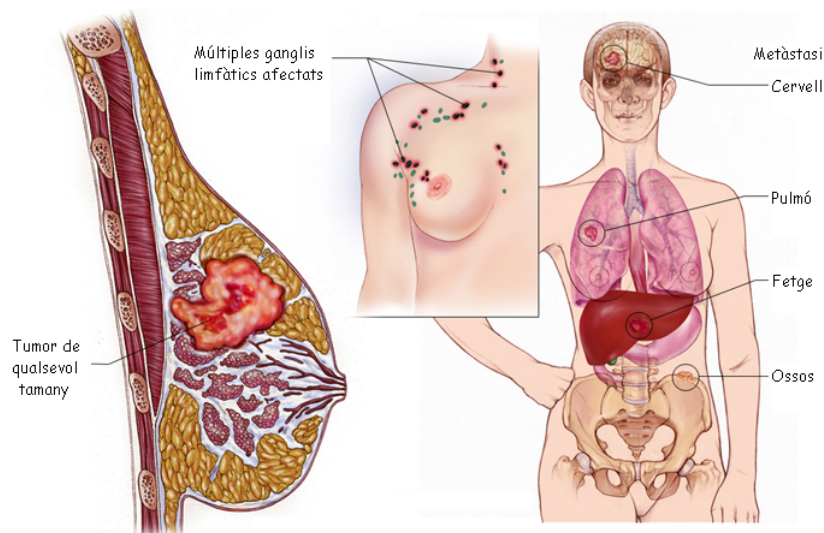


Fig. 13 Localització d'un tumor en la fase IV, on s'ha produït metàstasi.

1.6 TIPUS DE CÀNCER DE MAMA

La majoria dels tumors que es produïxen a la mama són benignes (no cancerosos) i són deguts a formacions fibroquístiques. El quists són bosses plenes de líquid mentre que la fibrosi és un desenvolupament anormal del teixit conjuntiu³. Els tumors benignes no tenen perquè afavorir una posterior aparició d'un tumor maligne i solen estar relacionats en la seva majoria amb factors genètics.

D'altra banda, els tumors malignes es poden dividir en funció del lloc on es produeixi el creixement anormal de les cèl·lules i segons el seu estadi. En medicina, el càncer de mama es coneix amb el nom de carcinoma de mama. La paraula carcinoma no es refereix sinó als tumors malignes derivats de cèl·lules epitelials.

- El carcinoma ductal in situ: s'origina a les cèl·lules de les parets dels conductes mamaris. És un càncer molt localitzat, que no s'ha estès a altres zones ni ha produït metàstasis. Per aquest motiu pot extirpar-se fàcilment i la seva taxa de curació ronda el 100%. Aquest tipus de tumor es pot detectar a través d'una mamografia.
- El carcinoma ductal infiltrant (o invasiu): s'inicia en el conducte mamari però aconsegueix travessar-lo i passa al teixit adipós de la mama; després, pot estendre's a altres parts del cos. És el tipus més freqüent ja que es dona en el 80% dels casos.
- El carcinoma lobular in situ: s'origina en les glàndules mamaries (o lòbuls) i, encara que no és veritablement un càncer, augmenta el risc a desenvolupar-lo més tard.

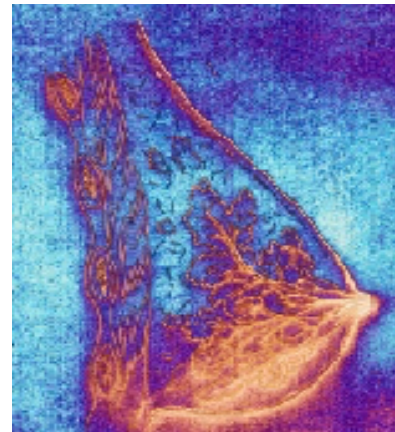


Fig. 14 Representació d'un càncer de mama ductal.

³ El teixit conjuntiu és un conjunt heterogeni de teixits orgànics (teixit adipós, teixit sanguini, teixit òssi) que tenen com a objectius servir de suport i envoltar la resta de teixits de l'organisme, intercanviar nutrients, defensar l'organisme contra possibles infeccions i també regular la calor corporal.

- El carcinoma lobular infiltrant (o invasiu): comença a les glàndules mamaríes però es pot estendre i destruir altres teixits del cos. Entre el 10% i el 15% dels tumors de mama són d'aquest tipus.
- El carcinoma inflamatori: és poc comú; tan sols representa un 1% del total dels tumors cancerosos de la mama. És agressiu i de ràpid creixement. Fa enrogir la pell de la mama, augmentar la seva temperatura i poden aparèixer arrugues i protuberàncies.
- La malaltia de Paget del mugró: és un altre tipus molt rar de càncer de mama que significa menys d'un 1% del total dels casos. El tumor s'origina als conductes que rodegen el mugró i creix fins a la superfície d'aquest. Els símptomes d'aquesta malaltia inclouen picor i l'aparició d'una afecció semblant a un èczema al mugró (veure figura 15).



Fig. 15 Mugró afectat de la malaltia de Paget.

1.7 FACTORS DE RISC DEL CÀNCER DE MAMA

Un factor de risc és qualsevol cosa que incrementa la possibilitat de patir una malaltia, com el càncer.

Cada tipus de càncer té uns factors de risc coneguts i diferenciats d'altres tumors o malalties. Tenir un factor de risc –o varis- no significa que una persona hagi de patir una malaltia sinó que aquesta persona té una major predisposició, un risc més elevat a manifestar aquesta malaltia al llarg de la seva vida.

En el cas del càncer de mama, moltes afectades no tenien factors de risc aparents o coneguts. S'han identificat una sèrie de factors que poden augmentar el risc de desenvolupar un càncer de mama al llarg de la vida. Alguns factors són més importants que d'altres i poden variar amb el temps. Cal destacar que en el 50% dels casos no s'havia observat cap factor de risc en el/la pacient.

- **Sexe:** ser dona és el factor de risc més important. Les dones tenen una glàndula mamària més desenvolupada que els homes; les cèl·lules de la qual estan sotmeses a l'estímul constant dels factors de creixement hormonal, els estrògens i la progesterona. Els homes poden tenir càncer de mama però la incidència és molt baixa: 100 vegades menor que en la dona.
- **Edat:** el risc de patir càncer de mama augmenta amb l'edat. Aproximadament el 77% dels càncers de mama es diagnostiquen en pacients majors de 50 anys mentre que només un 17% dels afectats tenen entre 40 i 50 anys. Superats els 75 anys el risc de patir càncer de mama disminueix (veure figura 16).

Cal destacar que aquelles dones diagnosticades de càncer de mama a edats joves (30 a 40 anys) molt probablement tindran un càncer de mama hereditari.

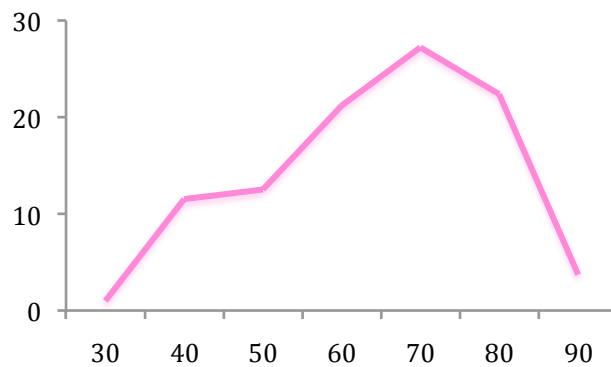


Fig. 16 Curva d'edat del càncer de mama.

- **Raça:** les dones de raça blanca són les que tenen un risc més elevat de patir càncer de mama. Per contra, les dones d'origen asiàtic i llatinoamericà són les que tenen un risc menor (veure figura 17). Fins ara, es considera que aquest fet és degut als diferents estils de vida, els quals estan condicionats per la cultura.

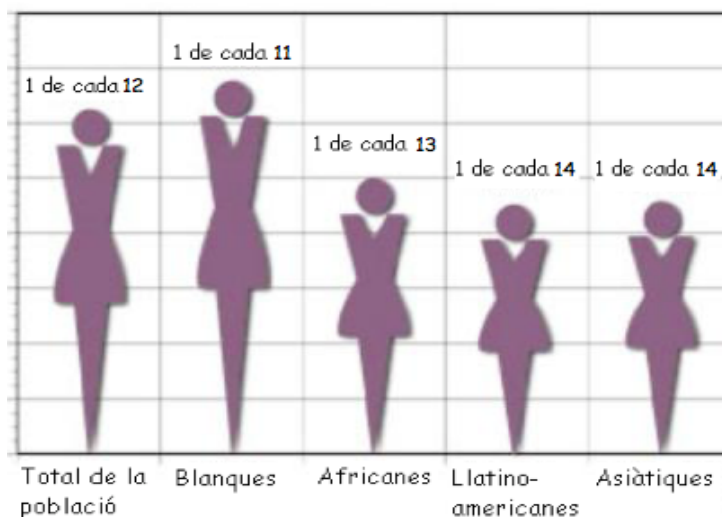


Fig. 17 Incidència del càncer de mama segons la raça.

- **Factors hormonals endògens⁴:** l'exposició perllongada a altes concentracions d'estrògens –la producció dels quals està regulada pels ovaris- incrementa el risc a patir càncer de mama. Així doncs, tenir la primera regla després dels 12 anys o tenir la menopausa abans dels 55 disminueix el risc a patir càncer de mama mentre que tenir la primera regla abans dels 12 anys o tenir la menopausa després dels 55 augmenta el risc. S'ha demostrat que la *ooforectomia bilateral* (extirpació d'ambdós ovaris) abans dels 40 anys d'edat redueix un 50% el risc de patir càncer de mama.
- **Factors hormonals exògens⁵:** s'ha demostrat que l'administració d'un tractament hormonal substitutiu per a tractar els símptomes de la menopausa augmenta un 0,3% el risc de patir càncer de mama. Per altra banda, estudis recents han demostrat que prendre anticonceptius orals disminueix aquest risc en un 12%.
- **Situació geogràfica:** alguns estudis han demostrat que una menor intensitat il·lumínica augmenta la funció hormonal i com a conseqüència també augmenta el risc a desenvolupar càncer de mama. Per això el càncer de mama té una major incidència en aquells països menys asolellats com Holanda i els països nòrdics.
- **Radiació:** grans dosis de radiació poden augmentar el risc a patir càncer de mama. I es que s'ha observat un major risc de càncer de mama en supervivents a llarg termini de bombes atòmiques i en persones tractades amb radioteràpia o sotmeses a nombroses exposicions de raigs X.
- **Descendència:** les dones que no tenen fills tenen un risc major a patir càncer de mama respecte a les que sí que en tenen. A més, com més primerenc sigui l'embaràs menor serà aquest risc de desenvolupar càncer de mama. Aquest fet s'explica gràcies a que durant la lactància es produeix un retard en el restabliment de la funció ovàrica i es disminueixen els nivells d'estrògens.

⁴ S'entén com a hormona endògena aquella hormona produïda pel propi organisme.

⁵ S'entén com a hormona exògena aquella hormona no produïda pel propi organisme.

- **Antecedents personals de càncer de mama:** una dona que ha tingut càncer de mama en una mama té un risc entre 3 i 4 vegades superior a la resta de la població a desenvolupar aquest tipus de càncer en l'altra mama.
- **Antecedents personals de càncer d'ovari:** els antecedents de càncer d'ovari poden augmentar el risc a desenvolupar càncer de mama ja que aquest tipus de càncer, com el de mama, també s'associa a l'exposició de certes hormones.
- **Antecedents familiars de càncer de mama:** Les dones que tenen un parent de primer grau (mare, germana, filla) a la qual se li ha diagnosticat càncer de mama tenen un risc 2 vegades superior de patir la malaltia (veure figura 18). L'existència de més d'un parent de primer grau amb càncer de mama augmenta aquest risc, sobretot si el càncer es va desenvolupar abans de la menopausa. Per altra banda, les dones que tenen un parent de segon grau (tia, neboda, àvia, néta) a qui se li ha diagnosticat càncer de mama també tenen un risc més elevat de desenvolupar càncer de mama. Segons una enquesta duta a terme recentment es calcula que el 30% de les dones que han desenvolupat aquest tipus de càncer tenen un familiar que ha patit aquesta mateixa malaltia.

Font: Institut Català d'Oncologia

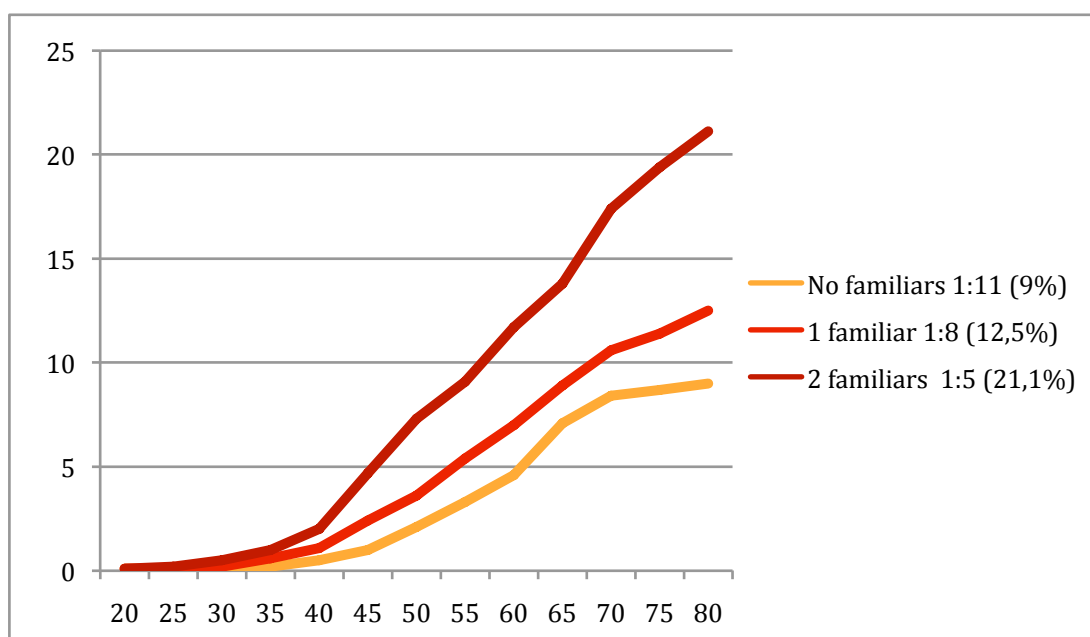


Fig. 18 Probabilitat (en %) a desenvolupar un càncer de mama segons el nombre d'antecedents familiars.

- **Predisposició genètica:** recentment s'ha demostrat que les mutacions als gens 1 o 2 del càncer de mama (BRCA1 o BRCA2) augmenten el risc a desenvolupar-lo. Avui en dia s'estima que el càncer de mama d'origen genètic constitueix només un 5-10% de tots els casos. No obstant, les dones que tenen mutacions en aquests gens tenen un 80% de possibilitats de desenvolupar càncer de mama durant la seva vida, i a una edat més jove (*veure figures 19 i 20*). A més, les mutacions en aquests mateixos gens també és un factor de risc per al càncer d'ovari. Davant aquest temor s'han desenvolupat uns estudis genètics que mitjançant un anàlisi de sang permeten detectar les mutacions a aquests gens coneguts. Ara bé, aquests estudis no es recomanen a les dones en general i es realitzen només amb un assessorament genètic previ.

Font: National Cancer Institute

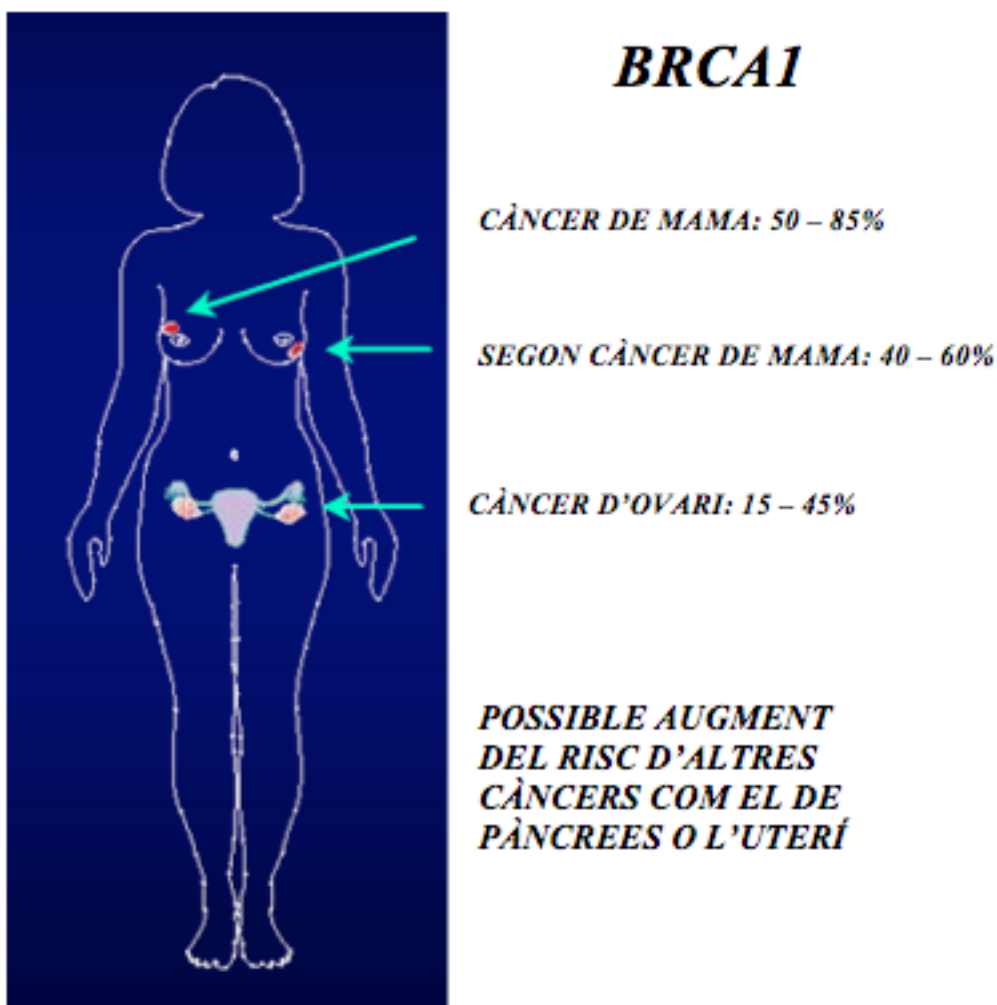


Fig. 19 Risc de càncer associat al gen BRCA1.

BRCA2

Font: National Cancer Institute

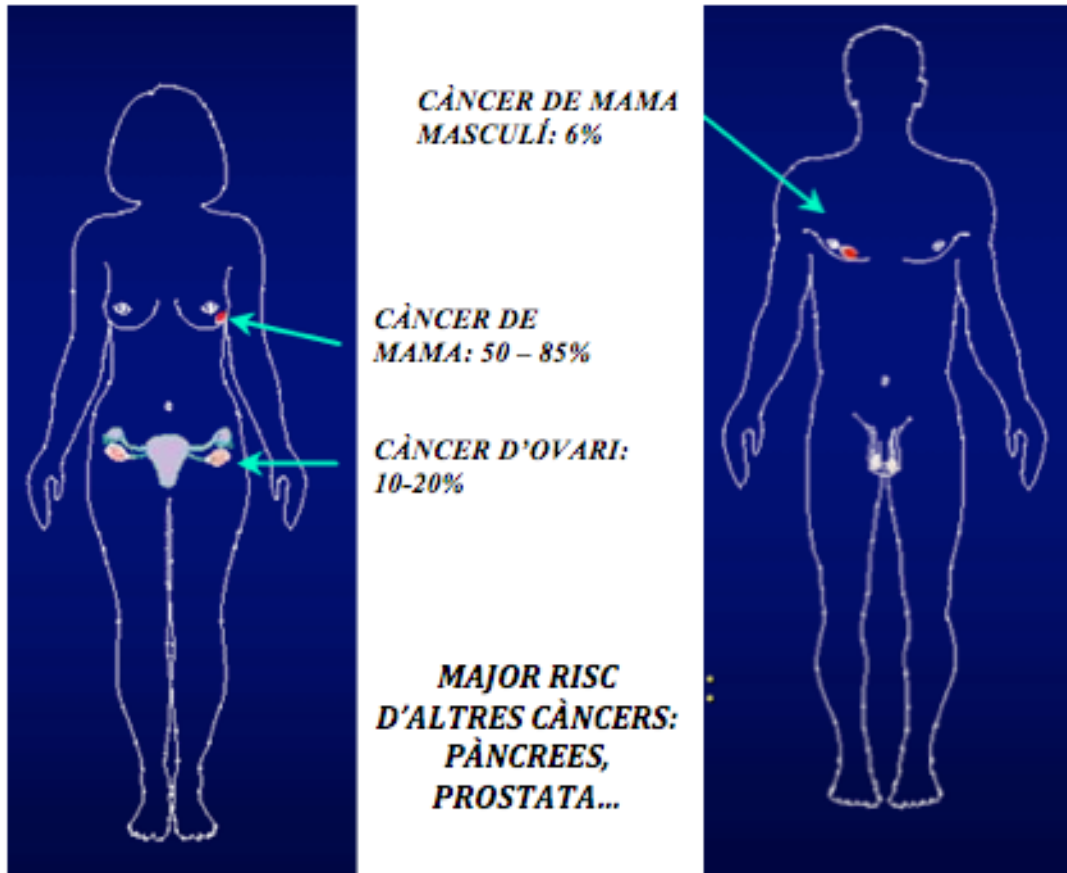


Fig. 20 Risc de càncer associat al gen BRCA2.

- **Estil de vida:** com en molts d'altres tipus de càncer, nombrosos estudis continuen mostrant que diversos factors de l'estil de vida poden contribuir al desenvolupament de càncer de mama. Entre d'altres factor convé destacar:
 - **Obesitat:** estudis recents han demostrat que l'obesitat o el pes excessiu augmenta el risc de la dona de patir càncer de mama.
 - **Falta d'exercici:** l'exercici disminueix els nivells hormonals i augmenta el sistema immunològic; per la qual cosa la falta d'exercici també contribueix a un major risc de desenvolupar la malaltia.
 - **Ingesta d'alcohol:** beure més d'una beguda alcohòlica per dia pot augmentar el risc de càncer de mama.

INCREMENT DEL RISC DE CÀNCER DE MAMA I OVARI

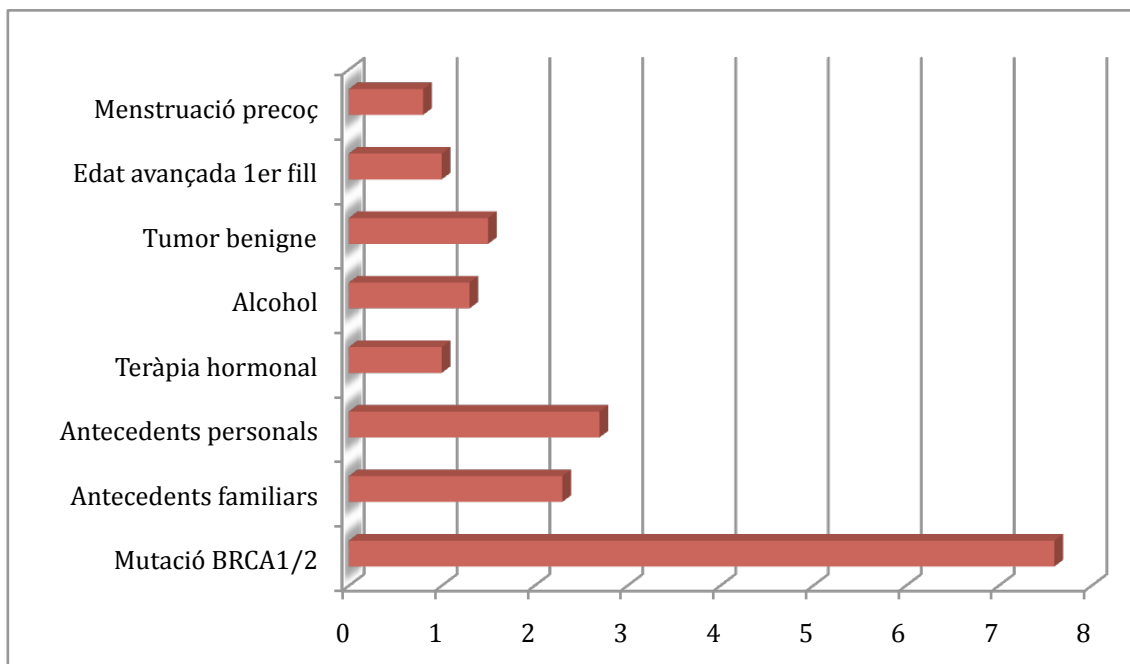


Fig. 21 Factors que incrementen el risc de càncer de mama i ovari (1:1)

INCREMENT DEL RISC DE CÀNCER DE MAMA MUTACIONS BRCA

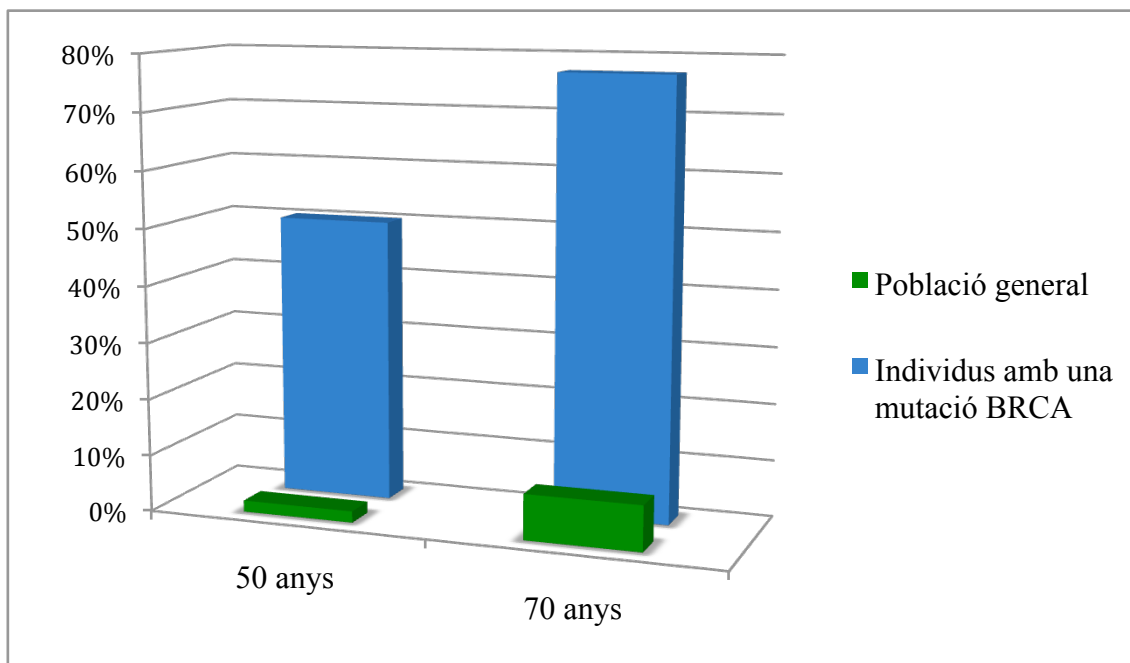


Fig. 22 Increment del risc de càncer de mama en els individus amb mutacions en els gens BRCA1 i BRCA2.

1.8 SÍMPTOMES DEL CÀNCER DE MAMA

Les dones amb càncer de mama poden experimentar els següents símptomes o, tal i com passa en la majoria de casos, no presentar-ne cap. D'altra banda, hi ha casos en què l'aparició d'algun d'aquests símptomes es deu a una alteració diferent del càncer de mama. Per això es recomana que davant l'aparició d'algun d'aquests símptomes es visiti ràpidament el metge.

- Aparició de nòduls nous a la mama o a l'aixel·la (moltes dones habitualment tenen mames plenes de nòduls)
- Canvi de mida, engruiximent o irregularitats en el contorn d'alguna de les mames.
- Sensibilitat, secreció o canvis físics en el mugró (com un mugró invertit o una llaga persistent).
- Irritació o canvis en la pell, com rugositats, escamositats o nous plecs.
- Mames enrogides, inflamades i tèbies al tacte, amb una erupció cutània que s'assembla a la pell d'una taronja.
- Menys mobilitat en una de les mames quan s'aixequen els braços alhora.
- Dolor en la mama (generalment no és un símptoma de càncer de mama, però es recomana comunicar-ho al metge).



Fig. 23 Principals símptomes de l'aparició del càncer de mama.

1.9 DIAGNÒSTIC DEL CÀNCER DE MAMA

En general, el diagnòstic de càncer de mama comença quan la dona o el metge descobreix un nòdul o bony anormal o bé quan en un anàlisi de sang es detecten alguns nivells bioquímics anormals.

Per a diagnosticar el càncer de mama i determinar si ha envaït altres òrgans els metges utilitzen una gran varietat de proves. Algunes d'aquestes a més també poden establir quin és el tractament més efectiu.

En la majoria dels tipus de càncer, una biòpsia (extirpació d'una petita quantitat de teixit per a examinar-lo sota un microscopi) és l'única manera d'obtenir un diagnòstic definitiu. Ara bé, no sempre es pot realitzar la biòpsia, per això existeixen altres proves que ajuden a establir un diagnòstic. L'elecció d'un mètode o un altre variarà en funció de l'edat i l'estat mèdic del pacient, el tipus de càncer del qual es sospita, la gravetat dels símptomes i els resultats de proves anteriors.

Segons el caràcter i la metodologia d'aquestes proves es poden classificar en:

Anàlisis de sang

El diagnòstic d'un càncer de mama pot començar després d'obtenir en un anàlisi químic de la sang uns nivells d'electròlits (sals minerals), d'enzims i de biomarcadors més elevats del compte. Aquest increment en els nivells és característic en cas de desenvolupar un càncer però no sempre hi està relacionat. Per això es procedeix a la realització d'una mamografia per a verificar, o no, l'aparició d'un càncer de mama.

Proves per imatges

- a) **Mamografia:** La mamografia és una exploració que utilitza els RAJOS X de baixa potència per a localitzar zones anormals en la mama (*veure figures 25 i 26*). Aquesta tècnica consisteix a col·locar la mama entre dues plaques i pressionar-la durant uns segons mentre es realitzen les radiografies (*veure figura 24*). Convé aclarir que les radiacions d'aquesta prova són inoques ja que són de baixa potència.

La mamografia és una de les millors tècniques per a detectar el càncer de mama en les seves primeres fases i realitzada cada 1 o 2 anys, redueix les morts per aquesta malaltia entre un 25% i un 30% en les dones de 50 anys o més que no presenten símptomes. Ara bé, en els casos positius, per a establir un diagnòstic definitiu, cal realitzar posteriorment una biòpsia.

Les dones que presenten algun o varis dels factors de risc mencionats anteriorment han de realitzar-se una mamografia i un examen clínic anual a partir dels 40 anys. De la mateixa manera també s'aconsella a les dones sense factors de risc coneguts fer-se una mamografia cada dos anys

a partir dels 40 anys i anualment a partir dels 50 anys. No obstant això, aquest assumpte ha estat motiu de controvèrsia ja que alguns estudis suggereixen la necessitat de fer una mamografia anual a les dones majors de 40 anys.

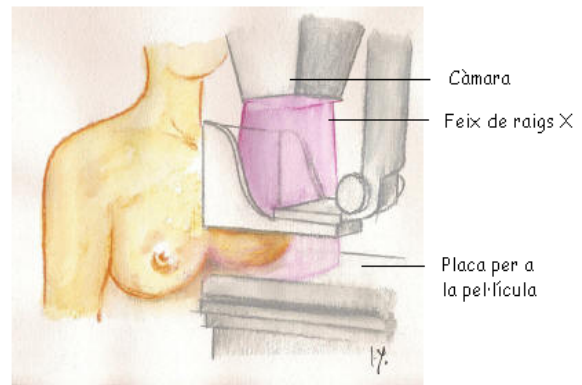


Fig. 24 Esquema d'un mamògraf.

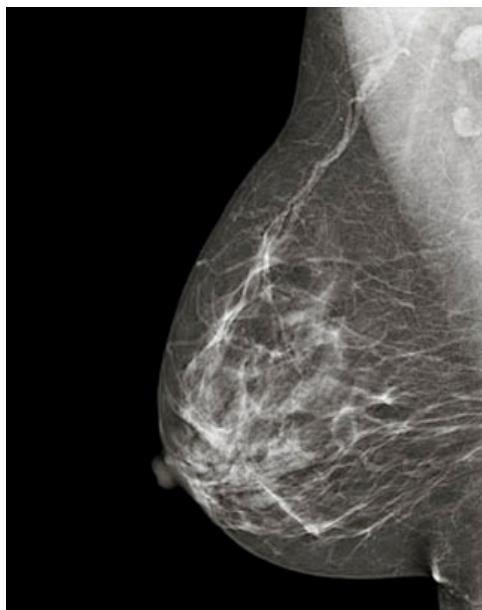


Fig. 25 Mamografia d'una mama sana.

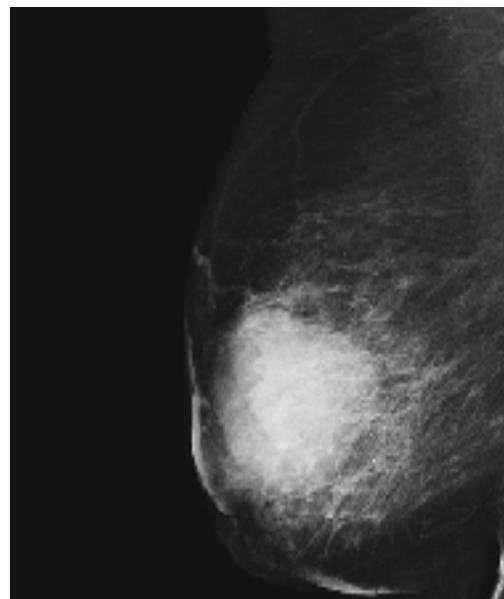


Fig. 26 Mamografia d'una mama afectada. La taca densa de color blanc correspon a un càncer de mama avançat.

b) Ecografia: aquest mètode utilitza ones de so d'alta freqüència per a produir imatges del teixit mamari. Aquesta prova té força rellevància ja que pot distingir entre una massa sòlida, que pot ser càncer, i un quist ple de líquid, que no és cancerós.



Fig. 27 Ecografia d'un teixit mamari amb càncer.

c) Ressonància magnètica nuclear (RMN): s'utilitzen camps magnètics, en lloc de raigs X, per a produir imatges detallades del cos. Aquest estudi a més serveix per, un cop diagnosticat el càncer, controlar si hi s'ha estès a l'altra mama. La RMN sol ser més eficaç que una mamografia o una ecografia per a veure una petita massa en la mama d'una dona. No obstant això, la RMN presenta una taxa més alta de resultats falsos positius (resultat que indica càncer quan no ho hi ha) i pot conduir a la realització d'un major nombre de biòpsies.

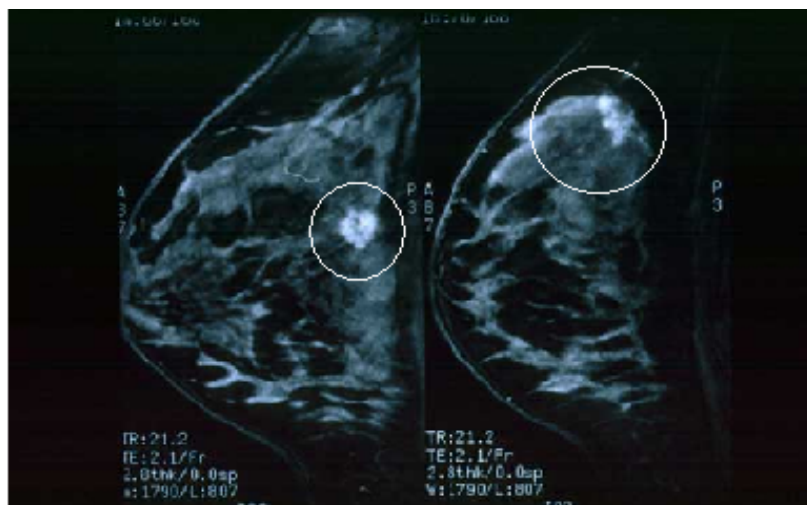


Fig. 28 L'exploració del pit mitjançant una RMN mostra dues àrees anormals, que resulten ser càncer.

d) Tomografia axial computadoritzada (TAC): aquesta tècnica utilitza els raigs X mitjançant un feix giratori; per la qual cosa es poden visualitzar diferents àrees del cos des de diferents angles. Serveix per al diagnòstic de les metàstasis i no del càncer de mama pròpiament dit. Sovint, s'injecta un mitjà de contrast (un tint especial) en una vena del pacient per a obtenir imatges més detallades (veure figura 29).

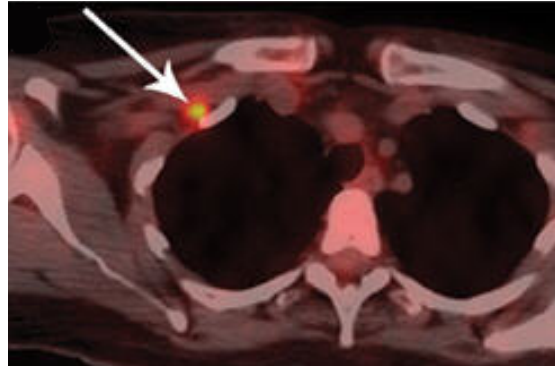


Fig. 29 Tumor inflamatori vist mitjançant un TAC.

e) Tomografia per emissió de positrons (PET): consisteix a injectar un fàrmac combinat amb glucosa que serà captat per les cèl·lules canceroses. En cas d'existir un càncer, les cèl·lules d'aquest consumiran més glucosa i amb l'ajuda del fàrmac es podrà localitzar el tumor (veure figures 30 i 31).

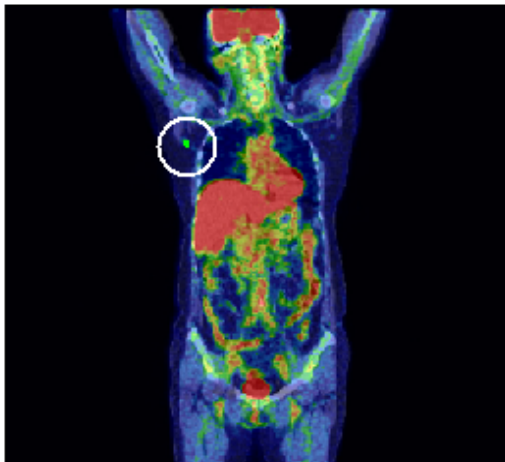


Fig. 30 La vista coronal mostra una major absorció de glucosa en un nòdul.



Fig.31 Es pot observar en 3D la posició exacta del nòdul.

De totes les tècniques anteriors, les més utilitzades són la mamografia i l'ecografia. En cas d'existir algun dubte, que no es pugui aclarir amb aquestes dues, s'utilitzen les altres. Convé destacar que cap mètode és millor que l'altre sinó que amb cadascun es veu la zona corporal d'una manera diferent.

Proves amb procediments quirúrgics

f) Biòpsia: la biòpsia consisteix en l'extracció d'una petita quantitat de teixit per a ser posteriorment analitzada per un patòleg⁶ amb l'ús del microscopi. La biòpsia té una gran importància ja que és l'únic mètode que permet donar un diagnòstic definitiu.

Anàlisi del teixit

El patòleg analitza el teixit extret en la biòpsia per a decidir quina és el millor tractament a seguir. Amb aquest anàlisi es pot conèixer:

- ***Característiques del tumor:*** l'examen microscòpic del tumor determina el seu tipus (invasiu o in situ; ductal o lobular), el seu grau i si s'ha estès als ganglis limfàtics.
- ***Receptors d'estrògens (ER) i progesterona (PR):*** La presència d'aquests receptors ajuda a determinar tant el pronòstic del pacient (possibilitat de recuperació) com si les cèl·lules tenen probabilitat de respondre a la teràpia hormonal. En general, els tumors positius per a ER o PR –entre un 75% i un 80% de tots els casos de càncer de mama- responen a la teràpia hormonal.
- ***Nivells de HER2:*** l'HER2 (receptor del factor de creixement epidèrmic humà dos) és un gen que ajuda a què les cèl·lules creixin, es divideixin i s'autoreparin. Els experts creuen que els càncers de mama que presenten uns nivells molt elevats d'HER2 -anomenats HER2 positius- són més agressius i a més, les pacients també tenen un risc més elevat a desenvolupar altres tipus de càncer.

Si el tumor d'una persona no té ER, PR ni HER2, s'anomena triple-negatiu. Aquest subtipus de càncer de mama freqüentment són més agressius, i sembla ser més comú entre dones joves i de raça negra diagnosticades amb càncer de mama.

⁶ Metge especialitzat en interpretar anàlisis de laboratori i en avaluar cèl·lules, teixits i òrgans per a diagnosticar malalties.

Anàlisi genètic del tumor

Cada vegada és més freqüent l'ús de proves que analitzen la biologia del tumor per a entendre millor el seu desenvolupament i preveure futurs casos.

- El *Oncotype Dx* és una prova de diagnòstic que mitjançant l'avaluació de 21 gens, quantifica el risc que tenen pacients que ja han patit el càncer de mama a tornar a desenvolupar un càncer en un lloc diferent al cap de 10 anys. Aquesta informació és molt rellevant ja que ajudarà a escollir el tractament més adequat per a cada pacient.
- El *Mamaprint* és un altre test similar que analitza al voltant de 70 gens que se sap que predisposen al càncer de mama per a predir el risc de qualsevol dona a desenvolupar-lo així com estableix quins pacients són susceptibles de millorar amb la quimioteràpia i a quins no els suposaria cap benefici.

Proves addicionals

Segons els antecedents mèdics de la persona afectada ja de càncer de mama i els resultats de l'examen físic, el metge pot demanar proves addicionals per a avaluar quins altres òrgans han quedat afectats. Entre d'altres cal destacar:

- ***Radiografia de tòrax:*** permet determinar si el càncer de mama s'ha estès al pulmó.
- ***Centellograma ossi:*** utilitza un marcador radioactiu que s'injecta a la vena del pacient per tal de buscar metàstasi en els ossos. El marcador s'acumula en zones de l'os i gràcies a una càmera especial es pot diferenciar les zones òssies sanes –que apareixen d'un color clar– de les àrees cancerígenes –que apareixen d'un color fosc–

(veure figura 32).

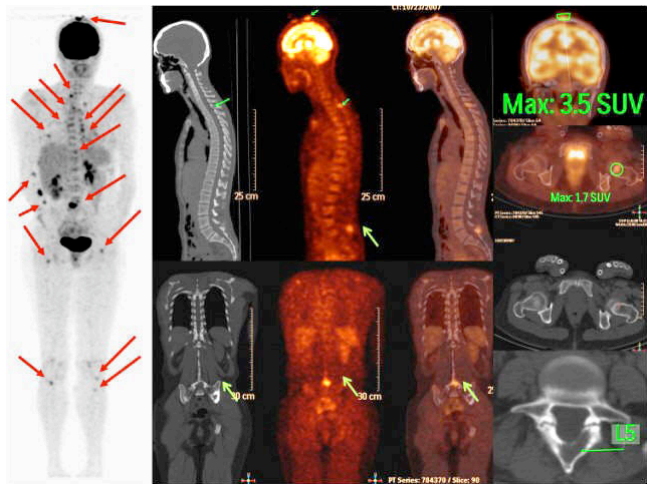


Fig. 32 El centellograma ossi permet detectar si el càncer s'ha estès als ossos.

1.10 TRACTAMENTS DEL CÀNCER DE MAMA

No tots els càncers de mama són iguals, per això no tots els pacients reben el mateix tractament. La biologia i el comportament del càncer de mama afecten el tractament; alguns tumors són petits però creixen ràpidament, mentre que uns altres són grans i creixen amb major lentitud.

A l'hora de planificar el tractament per al càncer de mama, el metge té en compte molts factors, com ara:

- Estadi, ubicació i grau del tumor.
- Edat i estat de salut del pacient.
- Presència o no de la menopausa en la pacient.
- Nivells de progesterona i estrògens.
- Presència de mutacions conegudes en els gens implicats en el càncer de mama.

Tot i aquests múltiples factors, en la majoria de casos se segueix un tractament multidisciplinari, és a dir, que combina més d'un tractament.

En el cas del càncer de mama d'estadi primerenc, els metges, en els casos en què és possible, recomanen la cirurgia per a extirpar el tumor combinada amb una teràpia adjunta posterior. Aquesta teràpia adjunta consisteix en l'aplicació de radioteràpia, quimioteràpia o teràpia hormonal per a eliminar les cèl·lules canceroses que puguin romandre i reduir (no eliminar) el risc de reincidència. Convé destacar que no tots els casos de càncer de mama necessiten una teràpia adjunta; n'hi ha que amb l'extirpació del tumor ja és suficient.

Pel que fa al tractament a seguir en el cas del càncer recurrent⁷ o el càncer metastàtic⁸, aquest depèn de com es va tractar el càncer en un començament i de les característiques del càncer anteriorment esmentades.

⁷ S'entén com a càncer recurrent a aquell que després d'haver estat tractat i eliminat reapareix.

⁸ S'entén com a càncer metastàtic a aquell que s'ha estès per tot el cos.

A continuació es descriuen més exhaustivament les diverses opcions de tractament específiques per al càncer de mama:

- **Cirurgia:** es realitza per a extirpar el tumor i avaluar l'estat dels ganglis limfàtics axil·lars. Hi ha diferents classes de cirurgia:

- *Tumorectomia:* s'aplica sobretot en casos en què el tumor és d'estadi primerenc i consisteix en l'extirpació del tumor i un petit marge de teixit sa que el rodeja per a disminuir el risc de reaparició. En els casos amb aquest tipus de cirurgia el pacient conserva la major part de la mama; un fet molt important que facilita la posterior recuperació psicològica.

- *Mastectomia:* s'aplica en els casos en què el tumor es troba en un estadi força avançat i consisteix en l'extirpació total de la mama (veure figura 33).

- *Limfadenectomia:* consisteix en extirpar els ganglis limfàtics de la zona afectada per a evitar així una possible reaparició i extensió del càncer de mama. Avui en dia, normalment, aquesta tècnica es realitza

només si en analitzar el gangli sentinella⁹ es troba encara algun residu d'alguna cèl·lula cancerosa. Amb aquesta tècnica es pretén evitar l'extracció dels ganglis limfàtics axil·lars innecessàriament, una operació que pot causar limfàdemes.¹⁰

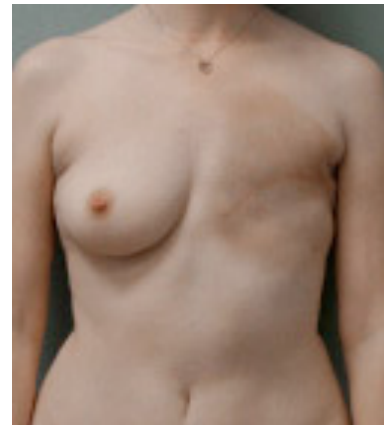


Fig. 33 Imatge d'una dona a qui s'ha realitzat una mastectomia radical.

Cal recordar però que la cirurgia a part de la funció curativa també pot tenir com a objectiu el diagnòstic i la prevenció del càncer de mama així com la reparació de l'aparença de la mama un cop ha sigut extirpada.

⁹ S'anomena gangli sentinella el primer gangli que rep el drenatge limfàtic procedent del tumor.

¹⁰ El limfàdema consisteix en l'acumulació de limfa (el fluid que ajuda a combatre les infeccions i malalties) en el teixit adipós que es troba just sota la pell. Aquesta acumulació de limfa provoca la inflamació i l'augment d'algunes parts específiques, generalment els braços en el cas del càncer de mama.

- **Radioteràpia:** és un tractament local que consisteix en aplicar radiacions ionitzants a l'àrea afectada per tal de destruir les cèl·lules cancerígenes i evitar que el tumor es propagui. És el tipus de tractament adjunt més eficaç per a evitar la reaparició del tumor. Es calcula que només el 10% dels pacients que han estat tractats amb radioteràpia tornen a patir càncer mentre que en els pacients que han seguit un altre tipus de tractament adjunt aquest percentatge és del 30%

Pel que fa als casos en què el tumor es troba en un estadi més avançat, també s'aplica la radioteràpia abans de la cirurgia per a reduir-ne el tamany i facilitar així l'extirpació posterior. Aquest tipus de radioteràpia que es coneix amb el nom de radioteràpia neoadjuvant, però, no és molt utilitzada avui en dia ja que es prefereix l'aplicació de tractaments menys radicals.

En el càncer de mama, sovint es combina la radioteràpia amb la quimioteràpia per tal de potenciar els efectes. Aquest tipus de radioteràpia



Fig. 34 Aparell utilitzat en la radioteràpia.

es coneix amb el nom de *radioquimioteràpia*. Un altre tipus de radioteràpia és la *radioimmunoteràpia*, on el material radioactiu va lligat a anticossos dirigits a proteïnes específiques del tumor per tal de què les cèl·lules que el formen deixin de dividir-se.

Els efectes secundaris més generals de la radioteràpia són: pèrdua de gana, cansament, problemes relacionats amb la pell tractada i segons la zona tractada també es pot produir la caiguda del cabell, nàusees, diarrea i alteracions amb la gana i amb les relacions sexuals.

- **Quimioteràpia:** és el tipus de tractament adjunt més utilitzat en els pacients amb càncer de mama. Consisteix en destruir les cèl·lules que formen el tumor amb la finalitat de reduir-lo o eliminar-lo mitjançant una el subministrament d'una varietat de medicaments.

Aquests medicaments, anomenats fàrmacs antineoplàstics o quimioteràpics, varien en funció del tipus de càncer de mama a tractar i també de les condicions biològiques del pacient.

Existeixen diferents tipus de quimioteràpia que són:

- Poliquimioteràpia: consisteix en administrar diferents tipus de medicaments al pacient de tal manera que així s'augmenti la possibilitat de atacar o eliminar el tumor.
- Quimioteràpia adjunta: és el tipus de quimioteràpia que s'utilitza després de la cirurgia per obtenir un millor resultat.
- Quimioteràpia neoadjuvant: és el tipus de quimioteràpia que s'inicia abans de cap altre tractament quirúrgic o abans de la radioteràpia amb la finalitat de disminuir el tamany del tumor i potenciar així els resultats.
- Radioquimioteràpia: aquest tipus de quimioteràpia s'administra al malalt de manera simultània amb la radioteràpia amb la finalitat de potenciar l'efecte de la radiació local i de la quimioteràpia.



Fig. 35 Pacient tractat amb quimioteràpia.

El problema de la quimioteràpia és que afecta tan les cèl·lules que formen el tumor com les altres cèl·lules del cos, i per això presenta múltiples afectes secundaris com la caiguda del cabell (*veure figura 35*), nàusees i vòmits, diarrea o estrenyiment, anèmia (falta de ferro), hemorràgies, el desenvolupament de tumors secundaris, augment del risc de patir malalties cardiovasculars, problemes de ronyó i de fetge.

- **Hormonoteràpia:** consisteix en l'administració -generalment per via oral- d'hormones sintètiques que impedeixen l'acció de les hormones pròpies del pacient (els estrògens en el càncer de mama) sobre els òrgans afectats impedit així la seva proliferació. Aquest tipus de tractament adjunt és indicat solsament en els càncers de mama ER o PR positius¹¹.

Un dels fàrmacs més utilitzats per aquest tipus de teràpia és el *tamoxifeno*, que ha demostrat ser efectiu en la reducció del risc a tornar a desenvolupar un càncer i en la prevenció del càncer de mama en aquelles dones amb un alt risc de desenvolupar-lo. Ara bé, cal tenir en compte que presenta nombrosos efectes secundaris entre els quals convé destacar la sequedat vaginal, un petit augment en el risc de desenvolupar càncer d'úter i també un major risc que es formin coàguls sanguinis. D'altra banda, també té

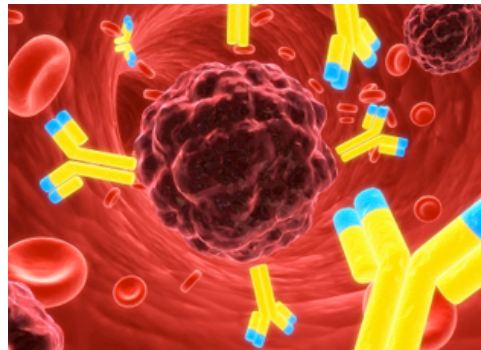


Fig. 36 En l'hormonoteràpia, les hormones sintètiques anul·len la funció de les hormones pròpies.

alguns efectes favorables com la disminució dels nivells de colesterol i l'enfortiment dels ossos.

El tractament hormonal pot provocar onades de calor, intolerància gàstrica (com nàusees), pell seca, insomni, tendència a engreixar-se, petits sagnats vaginals, regles irregulars i un augment del colesterol.

- **Teràpia blanca:** és un tipus de tractament focalitzat cap a gens o proteïnes defectuoses que contribueixen al creixement, a la supervivència i al desenvolupament del càncer.

Actualment podem classificar les teràpies biològicament dirigides al tractament de càncer de mama en dos grans grups:

¹¹ Per a més informació sobre els càncers ER o PR positius, consultar l'apartat d'anàlisi del teixit a diagnòstic del càncer de mama.

- **Teràpies dirigides a l'oncogen HER2:** les més importants són :
 - El *trastuzumab* s'utilitza per a tractar tan càncers de mama avançats com per a tractar càncer de mama en un estadi primerenc en tumors positius per a HER2.
 - El *lapatinib* s'utilitza en els pacients amb càncer de mama HER2 positius i en fase avançada o metastàtica que ja no responen al *trastuzumab*.
- **Teràpies anti-angiogèniques:** són teràpies dirigides als vasos sanguinis de l'àrea del tumor. Entre d'altres medicaments cal destacar el *bevacizumab* que bloqueja la formació de nous vasos sanguinis impedit així el creixement del tumor.

1.11 EL CÀNCER DE MAMA MASCULÍ

Encara que a molts de nosaltres ens pugui sorprendre; sí, els homes també pateixen càncer de mama. En aquests casos, a més, el càncer de mama és més agressiu i perillós que en les dones ja que els seus pits tenen menys grassa i estan més a prop de la pell i el múscul i per això és més fàcil que el tumor s'estengui. Ara bé, estadísticament les seves probabilitats són molt inferiors a les de les dones ja que per cada 99 casos femenins només n'hi ha un de masculí (*veure figura 39*).

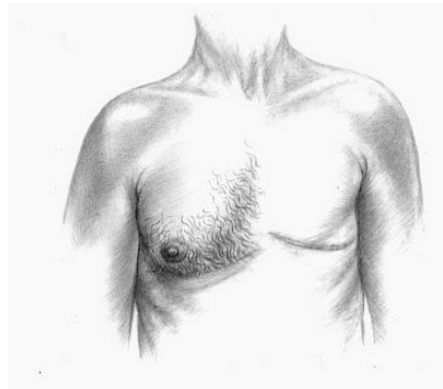


Fig. 37 Els homes també poden patir càncer de mama.

Tot i que els símptomes, tractament i evolució de la malaltia són exactament iguals als de les dones, la major part dels homes que pateixen aquesta malaltia ho descobreix una mica més tard, quan les cèl·lules malignes ja s'han estès fora del teixit mamari. Els motius són ben senzills; generalment els homes no pensen que puguin patir aquesta malaltia -tradicionalment atribuïda en exclusiva al sexe femení- i la gran majoria acudeix al metge quan ja han transcorregut

diversos mesos des de l'aparició dels primers símptomes. Per això, el càncer de mama, en els homes, sol estar en una fase més avançada quan es diagnostica. D'altres cops, però aquest fet es deu a un diagnòstic inicial incorrecte per part del professional. Tot i això, la taxa de supervivència en els homes que pateixen càncer de mama sol ser similar a la de les dones quan es diagnostiquen en la mateixa fase. Dels aproximadament 145 casos que es van detectar l'any 2005 a l'Estat espanyol, un 30%, 55 en total, van morir-se.

Aproximadament entre el 15% i el 20% dels homes amb càncer de mama tenen una història familiar; per això l'herència genètica és un dels principals factors de risc en els homes. Altres factors de risc coneguts inclouen anormalitats en



Fig. 38 Imatge d'un pacient que ha patit càncer de mama.

l'equilibri d'estrògens i andrògens, defectes o lesions testiculars, infertilitat, la síndrome de Klinefelter, l'obesitat, cirrosi, edat avançada, avantpassats jueus així com exposicions prolongades a radiacions.

Font: National Cancer Institute



Fig. 39 Tot i que els càncers de mama masculins representen menys d'un 1% del total, això no vol dir que un home no tingui risc a desenvolupar-lo.

2. LA GENÈTICA: L'ENCICLOPÈDIA DE LA VIDA

La genètica és la ciència que estudia la naturalesa, l'organització, la funció, l'expressió, la transmissió i l'evolució de la informació genètica codificada de cada organisme.

La genètica té una gran importància en la medicina actual ja que una elevada proporció de problemes de salut tenen causa genètica. S'estima que el 30% de les hospitalitzacions pediàtriques tenen un component genètic; que el 4% de la població presenta alguna forma d'afecció genètica; i que el risc que una parella tingui un fill amb algun tipus d'anomalia genètica és del 3%. Aquest gran potencial que ofereix la genètica fa, doncs, que no es puguin deixar de banda els seus descobriments, avenços i aplicacions.

2.1 INTRODUCCIÓ A LA GENÈTICA

Com s'ha explicat anteriorment, el càncer es produeix degut a una alteració en el material genètic d'uns determinats gens que provoca que una cèl·lula es reproduïxi descontroladament. Però, què són els gens? On estan localitzats? Perquè tenen tanta importància? De què estan constituïts?

Excepte en determinats virus, cada gen està format per una seqüència única d'ADN, la biomolècula portadora de la informació genètica d'un organisme. Els gens són doncs les unitats bàsiques de l'herència; els elements que fixen les característiques biològiques dels organismes; el color dels ulls, el color dels cabells, la presència d'ales, la predisposició a patir alguna malaltia –com el càncer de mama-; en definitiva, determinen què i com s'és. Aquest conjunt de tots els caràcters transmissibles -que venen fixats en els gens- rep el nom de genotip mentre que la manifestació exterior en l'aspecte de l'individu rep el nom de fenotip.

Per a un gen, a vegades existeixen diferents varietats que poden donar lloc a característiques diferents en l'individu. Així, per exemple, el gen A determina que una persona tingui els ulls marrons i el gen a determina que siguin blaus.

Aquestes diferents varietats que pot presentar un gen per a un caràcter reben el nom d'al·lels i poden ser dominants (A) si sempre es manifesten o bé recessius (a) si només es manifesten quan no van acompanyats d'un gen dominant.

La unió de la totalitat dels gens -situats a l'interior del nucli de cada cèl·lula- forma el que s'anomena genoma. Avui en dia se sap que el genoma humà està format per uns 30.000 gens que s'empaqueten i formen els cromosomes.

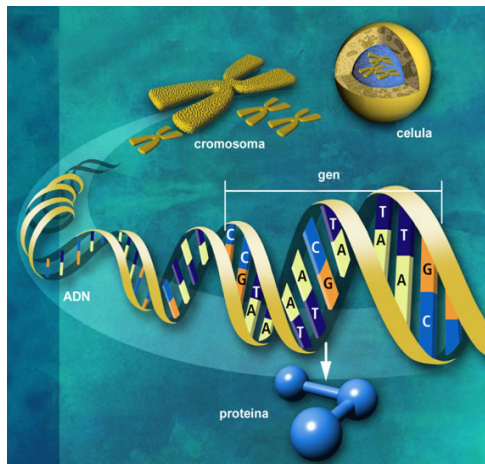


Fig. 40 Esquema de la composició del material genètic.

En totes les cèl·lules somàtiques¹² hi ha dues còpies (cada una heretada d'un dels dos progenitors) dels 23 tipus de cromosomes diferents que formen el nostre cariotip¹³. No obstant això, hi ha una parella de gens, els cromosomes sexuals que no són sempre iguals ja que en el cas de les dones són XX i en els homes XY.

Aquests parells de cromosomes; anomenats cromosomes homòlegs, solen tenir els mateixos gens però això no significa que portin la mateixa informació genètica. Així doncs, com que els gens estan situats als cromosomes es dedueix que per a cada tipus de gen també en tenim dues còpies que com hem dit abans no tenen perquè portar la mateixa informació.

El fet de tenir dues còpies dels gens comporta que en algunes malalties –com és el cas del càncer de mama hereditari- la mutació de només una de les dues còpies no comporti el desenvolupament de la malaltia ja que la còpia no alterada continua exercint la seva funció i per tant no es produeix cap alteració. Aquest tipus de malalties que necessiten que les dues còpies del gen estiguin mutades per a expressar-se es coneixen amb el nom de recessives mentre que aquelles altres en què només es necessita l'alteració de només una còpia del gen s'anomenen dominants.

¹² Les cèl·lules somàtiques són aquelles que conformen el conjunt de teixits i òrgans d'un ésser viu; és a dir, són totes les cèl·lules d'un organisme exceptuant les cèl·lules sexuals.

¹³ S'anomena cariotip al conjunt de cromosomes que forma el material genètic d'un organisme.

No obstant això, no totes les cèl·lules presenten la informació genètica per duplicat. Les cèl·lules sexuals o gàmetes; tant si són òvuls com espermatozoides és vital i indispensable que tinguin només la meitat de la informació genètica; és a dir, és necessari que siguin haploides (veure figura 41). En cas contrari, la dotació

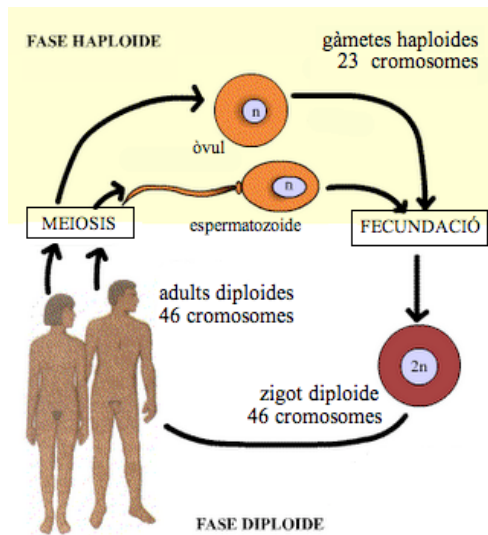


Fig. 41 Importància de la meiosi en el cicle reproductiu humà.

cromosòmica de l'individu creat seria el doble que en la resta d'humans. Aquest procés fonamental que redueix a la meitat la informació genètica d'una cèl·lula, mantenint així la dotació cromosòmica d'una espècie, rep el nom de meiosi.

En la meiosi, es separa cada parella de cromosomes homòlegs els quals passaran a formar part del material genètic d'una cèl·lula reproductora diferent. Així doncs, amb aquest procés també s'aconsegueix

segregar les dues còpies que existeixen per a cada gen.

En cas d'existir una mutació, aquesta tindrà una major o menor incidència en la descendència segons l'estat de les dues còpies d'un gen determinat dels dos progenitors. Generalment, si els dos progenitors tenen les dues còpies d'un gen normals, els descendents també tindran les dues còpies normals mentre que, per contra, si els dos progenitors tenen les dues còpies alterades, tots els descendents també tindran totes les dues còpies alterades. En els altres casos possibles (veure figures 42, 43, 44, 45), el genotip dels descendents variarà en funció de quina còpia de cada gen s'hereti de cada progenitor.

Cal destacar que en la major part dels casos de càncer de mama hereditari, es compleix el cas 1 (veure figura 42) en què un dels dos portadors és portador d'una mutació i l'altra progenitor té el material genètic inalterat. També es podria donar el cas (veure figura 43) en què s'ajuntessin dos portadors d'una mutació en un gen BRCA i que es formés un individu amb les dues còpies del gen mutades però es creu que donat el cas, no s'arribaria a formar un embrió ja que el tumor es desenvoluparia prèviament.

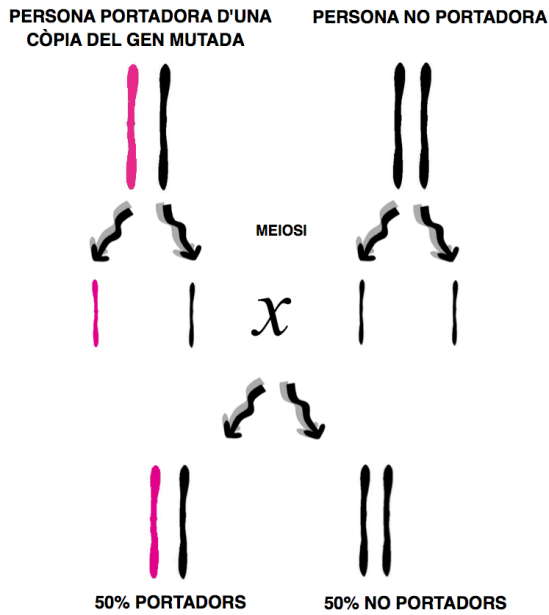


Fig. 42 En el cas en què un individu amb només una còpia del gen s'encreui amb un individu amb les dues còpies sanes; el risc a heretar la mutació és del 50%.

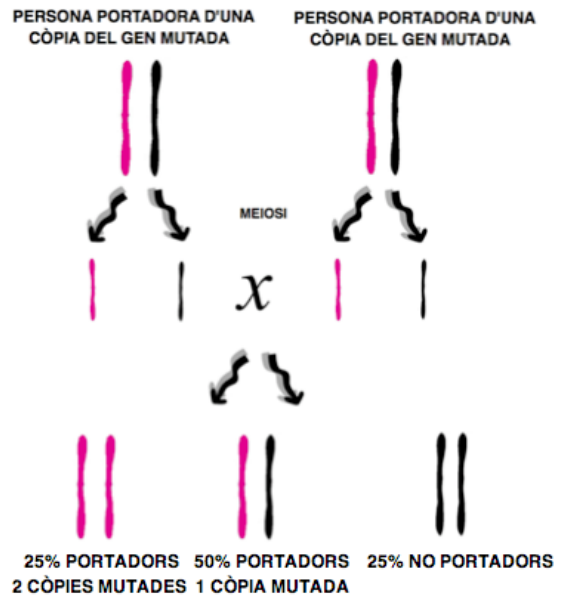


Fig. 43 En el cas d'aparellar dos individus amb una còpia del gen mutada, el 25% de la seva descendència serà portador de les dues còpies mutades, un altre 25% no portarà cap tipus de mutació mentre que el 50% restant serà portador d'una còpia mutada.

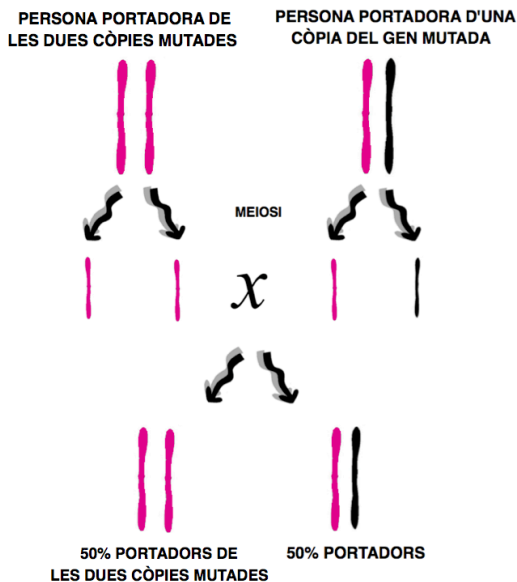


Fig. 44 Si s'aparellen una persona portadora de les dues còpies d'un gen mutades amb una persona portadora de només una còpia alterada, el 50% dels seus fills seran portadors de les dues còpies mutades i el 50% només nortadors d'una còpia alterada.

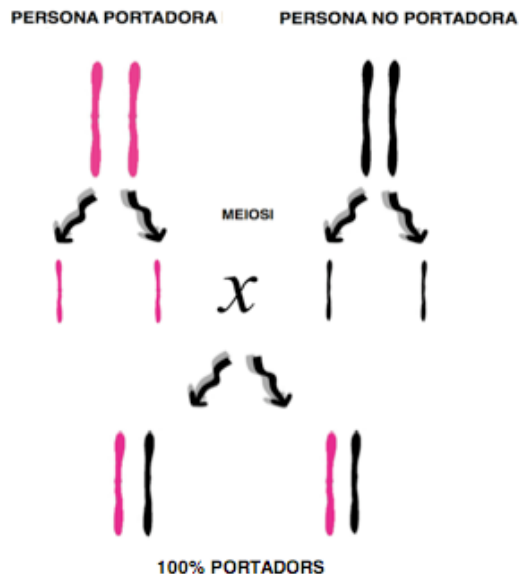


Fig. 45 En el cas d'aparellar un individu amb dues còpies d'un gen mutat amb un individu genèticament normal, el 100% de la seva descendència serà portadora de només una còpia del gen mutat.

Els gens, entre d'altres funcions, són els encarregats de controlar el funcionament de les cèl·lules, de controlar la seva velocitat de creixement i divisió i també estableixen la durada de la vida d'aquesta cèl·lula. Per a poder dur a terme aquestes funcions, els gens duen la informació necessària per a sintetitzar unes proteïnes destinades a realitzar unes tasques específiques. Per això és vital que cada gen contingui la informació correcta ja que sinó es pot produir un desequilibri biològic que en molts casos pot arribar a ésser mortal.

Així doncs els gens estan formats per ADN; ara bé, no tot l'ADN forma gens. En l'espècie humana es calcula que tan sols el 3-10% de l'ADN són gens mentre que la resta són seqüències de nucleòtids que no contenen informació per a sintetitzar cap proteïna però que són essencials per al correcte funcionament dels gens.

2.2 LA GENÈTICA HUMANA

La transmissió dels caràcters hereditaris en l'home segueix les mateixes lleis que les que s'apliquen a la resta dels éssers vius. Com que la metodologia i tècniques emprades en els experiments de Mendel (*veure Annex A*) no són vàlides a l'hora d'estudiar l'ésser humà, fan falta altres tècniques per a estudiar la genètica humana. La més important de totes elles és sens dubte l'anàlisi dels exàmens genealògics o pedigrees.

Un arbre genealògic o *pedigree* és una representació gràfica de la història d'una família que senyala l'herència d'una o diverses característiques. És un mètode molt eficaç per a la detecció de les malalties hereditàries, per a poder predir la seva aparició en els fills i per a conèixer quin tipus d'herència segueix la malaltia en qüestió. Per a poder entendre clarament els pedigrees s'utilitzen diversos símbols de significat universal que són:

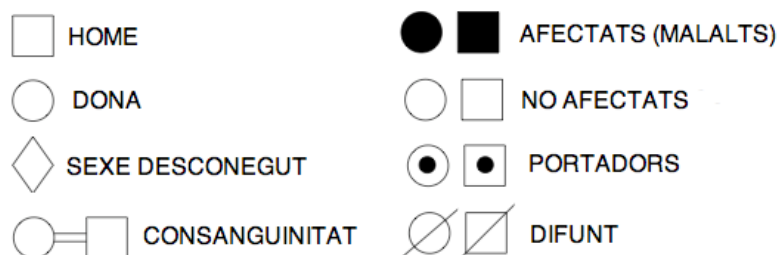


Fig. 46 Símbols estàndards utilitzats en els pedigrees.

Els humans al llarg de la nostra existència podem patir varies mutacions o alteracions en el material genètic propi de cada organisme. Les mutacions són alteracions en la seqüència d'ADN d'un ésser viu provocant en la major part dels casos un canvi o una pèrdua de la funció de les proteïnes que aquesta seqüència d'ADN sintetitza. Aquestes alteracions poden modificar les característiques de l'individu però no tenen perquè manifestar-se sempre. En la majoria dels casos, les mutacions actuen de forma recessiva; és a dir, només es manifesten quan la mutació afecta a les dues còpies o bé quan la còpia normal es perd o s'elimina. També hi ha casos en què la mutació de només una còpia del gen ja comporta una alteració en la proteïna sintetitzada, causant així un desordre biològic que pot manifestar-se fenotípicament.

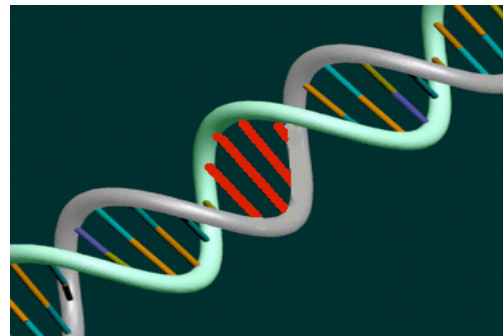


Fig.47 Les mutacions són canvis en la seqüència d'ADN.

Segons l'abast d'aquestes mutacions, es poden classificar en:

- **Mutacions gèniques:** són aquelles mutacions que afecten i alteren l'estructura interna i el funcionament d'un únic gen.
- **Mutacions cromosòmiques:** són aquelles mutacions que afecten l'estructura i el funcionament d'un cromosoma.
- **Mutacions genòmiques:** són aquelles mutacions que afecten al número de cromosomes d'un individu. Un exemple és la Síndrome de Down, en la qual els individus, tenen tres cromosomes del tipus 21 (trisonomia).

En l'home, no obstant això, totes aquestes alteracions tenen molta més importància, tant per la seva letalitat com per les greus conseqüències que poden comportar per a la descendència. Ara bé, les mutacions no sempre són perjudicials ni van associades a una malaltia genètica. A llarg termini, les mutacions són essencials per a la nostra existència ja que permeten l'evolució dels organismes així com de la vida en general.

Segons al tipus de cèl·lula que afecten, les mutacions també es poden dividir en:

- **Mutacions somàtiques:** són aquelles mutacions que tenen lloc en cèl·lules somàtiques; és a dir, en aquelles cèl·lules que no produeixen gàmetes. Quan aquesta cèl·lula mutant es divideix transmet l'alteració a les cèl·lules filles però la resta de cèl·lules del organisme continuaran essent normals. Moltes mutacions somàtiques no tenen un efecte evident sobre el fenotip d'un organisme ja que la cèl·lula mutant es reemplaça per una cèl·lula normal. No obstant això, si la mutació té lloc en una cèl·lula somàtica que estimuli la divisió cel·lular, pot aparèixer amb gran facilitat un tumor.
- **Mutacions germinals:** són aquelles mutacions que sorgeixen en cèl·lules que formen gàmetes i tant poden ocórrer *de novo* en un individu o bé ser heretades de les cèl·lules germinals dels pares. Aquestes mutacions són més perilloses ja que poden transmetre's a generacions futures i produir organismes que porten una mutació en totes les seves cèl·lules; tant en les somàtiques com en les germinals. Un exemple de mutacions germinals enllaçades al càncer són aquelles que ocorren en els gens de predisposició al càncer de mama BRCA1 i BRCA2, incrementant el risc d'una persona a desenvolupar la malaltia.

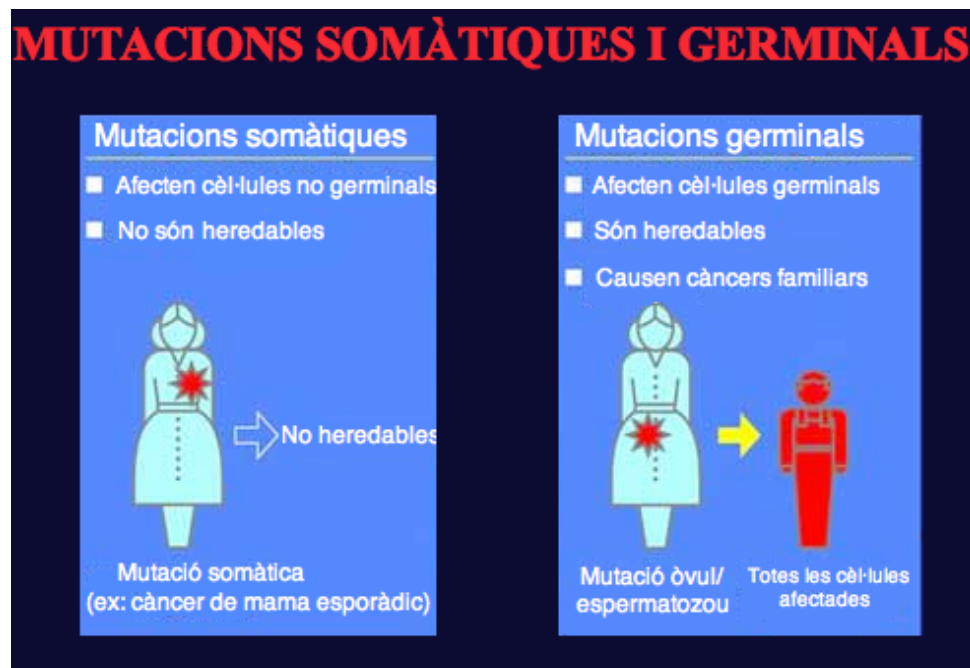


Fig.48 Diferències entre les mutacions somàtiques i les germinals.

2.3 EL CÀNCER: UNA MALALTIA GENÈTICA

El càncer, una de les malalties amb més impacte i cost social, com s'ha dit anteriorment és la conseqüència d'una multiplicació cel·lular incontrolada. Quina és, però, la causa primera del càncer? Per què de sobte una cèl·lula aparentment normal comença a proliferar incontroladament fins a provocar un tumor maligne?

Doncs bé, al llarg de la vida, les cèl·lules poden anar acumulant mutacions, ja sigui com a conseqüència de l'exposició a agents químics, radiacions, virus, com perquè han adquirit aquestes mutacions de la seva cèl·lula progenitora (veure figura 49). Tot i que la majoria d'aquestes alteracions genètiques no tenen repercussions futures, a vegades poden produir anomalies en la maquinària genètica d'una cèl·lula i de les seves descendents, provocant així una proliferació descontrolada.

Les cèl·lules genèticament alterades que no són eliminades per apoptosi¹⁴ ja que han aconseguit escapar dels mecanismes de defensa propis d'un organisme, transmeten aquestes anomalies a la seva descendència amb la qual cosa s'inicia una reacció en cadena sense fi. Així doncs, tots els tumors són clonals ja que s'originen a partir d'una cèl·lula mare individual mutada.

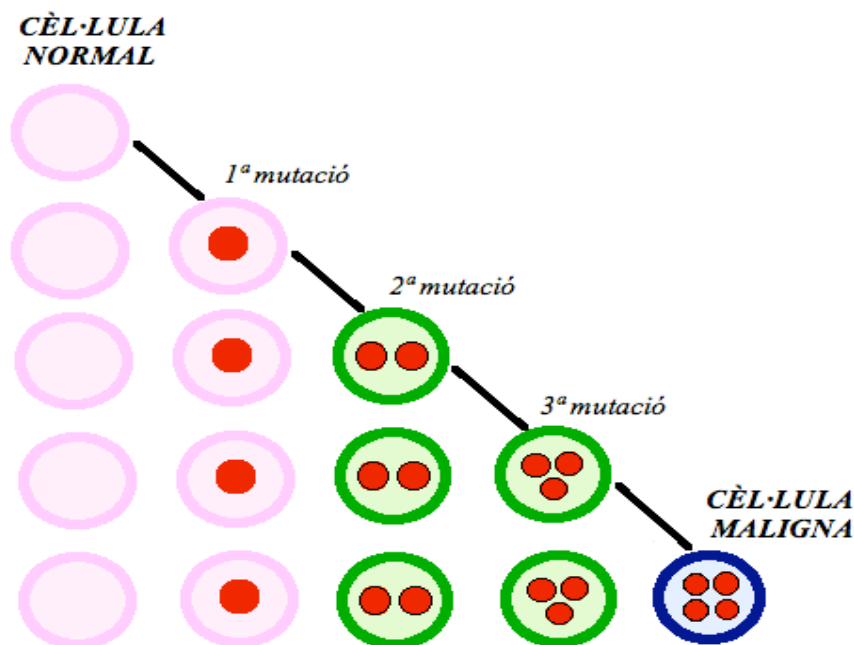


Fig. 49 Les cèl·lules van acumulant mutacions de les seves progenitores fins que s'acaben tornant malignes.

¹⁴ Apoptosi: autodestrucció cel·lular que permet controlar la proliferació de les cèl·lules.

La ciència fins ara ha identificat diversos gens que quan muten poden induir tumors. Aquests gens, en el seu estat normal, intervenen en processos clau del funcionament cel·lular i de l'organisme i es classifiquen en tres tipus segons la seva funció biològica:

- **Gens de reparació de l'ADN:** quan el sistema de reparació del material genètic és defectuós com a resultat d'una mutació adquirida o heretada, la taxa d'acumulació de mutacions esporàdiques en el genoma augmenta a mesura que es produeixen divisions cel·lulars. Segons el grau en què aquestes mutacions afectin els oncògens i els gens supressors de tumors, augmentarà la probabilitat de patir un tumor
- **Oncògens:** són gens mutats que procedeixen dels protooncògens, els gens encarregats de la regulació del creixement cel·lular. Els oncògens fan que el mecanisme de control del creixement cel·lular es torni hiperactiu, la qual cosa comporta que les cèl·lules creixin i es divideixin més ràpidament.

En l'espècie humana s'han identificat i seqüenciat més de 60 oncògens en els diferents cromosomes del genoma i també s'ha descobert que la seva herència segueix un patró autosòmic dominant; és a dir, només fa falta la mutació d'un dels dos al·lels per alterar el funcionament de la cèl·lula i predisposar-la a una transformació maligna. Ara bé, convé destacar que el desenvolupament d'un càncer no es deu a l'expressió d'un sol oncogen sinó que és producte de l'acumulació de varis oncògens en una cèl·lula. Cal destacar però, que, en general, els tumors hereditaris no tenen origen en la mutació d'un dels dos al·lels sinó que són el resultat de la mutació d'una de les dues còpies del gen.



DIVISIÓ CEL·LULAR NORMAL

DIVISIÓ CEL·LULAR ACCELERADA

Fig. 50 Per a que un protooncogen es converteixi en oncogen només fa falta la mutació d'una de les dues còpies del gen.

- **Gens supressors de tumors:** els tumors poden sorgir com a conseqüència de la pèrdua de funció dels gens que codifiquen les proteïnes encarregades de reprimir la proliferació cel·lular i de provocar l'apoptosi. Els gens supressors actuen de forma recessiva; cal que els dos al·lels estiguin mutats perquè deixin d'exercir la seva funció i es produeixi un tumor.

Els gens supressors de tumors són els principals culpables dels tumors hereditaris com per exemple el BRCA1 i BRCA2 els quals estan relacionats amb una predisposició al desenvolupament del càncer de mama i ovari hereditari. En aquests càncers hereditaris, l'individu normalment hereta dels seus progenitors una còpia del gen mutada, per la qual cosa només té una còpia del gen funcional. Així doncs aquesta persona és més propensa a desenvolupar un càncer ja que només necessita la mutació d'aquesta segona còpia del gen. No obstant això s'ha demostrat que en els gens BRCA1 i BRCA2 no és necessària la mutació de les dues còpies per a poder desenvolupar un càncer de mama. Si la mutació d'una còpia és prou important com perquè l'altra còpia del gen no la pugui "ocultar", llavors també es pot formar un tumor.

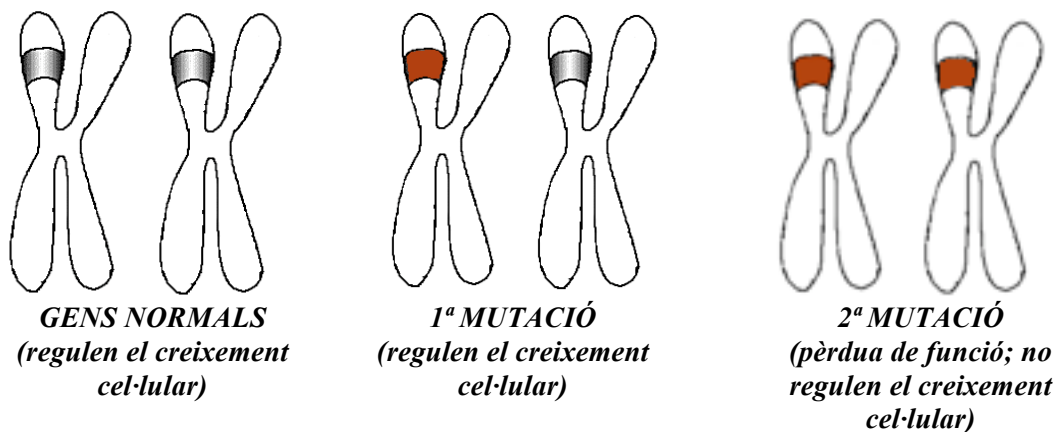


Fig. 51 Perquè un gen recessiu deixi d'exercir la seva funció és necessari que les dues còpies del gen estiguin mutades.

Els gens BRCA1 i BRCA2 lligats al càncer de mama hereditari, com que són gens supressors de tumors actuen recessivament a nivell fenotípic. Això vol dir que per a que es desenvolupi el càncer de mama és necessari que es dues còpies del gen estiguin mutades.

Està clar que, sigui quina sigui la causa inicial que fa que una cèl·lula normal es converteixi en cancerosa i transmeti a les seves descendents les característiques tumorals, el canvi ha d'estar marcat d'alguna manera en el seu material genètic. Això implica que, si bé els agents desencadenants de càncer poden ser múltiples, tots ells actuen sobre el material genètic. Ara bé, això no vol dir que tots els tumors siguin hereditaris ja que cal recordar que només s'hereten les mutacions de la línia germinal i no pas les mutacions somàtiques que són les culpables de la major part dels càncers.

Així doncs, segons la localització de la mutació del tumor i els antecedents de càncer de mama en una família, aquest es pot classificar en:

- **Càncer de mama esporàdic:** representen entre un 75% i un 80% de tots els càncers de mama; és a dir, en la majoria dels casos no hi ha cap indicati d'una predisposició heretada a desenvolupar aquesta malaltia. Els càncers esporàdics s'originen quan en una cèl·lula somàtica es produeix una acumulació de mutacions; ja siguin provocades per agents externs com el tabac i les radiacions o bé per errors durant la divisió cel·lular. Així doncs, com que les cèl·lules sexuals queden genèticament inalterades, aquests tipus de càncers no poden ser transmesos de generació en generació.

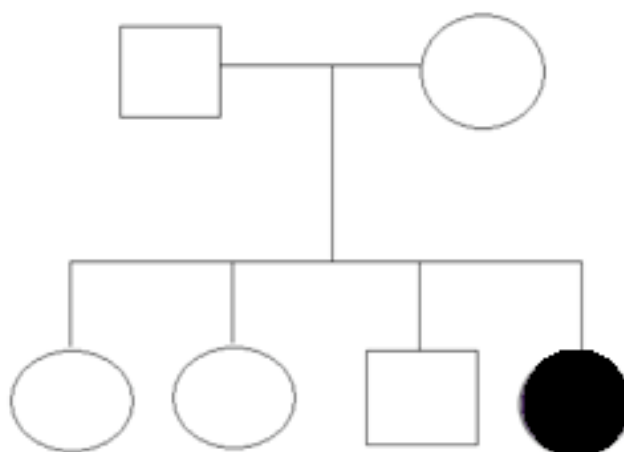


Fig. 52 Exemple de càncer de mama esporàdic ja que a part la dona afectada no hi ha cap altre membre de la família afectat.

- **Càncer de mama familiar:** aquest tipus de càncer representa entre el 15% i el 20% de tots els casos de càncer de mama i es caracteritza per l'agrupació de diversos casos de càncer –ja siguin de mama com d'altres tipus- dins d'una mateixa família, sense que se'n sàpiga el patró d'herència que segueix.

Tot i que es desconeix la causa genètica de l'aparició de diversos càncers en una mateixa família, existeixen diverses explicacions no genètiques d'aquest agrupament familiar, com són:

- **L'exposició a determinats agents cancerígens ambientals**, limitats geogràficament, que podrien afectar als membres de la família que visquessin en aquesta àrea geogràfica.
- **Comportaments culturals** que augmentarien o disminuirien els factors de risc de patir càncer de mama, com ara l'edat al naixement del primer fill o bé l'estil de vida.
- **Influències socioeconòmiques** que podrien donar com a resultat una dieta concreta, per exemple.

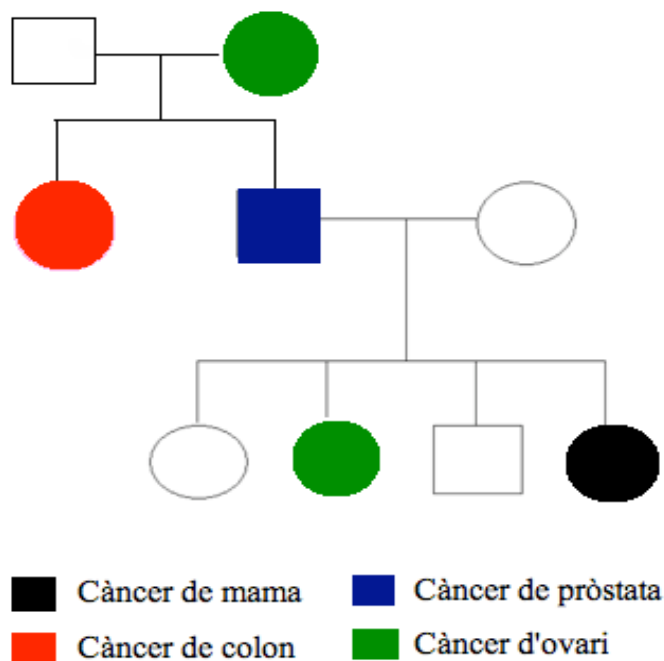


Fig. 53 Exemple de càncer de mama familiar on es pot observar l'agrupació de diversos casos de càncer dins d'una mateixa família.

- **Càncer de mama hereditari:** aquest tipus de càncer representa entre un 5 i un 10% de tots els casos de càncer de mama i es caracteritza per l'acumulació de diversos càncers de mama en una mateixa família. Això es deu a la mutació –a nivell germinal- d'una de les dues còpies d'un gen que predisposa a patir càncer de mama. Així doncs, com que la mutació afecta a totes les cèl·lules de la persona, incloent les cèl·lules sexuals, podrà ser transmesa de generació en generació. En el següent apartat del treball s'esmentaran alguns dels gens que quan muten, se sap que predisposen a desenvolupar el càncer de mama.

La predisposició al càncer segueix una herència dominant és a dir, una persona portadora d'una còpia del gen mutat –ja sigui home o dona- té un 50% de probabilitats de transmetre aquesta mutació a la seva descendència. Ara bé, per a que es desenvolupi el càncer és necessari que les dues còpies del gen estiguin mutades o bé que es perdi la còpia normal. Per això no totes les persones portadores d'un gen mutat que predisposa al càncer de mama desenvolupen la malaltia.

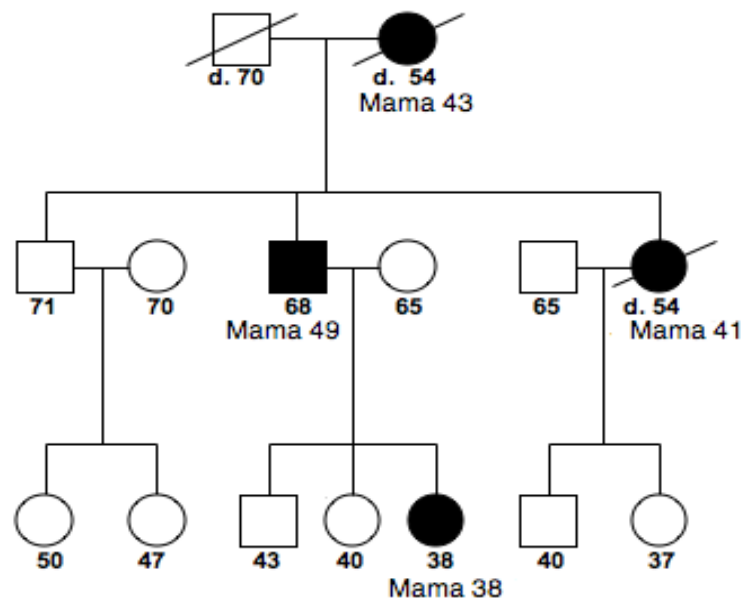


Fig. 54 Exemple de càncer de mama hereditari. En el pedigree es pot observar la incidència del càncer de mama en un home, un tret força característics dels càncers de mama hereditaris amb una mutació en el gen BRCA2.

El càncer de mama hereditari presenta diverses característiques que el distingeixen del càncer de mama esporàdic o somàtic com són:

- L'edat d'aparició és inferior a la dels casos esporàdics.
- La prevalença; és a dir la proporció de pacients que desenvolupen càncer de mama bilateral és més alta.
- En la majoria de casos apareixen tumors associats en aquests individus com per exemple el d'ovari, el de colon o el de pròstata.
- Major incidència d'aquest tipus de tumor en els homes.

Així doncs, exceptuant alguns casos concrets, **el càncer de mama NO és una malaltia hereditària** sinó que en la major part dels casos es presenta de forma esporàdica com a conseqüència d'una alteració en el material genètic d'una cèl·lula somàtica.

Font: National Cancer Institute

TIPUS DE CÀNCER DE MAMA

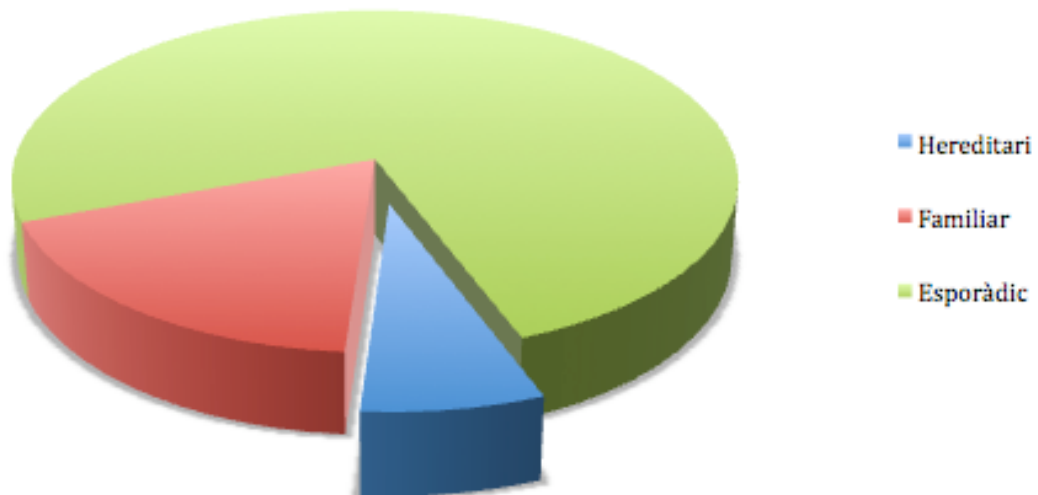


Fig. 55 *Incidència dels diferents tipus de càncer de mama. Com es pot observar, els càncers de mama hereditaris constitueixen una petita part del total dels càncers de mama.*

3. EL CÀNCER DE MAMA HEREDITARI

El càncer de mama hereditari, com s'ha dit anteriorment representa entre un 5% i un 10% de tots els càncers de mama; així doncs constitueix només una minoria del total de càncers de mama que es diagnostiquen cada any. D'altra banda però, cal dir que en la majoria de casos aquest tipus de càncer de mama pot trobar-se juntament amb una varietat de síndromes hereditàries de predisposició al càncer.

Font: Societat espanyola d'Oncologia Mèdica

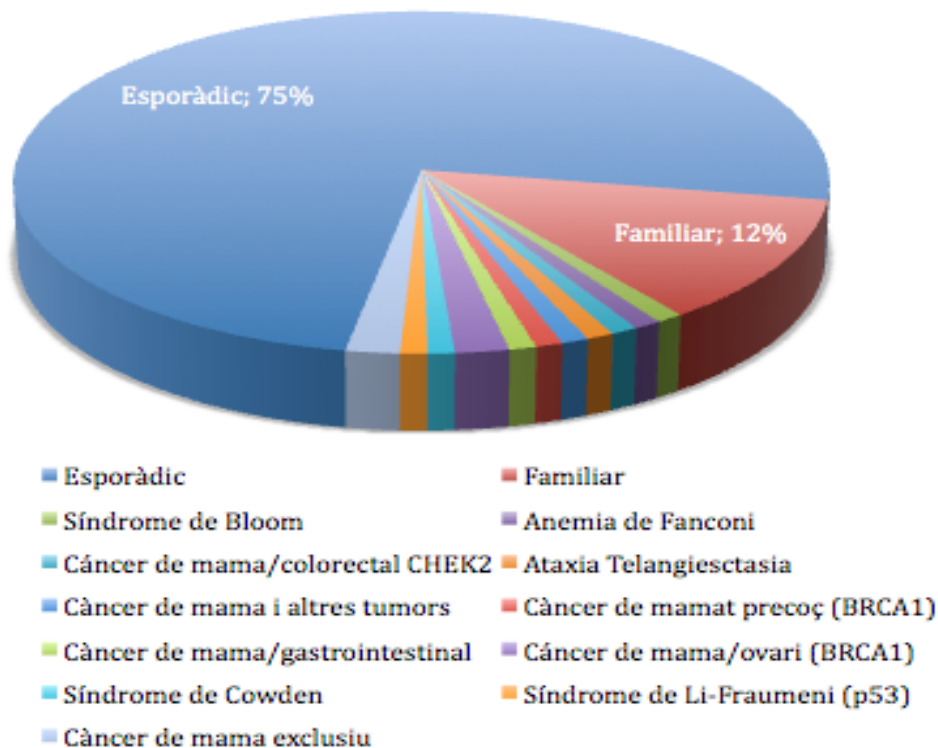


Fig. 56 Gràfic circular que mostra les freqüències relatives dels càncers de mama esporàdics, familiars i hereditaris; aquests últims relacionats amb altres síndromes.

El càncer de mama hereditari presenta a més vàries característiques específiques que el fan força fàcil de diagnosticar. Entre aquestes característiques convé destacar una edat d'aparició molt més precoç que no pas en els càncers esporàdics i una major aparició de càncer bilateral (a les dues mames) o altres tipus de càncers relacionats, com podria ser el d'ovari. Aquestes característiques però, no són fets aïllats sinó que tal i com es veurà en el proxí apartat, estan estretament interrelacionats amb la mutació que afecta a aquelles persones diagnosticades d'aquest tipus de càncer de mama.

3.1 SUSCEPTIBILITAT AL CÀNCER DE MAMA

Com s'ha dit en apartats anterior, els principals gens descoberts lligats amb el càncer de mama -el BRCA1 i el BRCA2- són gens supressors de tumors i actuen recessivament. Això vol dir que es necessita que els dos al·lels del gen estiguin mutats o bé que es perdi aquella còpia del gen normal. Aquesta explicació no va ser descoberta fins al 1971 quan el Dr. Alfred Knudson va proposar la hipòtesi dels cops dobles (two-hit hypothesis en anglès).

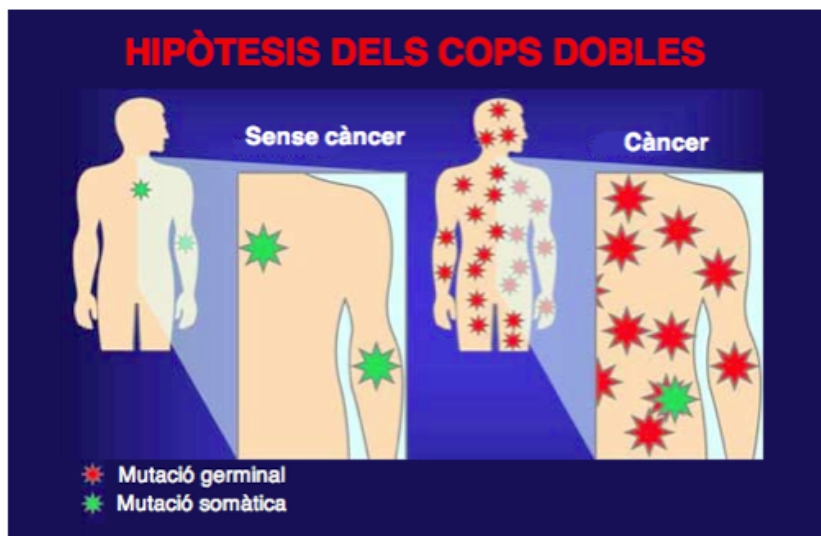


Fig. 57 Hipòtesis dels dobles "hits" proposada per Knudson.

Aquesta teoria afirmava que el fet d'heretar una còpia danyada del gen (primer "hit") en la línia germinal no era suficient per a permetre que es desenvolupés un tumor sinó que calia a més la mutació o la pèrdua de la còpia normal del gen (segon "hit") a nivell somàtic (veure figura 57). Així doncs, Knudson va aconseguir demostrar que la probabilitat que un portador d'una mutació de línia germinal tingués una segona mutació somàtica en qualsevol cèl·lula del seu cos era molt més elevada que no pas la probabilitat que un no portador adquirís dues mutacions en la mateixa cèl·lula.

Així mateix, el fet que les persones portadores d'una mutació en un gen lligat al càncer de mama només necessitin una segona mutació o "hit" per acabar desenvolupant un tumor explica també perquè aquest tipus de càncer de mama és tant precoç i sol anar relacionat amb l'aparició de càncer a l'altra mama o altres tipus de tumors.

En els cas del càncer de mama hereditari, la persona hereta d'un dels seus progenitors un al·lel o còpia d'algun gen lligat al càncer de mama mutada. Així doncs, com que aquesta mutació es tracta d'una mutació germinal, està present a totes les cèl·lules de la persona, tant si es tracten de cèl·lules que conformen el teixit mamari com si es tracta de cèl·lules musculars. Aquesta primera mutació o "hit" no és suficient per a acabar originant el càncer de mama ja que fa falta el segon "hit" o mutació de l'altre còpia del gen. Afortunadament, no sempre es produeix aquest segon "hit", d'aquí doncs que la penetrància de les mutacions lligades als gens BRCA no sigui del 100%.

Per altra banda, el càncer de mama hereditari segueix una herència autosòmica dominant. Convé aclarir que tot i que una persona hagi desenvolupat un càncer de mama hereditari degut a la mutació de la segona còpia del gen, aquest segon "hit" només ha afectat a les cèl·lules del teixit mamari per la qual cosa els seus gametòcits¹⁵ només tindran una de les dues còpies del gen mutat. Així doncs, durant la gametogènesi, es formarà un gàmeta portador de la mutació i un gàmeta no portador de la mutació (*veure figura 58*). Per aquest motiu una persona portadora d'alguna mutació lligada amb el càncer de mama hereditari, té un 50% de possibilitats de transmetre-la a la seva descendència i no pas el 100% com pot passar en d'altres malalties hereditàries. Cal no oblidar tampoc que la mutació està situada en els autosomes per la qual cosa tant es pot heretar la mutació per part de la mare com per part del pare, encara que aquest molt probablement no haurà desenvolupat la malaltia.

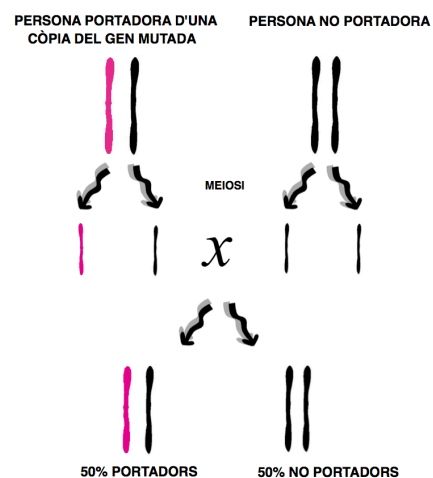


Fig. 58 Durant la gametogènesi, es divideix el material genètic d'una persona per la qual cosa el 50% dels gàmets formats portaran la mutació i el 50% restant no.

¹⁵ Els gametòcits són les cèl·lules diploides que mitjançant el procés de la gametogènesi donen lloc als gàmets (haploides); ja siguin femenins o masculins. Durant aquest procés doncs, es divideix el material genètic en dos per la qual cosa els gàmets formats tindran només una còpia de cada gen.

3.2 HISTÒRIA DEL CÀNCER DE MAMA HEREDITARI

La primera descripció significativa d'un arbre genealògic familiar amb presència de càncer de mama va ser publicada al 1866 pel cirurgià francès Paul Broca. Broca va analitzar les causes de defunció de 38 membres de la família de la seva esposa al llarg de 5 generacions i va concloure que 10 de les 24 dones de la família van morir de càncer de mama. En aquest punt, Broca va manifestar la seva preocupació davant la possibilitat que existís en la família un caràcter hereditari que predisposés al càncer.

Des de la publicació de Broca, es van publicar numerosos estudis sobre l'existència d'agrupacions familiars de càncer de mama en les quals existia un risc duplicat o triplicat de patir aquesta malaltia en persones amb un o més familiars de primer grau afectats per càncer de mama. Entre d'altres, Jacobsen, al 1946 va proposar que el caràcter hereditari del càncer de mama anava vinculat a un determinat lloc d'aparició i Lynch va descobrir que el càncer de mama podia ser resultat de diferents mutacions, la qual donaria lloc a l'associació de diferents tipus de càncer, incloent-hi el càncer d'ovari.

Al 1990, es va fer un gran avenç en el coneixement de l'origen genètic del càncer de mama ja que es va relacionar el càncer de mama d'inici precoç, amb una mutació situada en un gen específic del cromosoma 17q. El gen, ara conegut com a BRCA1¹⁶ va ser clonat al 1994 però tots els estudis semblaven indicar l'existència d'algun altre gen relacionat amb aquesta malaltia doncs els homes que havien patit càncer de mama hereditari no presentaven cap mutació en aquest gen. Un any més tard, al 1995, un segon gen –anomenat BRCA2- situat al cromosoma 13q va ser relacionat també amb el càncer de mama.

Així doncs, aquesta fets han contribuït notoriament a la comprensió del càncer de mama hereditari així com han marcat un camí a seguir en la investigació de la genètica del càncer de mama hereditari.

¹⁶ BRCA , abreviació de la traducció de càncer de mama en anglès: BREast CAncer.

3.3 GENS LLIGATS AL CÀNCER DE MAMA

Actualment, hi ha diversos gens relacionats amb l'herència del càncer de mama però els que tenen més rellevància i els que centren la major part dels estudis del càncer de mama hereditari són el BRCA1 i el BRCA2:

BRCA1

El BRCA1 és un gen supressor de tumors ja que s'encarrega de reprimir la proliferació cel·lular i actua de forma recessiva per la qual cosa la mutació d'una de les dues còpies del gen no és suficient per a desenvolupar càncer de mama. Avui en dia s'ha observat que en aproximadament la meitat dels tumors de mama i ovari hereditaris, les persones portadores de la mutació han perdut la còpia normal del BRCA1, quedant només la forma que conté la mutació heretada.

El BRCA1 està situat al cromosoma 17, concretament en la posició 17q21 i té un tamany molt elevat ja que està format per 5.592 nucleòtids distribuïts en 24 exons i codifica una proteïna de 1863 aminoàcids. Aquest gen té una gran importància biològica ja que la proteïna que codifica és indispensable perquè els mecanismes de reparació de l'ADN siguin eficaços i actuïn correctament.

S'han identificat diverses mutacions en aquest gen en un 20% de les dones amb història familiar de càncer de mama i en un 70% de les dones amb història familiar de càncer de mama i ovari. Cal destacar que el càncers de mama associats amb mutacions en el gen BRCA1 solen ser triple-negatiu; és a dir que no tenen ni receptors hormonals (estrògens i preogestrona) ni tampoc una sobreexpressió d'HER2.

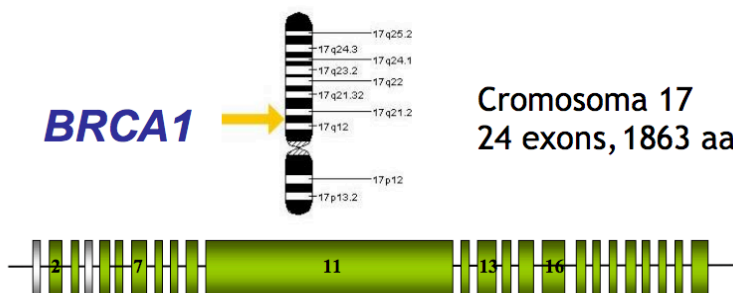


Fig. 59 Distribució i localització del gen

BRCA2

Un segon gen de susceptibilitat al càncer de mama és el BRCA2 que també actua com a supressor de tumor. Aquest gen és estructuralment semblant al BRCA1 però està localitzat en el braç llarg del cromosoma 13, concretament a la posició 13q12.3. El BRCA2 és un gen encara més gran que el BRCA1 ja que està format per 11.385 nuclòtids distribuïts en 27 exons que codifiquen una proteïna de 3.418 aminoàcids (quasi el doble que la proteïna sintetitzada per BRCA1) encarregada de detectar i reparar els danys de l'ADN.

Les mutacions del BRCA2 són les causants del càncer en aproximadament un altre 20% dels casos de càncer de mama hereditaris i està associat també al càncer de mama en els homes, al càncer d'ovari, pròstata i pàncrees.

Els càncers de mama associats a una mutació del gen BRCA2 solen presentar receptors hormonals positius per la qual cosa poden ser tractats amb *Tamoxifeno* que actua bloquejant aquests receptors. Diversos estudis han demostrat que les dones portadores d'alguna mutació en el BRCA2 que prenen tamoxifeno presenten menys incidència de càncer de mama però no sense presentar efectes secundaris.

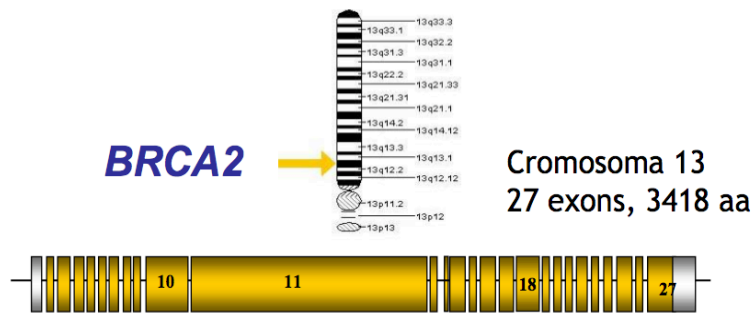


Fig. 60 Distribució i localització del gen

Com es pot observar els gens BRCA són de gran tamany per això no és d'estranyar que fins ara s'hagin registrat més de 1.000 mutacions diferents per a cada un dels gens; concretament 1643 alteracions en el BRCA1 i 1856 en el BRCA2. Aquest elevat nombre de mutacions diferents possibles fa que l'estudi d'aquests dos gens sigui llarg, complex i costós.

L'anàlisi genètic pot iniciar-se per aquells fragments que continguin una major freqüència d'alteracions o mutacions recurrents conegudes, però si no es detecten aquestes mutacions, per a arribar a un correcte diagnòstic genètic, s'ha d'estudiar la seqüència completa d'ambdós gens.

En el nostre país, s'estima que només una de cada 500 dones és portadora d'alguna mutació en aquests dos gens. La prevalença però, augmenta en la població jueva Ashkenazi (aproximadament un 1% són portadors) així com en la població islandesa on una sola mutació en el gen BRCA2 és responsable de la majoria dels casos de càncer de mama i ovari hereditari. Aquesta major incidència de les mutacions en els gens BRCA1 i BRCA2 es deu a l'efecte del fundador¹⁷ (veure figura 61).

En el cas de la població espanyola no existeix cap mutació fundadora però sí que existeixen nou mutacions molt freqüents, cinc en el BRCA1 i 4 en el



Fig. 61 Esquema del efecte del fundador.

BRCA2 que es presenten en quasi la meitat de les famílies portadores d'alguna mutació.

A excepció d'alguns cas aïllat, no s'han identificat portadors de dues mutacions en un mateix gen, tot i que sí que s'han observat, en algunes famílies amb càncer de mama i ovari, alguns casos amb una mutació en cada gen. Per altra banda, els dos gens presenten també nombrosos polimorfismes; variacions en la seqüència d'ADN amb una certa freqüència en la població ($\geq 1\%$). Algunes teories afirmen que alguns polimorfismes en aquest gens poden comportar un augment moderat del risc de càncer de mama i ovari però, no obstant això, existeixen poques evidències consistents.

¹⁷ Es coneix com l'efecte del fundador quan en una població aïllada, un individu – anomenat fundador- és portador d'una mutació germinal rara en la població general. Aquest efecte provoca que la freqüència d'aquesta mutació en la descendència d'aquest fundador sigui major que en la resta de la població.

Les mutacions que afecten els gens BRCA es poden classificar en:

- **Mutacions “frameshift”:** apareixen en fins a un 70% dels casos i consisteixen en l’eliminació d’un tros de la cadena d’ADN, cosa que provoca que es deixi de sintetitzar la proteïna o bé que l’alteració continuï present a la resta de la proteïna.
- **Mutacions missense:** es produeixen quan es substitueix només un nucleòtid¹⁸ de la cadena d’ADN, i per tant no s’altera la resta de la proteïna.
- **Les mutacions nonsense:** es produeixen quan es substitueix un tros més gran de la cadena però tot i això no es deixa de sintetitzar la proteïna.
- **Les mutacions splice-site:** aquestes mutacions, quan es manifesten produeixen que la proteïna sintetitzada sigui defectuosa.
- **Les mutacions de regulació:** són aquelles que causen la pèrdua de la síntesis de la proteïna del cromosoma mutat.

3.4 SÍNDROMES I ALTRES GENS LLIGATS AL CÀNCER DE MAMA

En l’actualitat, pocs són els gens coneguts clarament responsables de la síndrome del càncer de mama i ovari hereditari. Els gens BRCA1 i BRCA2 són els que s’associen a una major proporció –al voltant del 40%- de casos de càncer de mama. Els dos són gens d’alta penetrància, és a dir, un percentatge elevat dels individus que han heretat una mutació acaba desenvolupant la malaltia. No obstant això, en el 60% dels casos existeixen altres gens alterats responsables del càncer de mama hereditari. Aquests gens es coneixen genèricament com a BRCAX però no ha sigut del tot fructuosa.

Una part dels casos pot associar-se a síndromes infreqüents, en els quals el càncer de mama només és un dels components. Totes elles presenten freqüències d’incidència en la població molt baixes cosa que provoca que la seva contribució al nombre de casos de càncer de mama hereditari sigui molt escassa (*veure figura 56*). Entre aquestes síndromes associades al càncer de mama convé destacar:

¹⁸ Els nucleòtids són les unitats estructurals bàsiques de la seqüència d’ADN.

- **Síndrome de Li-Fraumeni:** la mutació del gen TP53 provoca un augment elevat del risc a patir càncer de mama i altres tipus de tumors (sarcomes, leucèmies, tumors cerebrals, etc).
- **Síndrome de Cowden:** la majoria de pacients amb aquesta síndrome tenen una mutació en el gen PTEN que provoca una infreqüent predisposició al càncer de mama i de tiroides, a més d'alteracions cutànies.
- **Síndrome de Peutz-Jeghers:** la mutació del gen LKB1- STK11 incrementa el risc de patir càncer de mama així com l'aparició d'alteracions mucocutànies.
- **Ataxia-telangiectasia:** la mutació del gen ATM, que segons s'ha calculat pot afectar fins a un 1% de la població sembla tenir un risc augmentat de càncer de mama.

De la mateixa manera alguns estudis apunten que la mutació del gen CHEK2, crucial en la reparació del ADN i el manteniment de la integritat del genoma i de la regulació del cicle cel·lular podria duplicar el risc de patir càncer de mama. I és que s'ha observat una major incidència d'aquesta mutació en famílies amb càncer de mama i ovari sense mutacions en el BRCA1 ni en el BRCA2. La freqüència d'aquesta mutació és encara major en famílies amb casos de càncer de mama masculí o mama bilateral. No obstant això, a la població espanyola no s'ha observat la incidència d'aquesta mutació.

Font: American Cancer Society

GENS LLIGATS AL CÀNCER DE MAMA

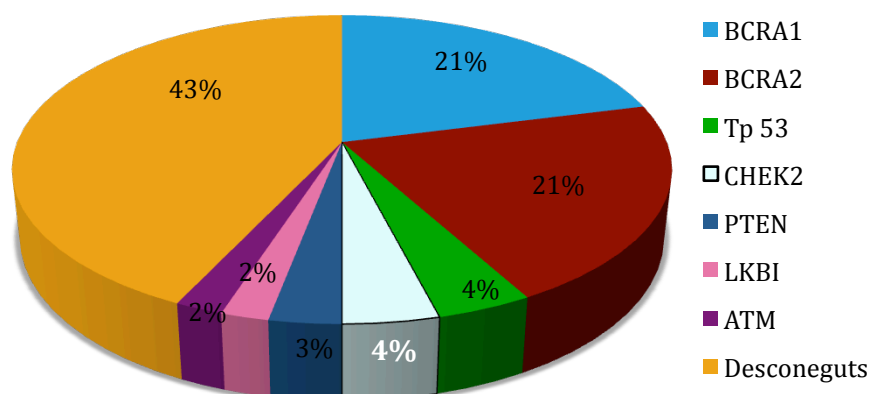


Fig. 62 Gràfica circular amb el percentatge de les mutacions en els diferents gens que causants del càncer de mama.

3.5 PENETRÀNCIA DE LES MUTACIONS EN ELS GENS BRCA

La persona portadora d'una mutació germinal en els gens BRCA1 o BRCA2 té un risc molt alt d'acabar desenvolupant càncer de mama al llarg de la seva vida; ara bé, aquest risc o penetrància no és del 100%. La penetrància d'aquestes mutacions és variable ja que intervenen almenys tres factors coneguts com són:

- ***El tipus i la localització de la mutació*** dins del gen, que fa que els efectes sobre la proteïna sintetitzada puguin ser més o menys severes. Hi ha mutacions que provoquen un trencament total de la proteïna mentre que d'altres només la modifiquen lleugerament.
- ***Factors exògens***: existeixen molts factors que poden accelerar o retrassar el desenvolupament d'un tumor. Els més significatius en el cas dels gens BRCA són els anticonceptius orals que tot i que poden reduir fins a un 50% el risc de càncer d'ovari tenen efectes contraindicatoris en quant al càncer de mama. Un altre factor de risc significatiu és l'embaràs ja que durant aquesta etapa es produeix un augment de la proliferació cel·lular en la mama, úter i ovari cosa que pot resultar perillós en cas de ser portadora d'una mutació en els gens BRCA.
- ***Gens modificadors***: els gens modificadors són aquells que poden alterar l'efecte d'un gen d'alta susceptibilitat com són el BRCA1 i el BRCA2. En els últims anys han aparegut diferents estudis que suggereixen que determinats gens podrien modificar el risc de desenvolupar càncer de mama o ovari. No obstant això només un gen; el RAD51, ha demostrat augmentar encara més el risc de patir càncer de mama en aquelles persones portadores d'una mutació en el BRCA2.

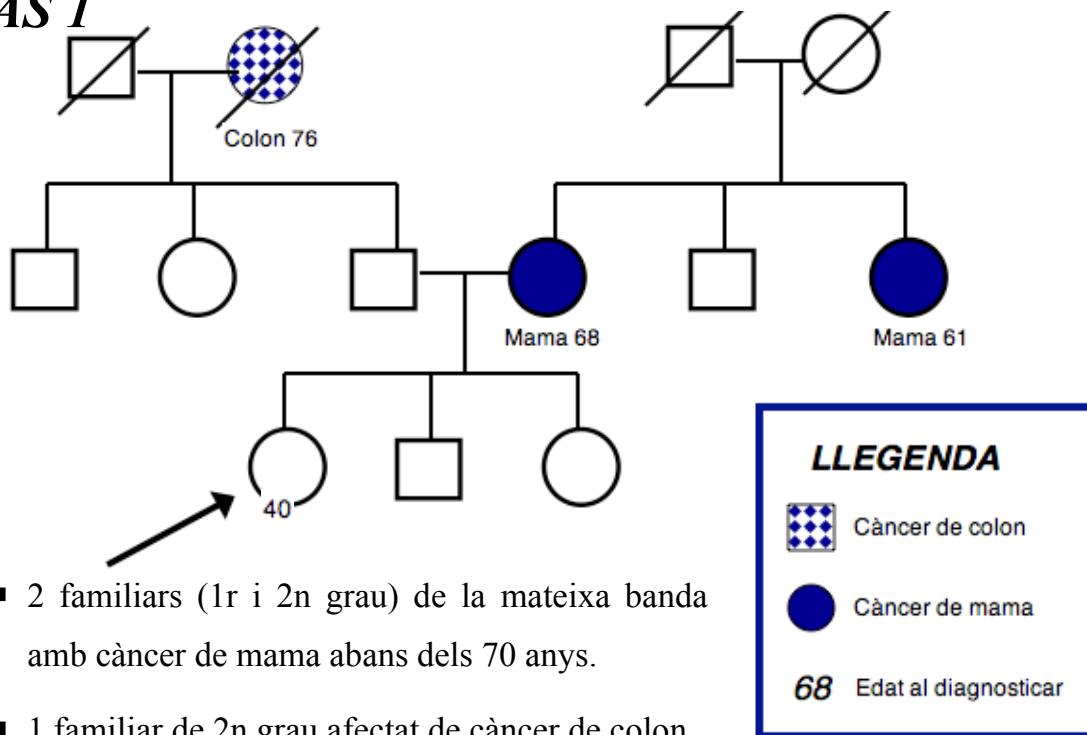
Així doncs la penetrància dels gens BRCA1 i BRCA2 depèn del tipus i localització de la mutació però també sobretot a la població analitzada. En general, però, es considera que el risc mitjà d'una persona portadora d'una mutació en aquests gens de patir càncer de mama oscil·la entre el 45 i el 80%.

3.6 AVALUACIÓ DEL RISC DE SER PORTADOR D'UNA MUTACIÓ

Com hem vist en els apartats anteriors, les mutacions en alguns gens com el BRCA1 o el BRCA2 van estretament relacionades amb el desenvolupament d'un càncer de mama o ovari. Per a conèixer amb total certesa si un individu és portador o no d'alguna d'aquestes mutacions és necessari realitzar-se un estudi genètic; ara bé, existeixen models empírics, genètics i taules de prevalença que, analitzant els familiars d'una persona permeten estimar amb precisió quina és la probabilitat que aquesta sigui portadora d'alguna mutació en aquests gens. D'aquesta manera es pot diferenciar els casos amb un risc alt en els que s'aconsellaria un estudi genètic dels casos en que aquest risc és baix o moderat.

Amb l'ajuda d'un d'aquests models empírics, el *Myriad* (veure annex B), hem pogut calcular en diversos casos hipotètics el risc que tindria la persona assenyalada a ésser portadora d'alguna mutació en els gens BRCA.

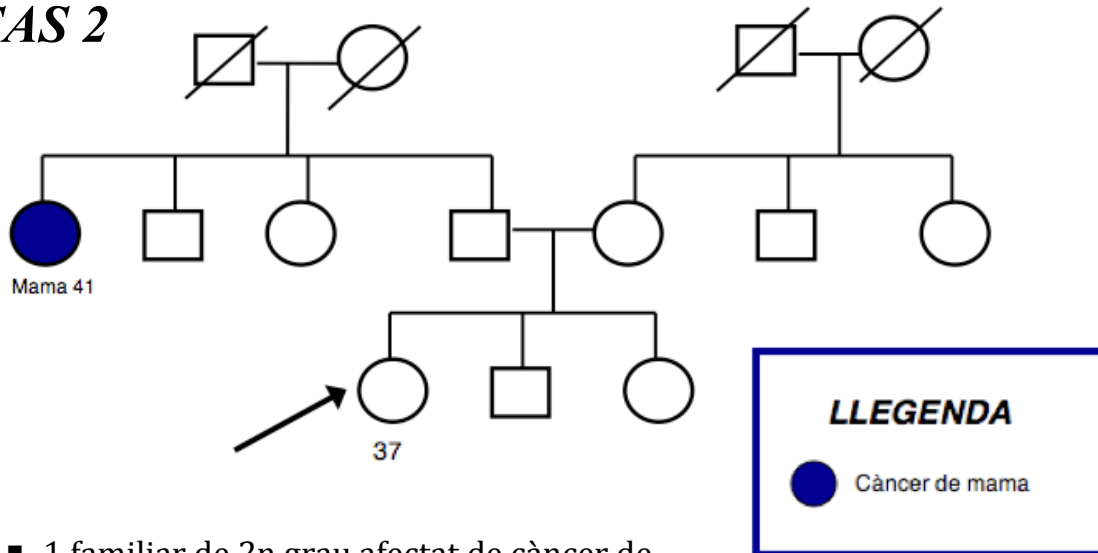
CAS 1



- 2 familiars (1r i 2n grau) de la mateixa banda amb càncer de mama abans dels 70 anys.
- 1 familiar de 2n grau afectat de càncer de colon

RISC MODERAT: el risc de l'individu a ser portador és d'un 8%, així doncs no s'aconsellaria la realització d'un estudi genètic però sí que es procediria a la realització d'una mamografia anual per a fer un bon seguiment del cas.

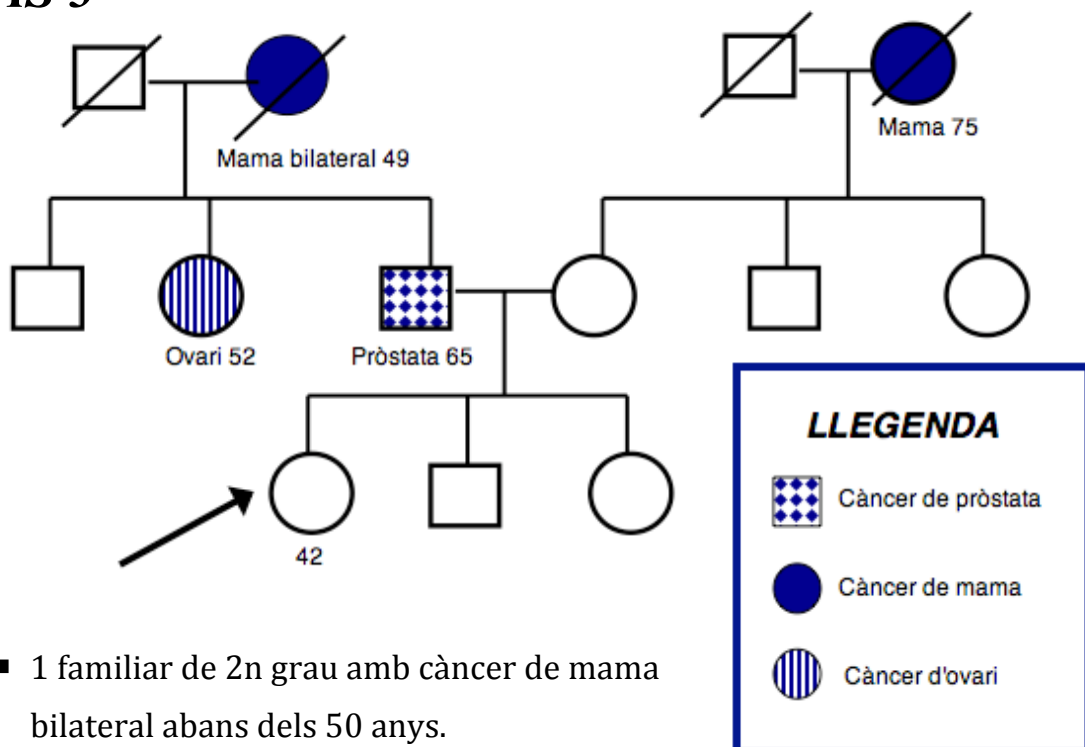
CAS 2



- 1 familiar de 2n grau afectat de càncer de mama abans dels 50 anys.

RISC BAIX-MODERAT: el risc de l'individu a ser portador és d'un 4,5%, així doncs no s'aconsellaria realitzar un estudi genètic però sí que s'aconsellaria la realització d'una mamografia anual per a fer un bon seguiment del cas.

CAS 3

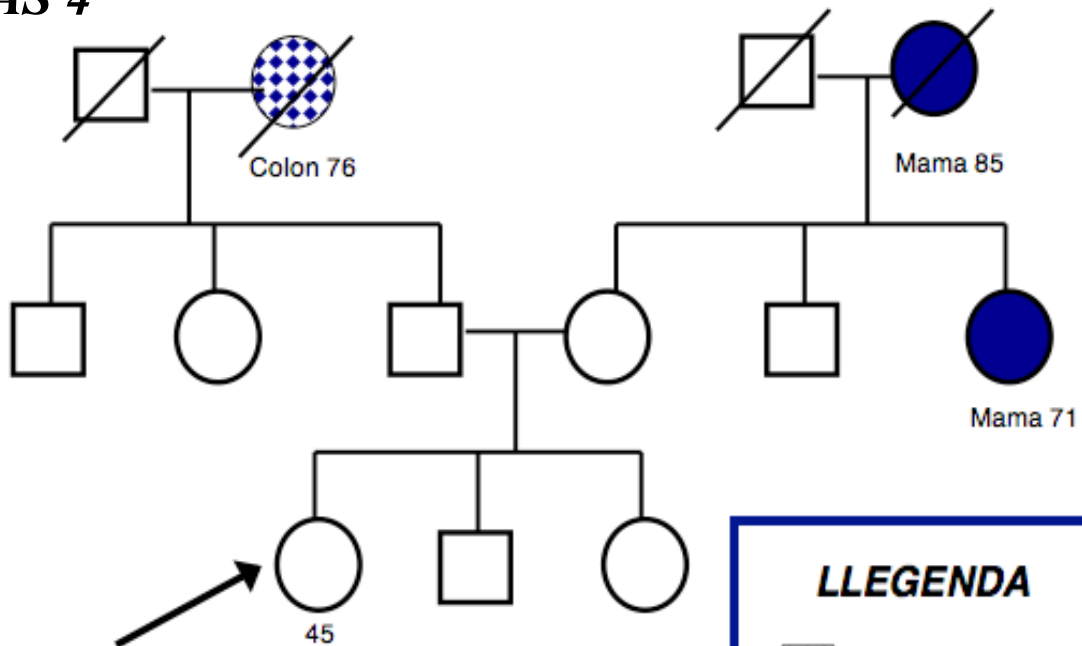


- 1 familiar de 2n grau amb càncer de mama bilateral abans dels 50 anys.

- 1 familiar de 2n grau amb càncer de mama després dels 70 anys.
- 1 familiar de 2n grau amb càncer d'ovari.
- 1 familiar de 1r grau amb càncer de pròstata.

RISC ALT: el risc de l'individu a ser portador és d'un 14,5% per la qual cosa s'aconsellaria fer un estudi genètic així com un seguiment exhaustiu del pacient per ajudar a reduir el risc de desenvolupar la malaltia.

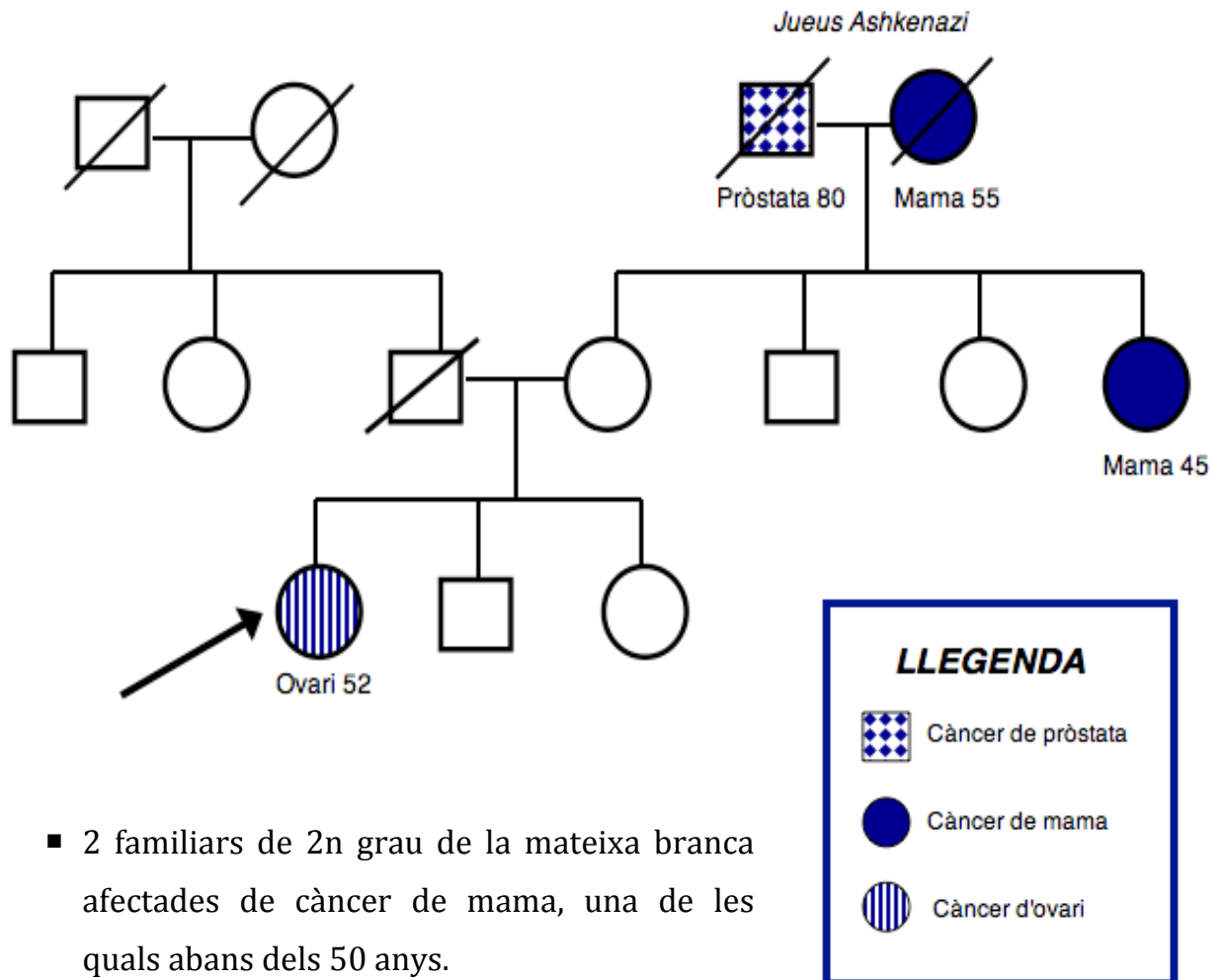
CAS 4



- 2 familiars de 2n grau afectades de càncer de mama després dels 70 anys.
- 1 familiar de 2n grau amb càncer de colon després dels 70 anys.

RISC BAIX: el risc de l'individu a ser portador és d'un inferior al 2,5% per això no es realitzarà un estudi genètic i es procedirà a fer una mamografia cada 1 o 2 anys a partir dels 50 anys.

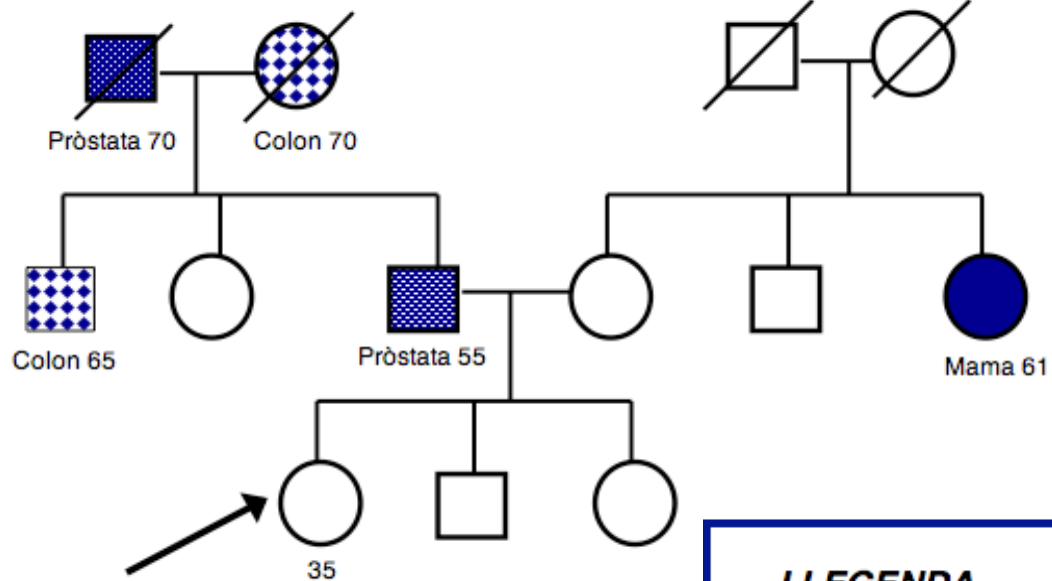
CAS 5



- 2 familiars de 2n grau de la mateixa branca afectades de càncer de mama, una de les quals abans dels 50 anys.
- 1 familiar de 2n grau afectat de càncer de pròstata.
- Càncer d'ovari als 52 anys.
- Família materna de raça jueva Asquenazites (Ashkenazi).

RISC ALT: el risc de l'individu a ser portador és d'un 40%, una xifra molt elevada per la qual cosa s'aconsellaria fer un estudi genètic, un seguiment exhaustiu del pacient i també es podria plantejar algun tipus de cirurgia preventiva per tal d'evitar que la persona acabi desenvolupant càncer de mama.

CAS 6



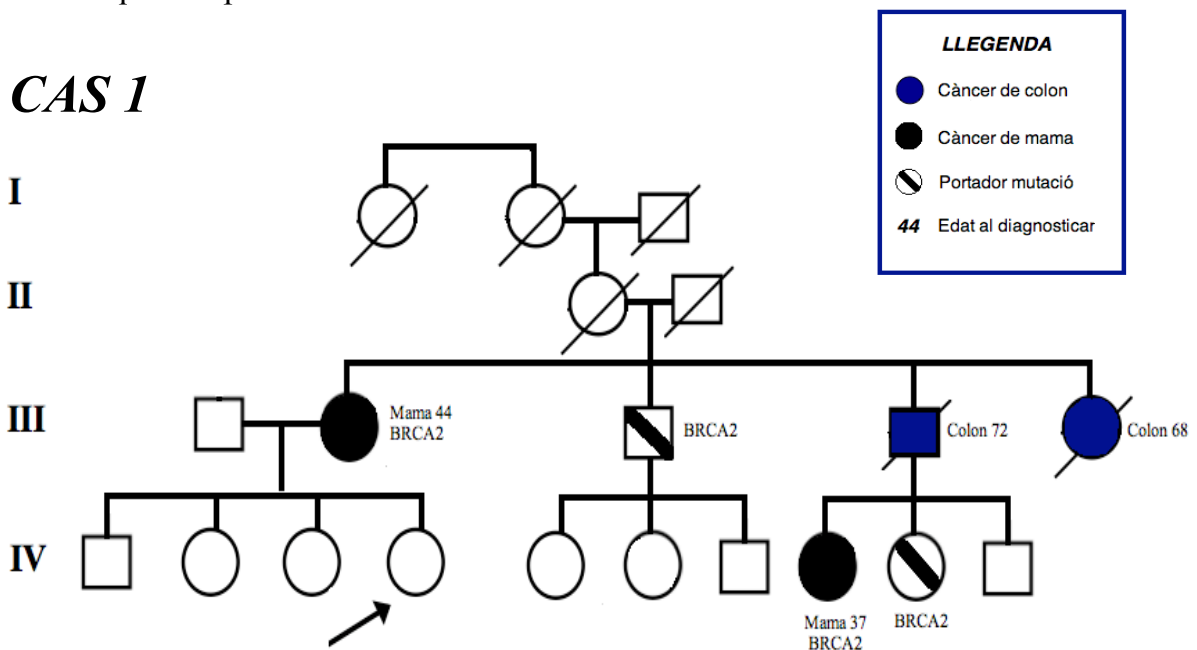
- 1 familiar de 2n grau afectada de càncer de mama després dels 50 anys.
- 2 familiars de 1r i 2n grau amb càncer de pròstata passats els 50 anys.
- 2 familiars de 2n grau amb càncer de colon diagnosticats després dels 50 anys.
- Nombrosos casos de càncer en una mateixa branca familiar però sense que estiguin interrelacionats; és a dir, l'alta incidència del càncer dins d'aquesta família es deu a agents externs comuns ens tots els membres de la família.

RISC BAIX-MODERAT: el risc de l'individu a ser portador no supera el 4% per la qual cosa, tot i el grau d'incidència del càncer dins de la família, no s'aconsella realitzar un estudi genètic. Ens trobem davant d'un cas de càncer familiar on una de les possibles causes de l'aparició dels càncers podrien ser alguns factors externs o l'estil de vida i l'alimentació que es segueix. Seria aconsellable però començar a realitzar mamografies anuals a partir dels 50 anys per a poder diagnosticar a temps l'aparició d'un possible tumor.

3.7 CASOS REALS D'ESTUDIS GENÈTICS

Un cop s'ha calculat –matemàticament– el risc que té una persona a portar alguna mutació en els gens BRCA1 i BRCA2 i s'ha observat que aquest risc és elevat; és a dir, que té més d'un 10% de probabilitats de ser portadora, si el pacient ho consenteix es pot procedir a fer un estudi genètic per a conèixer la resposta. A la hora de fer un estudi genètic, és important començar analitzant el familiar més gran (si ho consenteix) del qual se sospita que podria ser també portadora. D'aquesta manera, en cas de donar negatiu es poden estalviar la realització d'unes quantes proves.

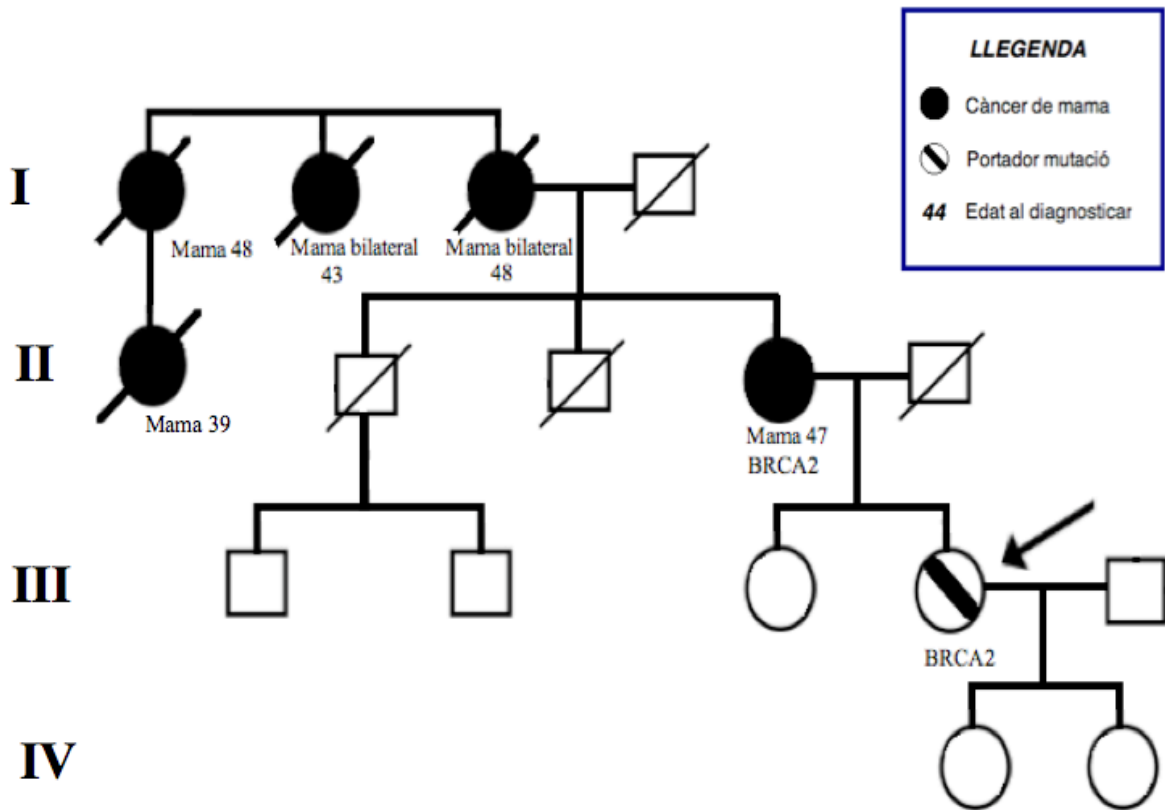
CAS 1



La pacient assenyalada (individu IV-4) té familiars de 1er grau amb una mutació al gen BRCA2, concretament la seva mare (individu III-2) que va ser diagnosticada de càncer de mama als 44 anys. A més, té un tiet (individu III-2) i una cosina (individu IV-9) amb la mutació però que no han desenvolupat càncer i un tiet (individu III-3) i una tieta (individu III-4) difunts de càncer de colon.

Com que la seva mare és portadora, l'individu té un 50% de probabilitats d'haver heretat la mutació familiar en el gen BRCA2. Un cop el pacient decideix realitzar-se l'estudi genètic, els resultats conclouen que no ha heretat la mutació, per la qual cosa el risc que té a desenvolupar càncer de mama és igual a la resta de la població.

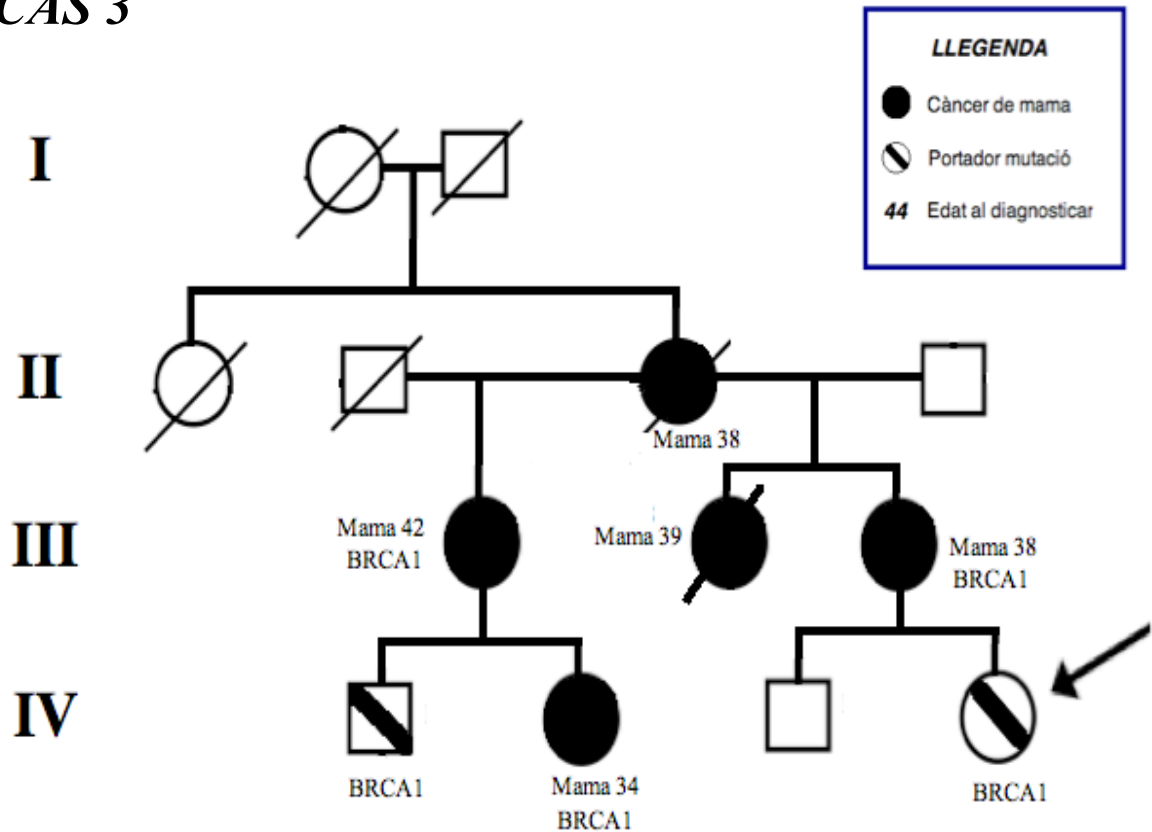
CAS 2



Després de realitzar el pedigree podem observar que la pacient assenyalada (individu III-4) té familiars de 1er grau amb una mutació al gen BRCA2, concretament la seva mare (individu II-4) que va ser diagnosticada de càncer de mama als 47 anys però que afortunadament ja ha superat. A més, la seva àvia materna (individu I-3) i una germana seva (individu I-2) van patir càncer de mama bilateral abans dels 50 anys. Finalment, una altra germana de l'àvia materna (individu I-1) i la filla d'aquesta (individu II-1) van ser diagnosticades també de càncer de mama a una edat relativament precoç.

Com que la seva mare és portadora de la mutació en el gen BRCA2, l'individu assenyalat té un 50% de probabilitats de ser també portadora. En aquest cas, l'individu no té tanta sort ja que els resultats de l'estudi mostren que és portadora de la mutació familiar. Així doncs, té fins a un 80% de possibilitats de desenvolupar càncer de mama i un 20% de patir càncer d'ovari. A més, també té un risc elevat de patir altres tipus de càncer. Pel que fa a les filles de la pacient, aquestes tenen un 50% de probabilitats d'haver heretat la mutació. Per tant, aquesta família estaria classificada com un cas d'alt risc de patir càncer de mama.

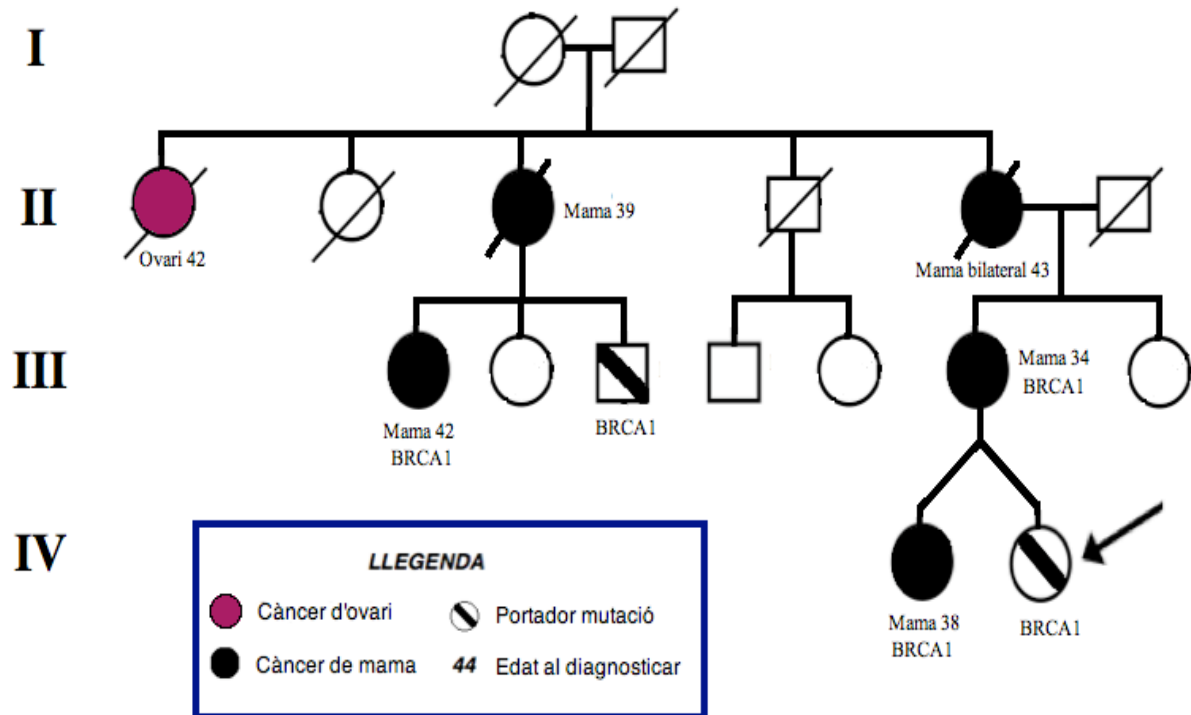
CAS 3



La pacient assenyalada (individu IV-4) té la mare (individu III-3) que va patir càncer de mama abans dels 40 anys i a qui es va detectar una mutació al gen BRCA1. A més, la seva àvia materna (individu II-3) també va patir la mateixa malaltia abans dels 40 anys així com dues tietes (individus III-1 i III-2), una de les quals va ser detectada com a portadora de la mutació mentre que l'altra va morir a causa de la malaltia. També té una cosina (individu IV-2) que ha patit càncer de mama i és portadora de la mutació i un cosí (individu IV-1) que també ha resultat ser portador de la mutació en el gen BRCA1.

Així doncs, com que la mare de la probant és portadora de la mutació, hi ha un 50% de probabilitats que la pacient també sigui portadora. En aquest cas, un cop analitzat el material genètic de la pacient, es conclou que també és portadora d'una mutació familiar a gen BRCA1 per la qual cosa té fins a un 80% i un 20% de probabilitats de desenvolupar càncer de mama i d'ovari respectivament així com un risc més elevat que el de la resta de població a patir altres tipus de tumors.

CAS 4



En aquest cas, podem assegurar que el pacient assenyalat (individu IV-2) és portador d'una mutació en el gen BRCA1 ja que la seva germana bessona univital·lina (individu IV-1) amb qui comparteix la mateixa informació genètica s'ha realitzat un estudi genètic i els resultats han confirmat la presència d'una mutació en aquest gen. Resulta curiós que una germana bessona hagi desenvolupat el càncer de mama i l'altre no ja que ambdues són portadores de la mateixa mutació i a més comparteixen la resta del material genètic. Això es deu a que la presència d'una mutació no va sempre lligada amb la presència d'un tumor. Si és cert que això es pot arribar a complir en el 80% dels casos, en el 20% restant, la persona portadora de la mutació no desenvoluparà la malaltia.

En aquest cas doncs, podem afirmar que ningú està predestinat a patir càncer sinó que com a màxim es pot heretar un major risc o probabilitat de desenvolupar la malaltia. De totes maneres cal no oblidar que el càncer té un origen multifactorial; és a dir, no totes les causes de l'aparició d'un tumor es troben en el material genètic que heretem dels nostres progenitors.

3.8 PREVENCIÓ DEL CÀNCER DE MAMA HEREDITARI

La penetrància de les mutacions en els gens BRCA es calcula que és del 75%; així doncs el 25% de les persones a qui s'ha detectat una mutació en aquests gens no acaben desenvolupant càncer de mama al llarg de la seva vida. Aquest fet es deu a que el càncer és el resultat de la interacció entre els factors genètics i els factors ambientals. Així doncs, quines opcions existeixen per tal de disminuir l'impacte de la malaltia?

- **Prevenció primària:** aquest grup inclou mesures que tenen com a objectiu evitar que apareixi la malaltia. En aquest grup s'inclou la modificació de l'estil de vida, el possible ús de fàrmacs preventius (quimioprofilaxis) i la realització de la cirurgia profilàctica (extirpació de les dues mames o dels dos ovaris). Estudis recents en pacients portadores d'una mutació en els gens BRCA han demostrat que aquest tipus de cirurgia disminueix significativament el risc de desenvolupar càncer de mama però no en redueix la mortalitat.
- **Prevenció secundària o cribatge:** aquest grup inclou mesures que tenen com a objectiu diagnosticar la malaltia abans que es manifesti clínicament. En aquest grup s'inclouen l'autoexploració, l'exploració clínica i la realització d'exploracions complementàries com la mamografia, la ecografia i la ressonància magnètica entre d'altres.

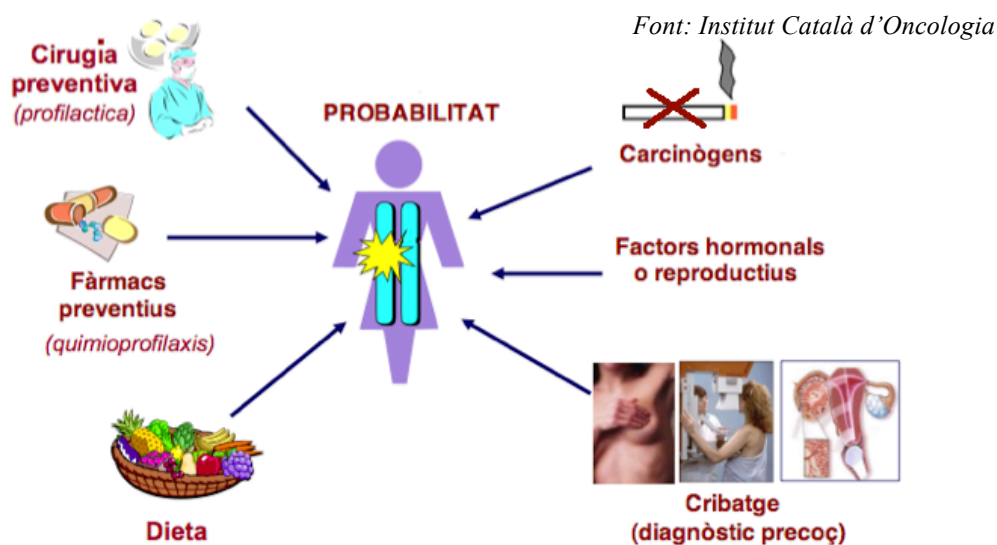


Fig. 63 Diferents mesures existents de prevenció del càncer de mama.

4. ELS ESTUDIS GENÈTICS: UN SERVEI O UN NEGOCI?

Últimament s'està fent molt ressò de la importància actual i futura dels estudis genètics en la societat; ja no només dins el camp de la medicina sinó també en el camp laboral, personal, etc. Però, certament, quina és la principal funció dels estudis genètics?

Un estudi genètic permet diagnosticar la susceptibilitat que té un individu a patir una malaltia genètica a la vegada que també permet determinar un possible genotip de la seva ascendència.

Per a realitzar un estudi genètic es precisa una petita mostra de sang o de saliva –la qual conté el material genètic de l'individu- que s'analitzarà per a detectar possibles mutacions o condicions genètiques que puguin comportar un desordre genètic important.

Amb els resultats d'aquest estudi, es pot valorar més concretament:

- El pronòstic, la gravetat i les possibles complicacions de la malaltia.
- Les possibilitats de supervivència del pacient.
- El tractament i seguiment que cal aplicar al pacient.
- L'edat d'aparició de la malaltia.
- El grau de penetrància i expressivitat de la malaltia.

Ara bé, els estudis genètics, com molts d'altres estudis científics tenen un cost molt elevat ja que requereixen l'ús d'instal·lacions d'última generació, el treball de varis especialistes, etc. A més també van lligats amb una forta discussió ètica ja que hi ha qui creu que poden portar a una discriminació genètica. Per aquests motius, entre d'altres, els estudis genètics sempre van lligats amb el consell genètic.

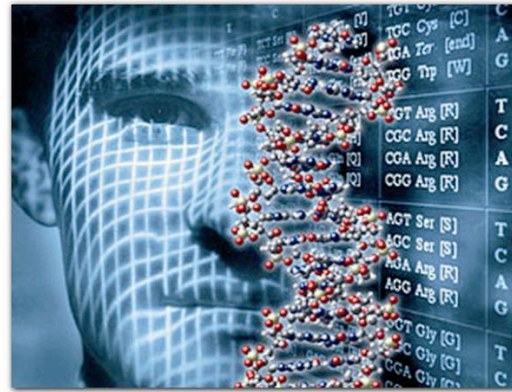


Fig. 64 Els estudis genètics permeten conèixer la predisposició d'un individu a patir una malaltia.

4.1 EL CONSELL GENÈTIC: EL PRIMER PAS D'UN LLARG CAMÍ

El consell genètic té com a finalitat reconèixer les necessitats mèdiques i psicològiques de l'individu i la família que es realitzen un estudi genètic. És un procés comunicatiu on els professionals ajuden al pacient a:

1. Entendre els aspectes mèdics de la malaltia o síndrome, incloent el diagnòstic, les possibles causes i el tractament mèdic actual.
2. Diferenciar com l'herència pot contribuir a la malaltia o síndrome del risc de transmissió a familiars.
3. Entendre les opcions per tal de minimitzar el risc de transmissió a familiars.
4. Escollir l'actuació més apropiada en funció del risc, la dinàmica familiar, els seus principis ètics, culturals i/o religiosos i actuar d'acord amb aquests principis.
5. Adaptar-se de la millor manera possible a la malaltia i al risc de transmetre-la.

PROCÉS DEL CONSELL GENÈTIC

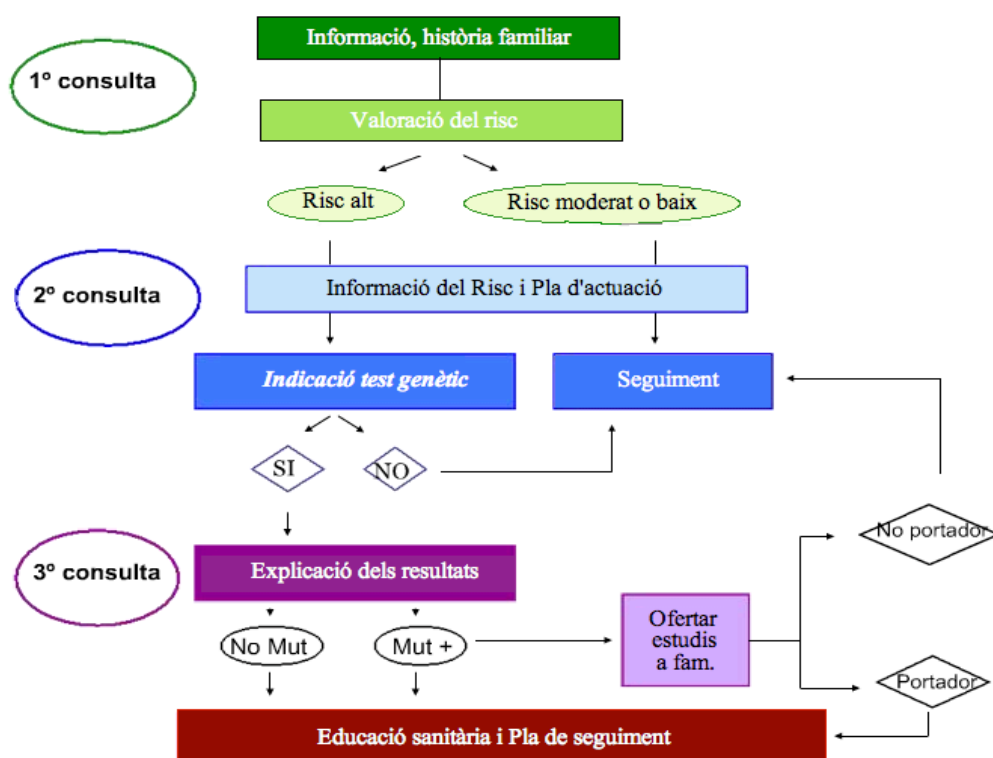


Fig. 65 Algoritme del consell genètic.

El consell genètic en el càncer és una activitat sanitària relativament recent i sorgeix com a conseqüència de la identificació i caracterització dels gens amb una marcada predisposició al càncer. Saber que alguns individus heretaven dels seus pares gens alterats que els predisposaven a desenvolupar càncer a edats joves, aviat es va convertir en un seriós problema sanitari que requeria solucions eficaces.

No és d'estranyar doncs, que cada vegada sigui més habitual que les dones amb antecedents personals i familiars de càncer de mama que sospiten d'algun tipus de predisposició hereditària busquin assessorament en un especialista. Ara bé, tot i els possibles avantatges que pot comportar la identificació d'una mutació, no totes aquestes dones necessiten realitzar-se un estudi genètic. Així doncs, qui són els candidats per a realitzar-se un estudi genètic? Per a poder respondre aquesta pregunta és molt important primer de tot conèixer la història personal i familiar.

Obtenir i analitzar un arbre genealògic és vital en el consell genètic; d'aquesta manera i amb l'ajuda de varis models empírics i genètics, es pot classificar el pacient segons el seu grau de predisposició al càncer de mama de la següent manera:

- **Risc baix:** pot ser que hagi algun cas de càncer en la família, però segueixen un patró com en la resta de la població i, per tant, és poc probable que es degui a una predisposició genètica.
- **Risc moderat:** són famílies amb diversos casos de càncer de mama o ovari però amb algunes característiques inconsistents. Es pot realitzar un estudi genètic encara que la probabilitat d'identificar una mutació sigui molt baixa.
- **Risc elevat:** es classifiquen en aquest grup aquelles famílies amb nombrosos casos de càncer de mama o ovari a edats inferiors dels 50 anys o bé si un mateix pacient ha desenvolupat més d'un tipus de càncer. També s'inclouen en aquest grup a aquelles famílies amb un cas de càncer de mama masculí i les famílies descendents dels jueus Ashkenazi. L'estudi genètic pot ser una opció per a confirmar la sospita clínica i distingir aquells individus portadors dels que no ho són.

Només una tercera part dels pacients que reben consell genètic s'acaben realitzant un estudi genètic. A part dels antecedents familiars que acabem d'esmentar, també cal tenir en compte d'altres motius a l'hora de decidir-se a fer aquest pas com són:

- L'existència d'un test genètic els resultats del qual siguin rellevants i fàcils d'interpretar.
- L'existència de tècniques de tractament aplicables en cas que el resultat acabés sent positiu.
- L'existència d'un possible benefici mèdic en la identificació d'un portador de la mutació.
- El pacient desitgi lliurement i voluntàriament conèixer la informació.

4.2 BENEFICIS I LIMITACIONS DELS ESTUDIS GENÈTICS

Conèixer l'estat del nostre material genètic comporta molts beneficis; en certa manera perquè és gràcies a ell que som el que som, som qui som i som com som. Molta gent conviu dia rere dia amb el neguit de saber que potser està predestinat a patir una malaltia i per això en aquests casos els estudis genètics tenen tanta rellevància. Alguns dels beneficis més importants que comporta la realització d'un estudi genètic són:

- Aconseguir un millor enfocament amb diagnòstic, el tractament i el seguiment d'una malaltia; el càncer de mama en el cas que ens ocupa.
- Identificar als no portadors d'una família amb una mutació coneguda i que per tant tindran el mateix risc que la resta de la població a desenvolupar el càncer de mama.
- Ajudar a canviar la conducta social i la forma de vida en aquelles persones portadores per evitar que desenvolupin el càncer de mama.
- Informar, prevenir i assessorar la resta de la família per tal de minimitzar el risc d'aquests a desenvolupar la malaltia.

D'altra banda, però, els estudis genètics també comporten unes limitacions que cal tenir sempre en compte:

- **Resultat no conclouent:** tot i la ràpida evolució de la genètica en aquestes últimes dues dècades, avui en dia les mutacions que es poden detectar amb els estudis genètics són una minoria molt petita del total de mutacions perjudicials que afecten a l'espècie humana. Així doncs els estudis genètics permeten identificar només aquelles persones portadores d'una mutació coneguda mentre que la resta n'obtenen un resultat incert ja que continuen essent desconeguts de la causa de la seva malaltia
- **Resultat positiu en una persona sana:** aquest fet pot ocasionar ansietat, angonya i depressió al pacient, així com un excés de preocupació i sensació de culpabilitat davant el risc de transmissió a la descendència. No obstant això, també permet que la persona s'adhereixi a unes mesures de seguiment més intensives que permetin una detecció precoç o prevenció del càncer de mama. Cal recordar però que els resultats indiquen només una probabilitat i no pas la certesa de desenvolupar un càncer de mama.

4.3 ELS PRINCIPIS BIOÈTICS EN ELS ESTUDIS GENÈTICS

La informació genètica d'una persona pot afectar la intimitat personal i familiar ja que el resultat del estudi genètic és rellevant per a tota la seva família biològica. No és estrany doncs, que a la hora d'assessorar genèticament a un individu o família amb predisposició hereditària al càncer sorgeixin alguns dilemes ètics relacionats amb els principis de la bioètica. Aquests principis de la bioètica que s'ha de complir en tots els processos de diagnòstic genètic són:

- **Principi d'autonomia:** la realització d'un estudi genètic ha de ser una decisió presa voluntàriament i lliurement per un individu, evitant actituds de coacció per part dels professionals del consell genètic i per part dels propis membres de la família. S'ha de respectar el dret a saber o no saber si s'és portador d'una mutació però el més important és promoure actituds positives cap a la prevenció.

- **Principi de no-maleficència:** els estudis genètics s'han de realitzar intentant minimitzar els danys psicològics o desequilibris en les relacions familiars. Per això es recomana sempre l'avaluació psicològica del pacient abans de portar-se a terme l'estudi.
- **Principi de beneficència:** igual que per a altres intervencions sanitàries, l'estudi genètic ha d'ofrir-se únicament quan es pensa que els beneficis de l'estudi sobrepassen els seus riscos i que els resultats milloraran el benestar de l'individu. En l'assessorament genètic en càncer, el professional no s'ha de deixar dur pel principi de beneficència, el qual ha de quedar sempre superat pel d'autonomia i pel de no-maleficència.
- **Principi de justícia:** una vegada s'ha acceptat l'estudi genètic en el càncer com una prestació sanitària més s'ha d'intentar que no es produeixin desigualtats socials i territorials en l'accés a aquests serveis ja que en el nostre país la sanitat és pública, gratuïta i universal. Degut als elevats costos dels estudis genètics els professionals d'aquest camp han de saber ajustar ens quins casos és necessari o no la realització d'un estudi genètic.

4.4 ÈTICA I MORAL EN LA GENÈTICA

La nova genètica ens ha col·locat en el llindar d'una nova era en què s'han sobrepassat els límits de la medicina o de la biologia. A mesura que va avançant aquesta ambiciosa empresa científica, podem anar llegint fragments dels textos individuals, que és realment en el que consisteix el nou diagnòstic genètic. I la pregunta que cal plantejar-se i intentar contestar col·lectivament i democràticament, és: què volem fer amb aquesta informació? A qui pertany? Com l'utilitzarem?



La informació genètica té una sèrie de característiques que la fan ser objecte d'una especial protecció. Per a alguns, totes les dades

Fig. 66 La informació genètica està formada per milions de peces que mica en mica es van desxifrant.

mèdiques, incloent la informació genètica, mereixen els mateixos nivells de confidencialitat. És evident, però, que la percepció social no és aquesta; ja sigui a causa de fets històrics encara recents com la segona guerra mundial o bé perquè encara existeix una certa incertesa sobre les conseqüències socials, laborals i personals d'aquesta informació -especialment en la predicció de malalties com el càncer i la demència-.

Entre altres coses el que s'intenta és garantir que l'accés a les dades que s'obtinguin en els estudis genètics estigui vetat a tercers com per exemple les companyies d'assegurances. Ara bé, es pot permetre que una persona portadora d'un gen mutat no ho comuniqui a la seva parella i tinguin descendència fins i tot sabent l'alt risc que tindran els seus fills a desenvolupar una malaltia? Es correcte no comunicar a l'empresa la condició genètica d'una persona que exerceix una professió al servei de tercers, com pot ser un cirurgià o un pilot d'avions? La confidencialitat de la informació és una peça clau per tal d'evitar situacions anormals, però a mesura que anem avançant en el camp de la genètica, els interrogants no fan sinó multiplicar-se.

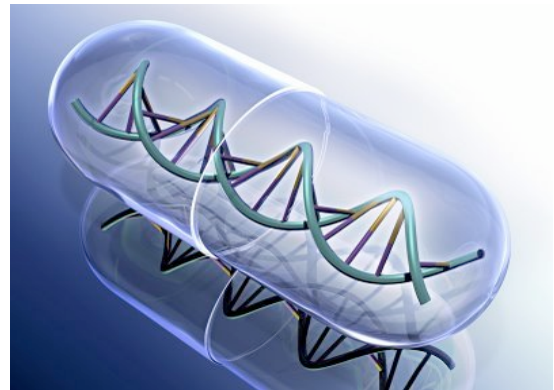


Fig. 67 El material genètic és una informació de gran valor guardada a l'interior de les cèl·lules.

Avui en dia aquests estudis genètics encara es realitzen en molt poques malalties i requereixen una determinada infraestructura que fa pràcticament obligat el seu estudi en hospitals o altres centres especialitzats. Aquest fet implica que les situacions anteriorment plantejades estiguin relativament ben controlades al existir un contacte directe i una informació exhaustiva amb el pacient abans de realitzar la prova.

No obstant això, recentment s'han començat a introduir en el mercat els anomenats “kits de diagnòstic” (semblants als tests d'embaràs) que poden ser utilitzats per laboratoris, per qualsevol professional o fins i tot per la pròpia persona per realitzar diagnòstics d'algunes malalties genètiques com per exemple el càncer de mama i ovari hereditaris. Aquests productes són molt perillosos ja

que per a interpretar correctament els resultats es requereix una profunda experiència genètica i aquest no sol ser el cas de la persona que utilitza aquests “kits personalitzats”. A més a més, les empreses encarregades de realitzar aquests estudis genètics privats s’encarreguen d’inflar i exagerar les dades relacionades amb el càncer de mama per augmentar així el temor de la població a desenvolupar aquesta malaltia i incrementar conseqüentment els estudis genètics realitzats.

La frase adjunta, extreta directament de la pàgina d’informació al pacient d’una empresa ofertant d’aquests estudis genètics¹⁹ és una clara i evident mostra de la tergiversació que fan aquestes empreses del càncer de mama:

“1 de cada 8 dones patirem càncer de mama al llarg de la nostra vida, i gran part d’ells tenen un component hereditari”.

En primer lloc, convé aclarir que a Espanya es calcula que només una de cada dotze dones desenvoluparà càncer de mama i no pas una de cada 8 tal i com s’afirma. D’altra banda, com s’ha observat al llarg del treball, el càncers de mama que tenen un component hereditari són, afortunadament, una minoria del total de càncers de mama.

La conseqüència a curt termini pot ser un increment i una universalització d’aquests tests genètics; convertint-se en una prova més per a les companyies d’assegurances mèdiques o bé per a poder accedir a determinats llocs de treball.

La prohibició d’usar aquests tests genètics de forma rutinària és quelcom que alguns països (pocs) han començat a implantar, però son molts encara els països que es mostren reticents a seguir aquest exemple. És important crear lleis que impedeixin la discriminació per motius genètics i evitin, al mateix temps l’eugenèsia o creació d’un món perfecte.

¹⁹ Consultar <http://www.ibbiotech.com/es/3-8-2/servicios-medicos/oncologia/estudio-cancer-de-mama/>

5. EL CÀNCER DE MAMA HEREDITARI SEGONS LES DONES AFECTADES

A més a més del treball teòric vam decidir realitzar una enquesta a dones afectades i així poder analitzar els resultats i comprovar algunes de les afirmacions fetes al llarg del treball.

L'enquesta va ser dirigida a totes les dones afectades de càncer de mama, ja sigui hereditari o no, independentment del temps que fa que van ser diagnosticades o de si actualment encara són tractades.

Per a poder fer un nombre considerable d'enquestes ens vam dirigir a diverses associacions de dones afectades de càncer de mama com per exemple el Grup Àgata o El Far de Sabadell.

Les conclusions més importants que hem extret del total de 41 enquestes són les següents:

Primer de tot, ens agradaria destacar l'edat mitjana de les 41 dones que ens han respòs les enquestes que és entre 46 i 47 anys ja que segons les nostres suposicions hauria de ser una mica més elevada. Podem suposar que és degut també a que normalment la gent que col·labora en aquest tipus d'associacions són dones de mitjana edat.

En quant al diagnòstic, els resultats han coincidit força amb els esperats: a un 49% de les dones li van diagnosticar el tumor durant una revisió periòdica o bé a través d'una mamografia i el 51% de les dones restant van notar certs símptomes, com un petit nòdul a la mama, i va acudir ràpidament al metge per a consultar-ho. Aquests resultats ens porten a pensar que les mamografies són eficaces a l'hora de prevenir però que fer-se una autoexploració mensual o bimensual i consultar el metge en cas de dubte podria ser encara més eficaç.

Pel que fa als factors de risc, dels que nosaltres vam anunciar a l'enquesta el més comú és haver tingut la menstruació abans dels dotze anys, seguit pel fet de no haver tingut fills i finalment seguit també pel fet de tenir un o més familiars de 1r grau afectats de càncer de mama. Aquest últim és força significatiu ja que fins a un 29% d'elles afirmen tenir un o més familiars afectats pel càncer de mama

(veure figura 29); ara bé, cal tenir en compte que el fet de tenir només un familiar de 1r grau afectat no significa que es tracti d'un càncer de mama hereditari.

Una dada que ens ha sorprès i que no esperàvem trobar és que dues dones han afirmat tenir un familiar

masculí proper afectat per un càncer de mama. És una dada important tenint en compte que tant sols 1 home de cada 99 dones pateix càncer de mama, i a més una de les dues afectades va afirmar que té una mutació en el gen BRCA2, que normalment apareix quan hi ha un home afectat a la família.

Tractant ara la prevenció els percentatges no són molt elevats, un 68% de les dones es feia mamografies periòdicament abans de patir càncer. El fet és que si tenim en compte la mitjana d'edat que hi ha de les 41 dones, que és de 46 anys aproximadament, podem veure que la majoria de dones encara no estaven en el grup d'edat a qui s'aconsella realitzar-se mamografies anualment. Així doncs, potser la solució seria disminuir l'edat en la qual es comencen a realitzar les mamografies periòdicament.

El 100% de les dones enquestades han estat sotmeses a una operació quirúrgica, però no totes han rebut el exactament el mateix tractament. Un 46% de les dones se'ls ha practicat una mastectomia, o sigui, l'extirpació total de la mama i al 54% restant se'ls ha practicat una tumorectomia, que consisteix en l'extirpació parcial de la mama. Val a dir, que algunes de les dones a part d'una mastectomia o una tumorectomia se'ls ha extirpat els ganglis limfàtics, que sovint poden estar afectats. Una dada que requereix ser anomenada és que un 22% de les dones han

Té algun familiar que hagi patit càncer de mama?

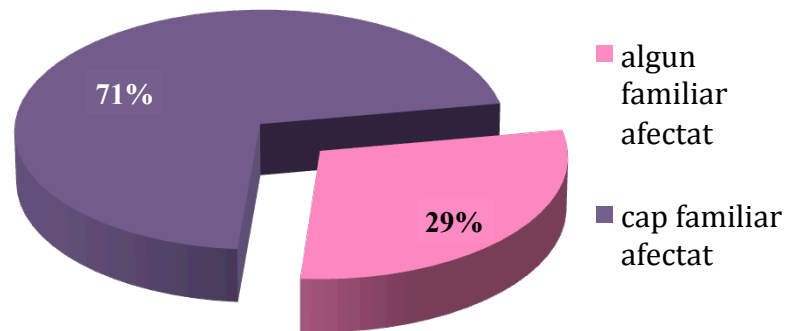


Fig. 68 Percentatge d'enquestats amb o sense familiars que hagin patit càncer de mama.

rebut tractament multidisciplinari format per quimioteràpia, radioteràpia i hormonoteràpia després de ser operades.

Finalment ens vam interessar pel tema dels estudis genètics ja que les dones afectades són les que millor poden saber com aquests afecten psicològicament. De totes les dones enquestades 5 van confirmar haver-se fet un estudi genètic, però només a una d'elles se li va detectar alguna mutació coneguda. Aquesta xifra pot semblar molt baixa, però de fet, tan sols entre un 5 i un 10% dels càncers de mama són hereditaris i no en tots els casos les pacients accepten realitzar-se un estudi genètic. El que sí que és cert és que gairebé totes les dones que s'han fet un estudi d'aquest tipus recomanarien fer-se també l'estudi, per exemple, a la seva filla. Podem deduir, per tant, que tot i que no sempre és beneficiós, en els casos que finalment es decideix portar-lo a terme dona uns resultats útils per a la pacient i la seva família.

Per últim caldria destacar que una mica més del 95% de les dones reivindica o manifesta que la informació genètica que s'extreu dels estudis ha de ser totalment confidencial. Tot i que aquesta resposta coincideix amb la nostra hipòtesi i amb la majoria de la societat creiem que és important remarcar el sentiment de les dones: el fet d'estar condicionat pels resultats d'un estudi no és fàcil i menys si un no pot decidir a qui i quan els hi ha de mostrar.

6. CONCLUSIONS

Quan vam començar a realitzar el treball de recerca ens vam plantejar la següent hipòtesi: estem predestinats a patir càncer de mama? Doncs bé, un cop acabat el treball podem dir que, amb els descobriments genètics del càncer de mama fets fins avui, **en la gran majoria dels casos NO s'està predestinat a patir càncer de mama**. Aquesta conclusió es basa principalment en dos fets analitzats al llarg del treball com són:

- En primer lloc, cal tenir en compte que els càncers de mama hereditaris constitueixen només un 5% del total de casos. Per aquest motiu, la gran majoria de càncers de mama es desenvolupen de forma esporàdica; és a dir, no existeix cap indicatiu d'una predisposició hereditària a patir aquesta malaltia.
- Per altra banda, en els principals gens associats a una predisposició al càncer de mama, el BRCA1 i el BRCA2, és necessària l'alteració dels dos al·lels o còpies per tal que es desenvolupi un tumor. Aquesta segona alteració, però, afortunadament no es dona en el 100% dels casos per la qual cosa una dona portadora d'una mutació en aquests gens no té perquè acabar desenvolupant un càncer de mama al llarg de la seva vida.

Així doncs, es pot concloure que en els pocs casos en què es pot parlar de càncer de mama hereditari, el que s'hereta no és pròpiament el càncer de mama sinó el risc a acabar desenvolupant aquesta malaltia així com una major predisposició a patir altres tipus de tumors relacionats, com per exemple el càncer d'ovari. Per tant doncs, cal no caure en el determinisme ja que afortunadament, a la hora de patir un càncer de mama, no tot és destí. No obstant això, cal evitar també la tendència nihilista que defensa la fortuïtat a patir aquest tipus de tumor. I és que existeixen una sèrie d'agents modificables com ara la dieta i l'activitat física que poden fer variar el risc que té una persona a desenvolupar càncer de mama.

De la mateixa manera, al començar el treball vam decidir incloure també un petit apartat dedicat al càncer de mama masculí ja que ens va semblar un tema

desconegut arreu i que podia ser interessant a tractar, ja no només des d'un punt de vista mèdic sinó des d'un punt de vista psicològic i social. Doncs bé, les conclusions que n'hem extret són les següents:

- El càncer de mama masculí és una malaltia molt poc freqüent ja que per cada 99 dones que pateixen càncer de mama només trobem un home afectat. Aquesta diferència de la incidència en els dos sexes recau principalment en el fet que les cèl·lules mamàries femenines estan sotmeses a una major activitat hormonal, la qual cosa comporta un augment considerable del risc a desenvolupar la malaltia.
- La baixa incidència d'aquest tipus de tumor en la població masculina fa que sovint es pensi que el càncer de mama és una malaltia que afecta exclusivament al sexe femení. Així doncs, com que en un primer principi no se sospita d'aquesta malaltia en el sexe masculí, quan es diagnostica un càncer de mama en un home, aquest ja es troba en un estadi força avançat. Així doncs el càncer de mama, malgrat ser una malaltia molt poc comuna entre els homes, s'hauria de tenir més en compte i intensificar la prevenció també en els homes.
- La gran majoria de casos de càncers de mama masculins estan relacionats amb una mutació en el gen BRCA2 per la qual cosa la presència d'un cas de càncer de mama masculí en una família és una clara mostra de la presència d'una mutació familiar que predisposa al càncer de mama. Per altra banda cal també tenir en compte que els homes també poden transmetre aquesta mutació a la seva descendència per la qual cosa és recomanable la realització d'un estudi genètic de tots els membres de la família o bé un increment de les mesures de prevenció en aquesta família.

Al llarg de la realització del treball també hem pogut comprovar la manca d'informació, d'investigacions i d'estudis genètics realitzats a Catalunya sobre el càncer hereditari; concretament sobre el càncer de mama hereditari. És per aquest motiu que molta gent es veu obligada a buscar altres fonts d'informació com per exemple investigacions americanes o nord-europees sense tenir en compte que

els resultats obtinguts a l'altra banda de l'oceà no tenen perquè ser vàlids en el nostre territori. Així doncs, creiem que encara ens encara queda moltíssim per conèixer, moltíssim per avançar i moltíssim per investigar en el camp de la genètica dels càncers per a poder convertir-nos en un dels principals referents en quant a la investigació oncològica.

Finalment, en el nostre treball també hem volgut fer ressò dels aspectes morals i ètics que envolten els estudis genètics. Si bé és cert que aquestes proves comporten nombrosos beneficis com són la prevenció, el seguiment i una detecció precoç d'aquelles dones portadores d'una mutació en algun gen lligat al càncer de mama; també és cert que posen en risc l'estabilitat psicològica del pacient així com el benestar personal i familiar. Això fa que sigui extramadament important una correcta interpretació dels resultats d'aquests estudis genètics ja que cal que el pacient n'entengui clarament el significat i les conseqüències. Per aquest motiu, és indispensable que aquests estudis genètics vagin sempre precedits del consell genètic.

No obstant això, avui en dia és possible encarregar un estudi genètic –o altrament mal anomenats “kits” de diagnòstic- sense haver ni de sortir de casa. Aquests estudis genètics privats, els quals han sigut creats tan sols per a obtenir un rendiment econòmic per part de la indústria farmacèutica, constitueixen una gran trampa per a aquelles persones que dia rere dia conviuen amb la incertesa, amb la por, amb el dubte de saber si són portadors o no d'alguna mutació lligada amb el càncer de mama. L'engany que constitueixen aquests tipus d'estudis es reflecteix clarament al analitzar una sèrie de fets com són:

- La inflació, exageració i manipulació per part de les empreses privades que realitzen aquests tipus d'estudis genètics sobre dades relacionades amb el càncer de mama (principalment el càncer de mama hereditari) tals com la seva incidència o la seva mortalitat. Aquesta manipulació de la informació no té un altre objectiu sinó el d'augmentar el temor entre la població a desenvolupar càncer de mama per incrementar així la demanda d'aquests estudis genètics.

- Els estudis genètics bàsics ofertats per aquestes empreses pel mòdic preu de 500€ consisteixen només en una exploració de les nou mutacions més freqüents dels gens BRCA1 i BRCA2 en la població espanyola. Tenint en compte que s'han identificat més de 1000 mutacions diferents per a cada gen BRCA, la proporció de mutacions que poden detectar aquests estudis és insultantment baixa i pot portar a falsos resultats falsos negatius. Així doncs, si el que es desitja és fer-se un estudi complet per a conèixer l'estat dels dos gens BRCA, el preu a pagar encara és més desorbitat, podent superar fins i tot els 2000€.²⁰
- La poca atenció de les empreses envers els temes psicològics o de consell genètic ja que una persona pot rebre actualment els resultats d'una prova d'aquesta importància sense haver tingut ni l'opinió ni el recolzament d'un conseller o d'un psicòleg amb tot el que això pot comportar.

Així doncs cal que estiguem informats i preparats per l'etapa que ens espera ja que per primera vegada en la història de la ciència, els humans caminem amb el nostre llibre d'instruccions a la mà i aquesta responsabilitat no és sempre fàcil de manejar.

²⁰ Dades extretes de: <http://www.ibbiotech.com/es/3-8-2/servicios-medicos/oncologia/estudio-cancer-de-mama/>

7. BIBLIOGRAFIA

Per a poder realitzar aquest treball, hem consultat les següents fonts d'informació:

Obres:

- BALLESTEROS, Manuel, JIMENO, Antonio, UGEDO, Luís. *Biología 2n Batxillerat*. Santillana, Barcelona, 2003, p.178-201.
- BENÍTEZ ORTIZ, Javier. *¿Por qué nos parecemos a nuestros padres? Los genes y las leyes de la herencia*. Biblioteca de salud i psicología, Madrid, 1997.
- BERRY, Andrew, WATSON, James. *ADN, el secreto de la vida*. Taurus, Buenos Aires, 2003.
- BUENO TORRENS, David, TRICAS GIMÉNEZ, Maria. *Gens i genoma. El programa de la vida*. Pòrtic panorama, Barcelona, 2001.
- CHIRIVELLA GONZÁLEZ, Isabel. *Estudio de la prevalencia de los genes BRCA1 y BRCA2 en mujeres con cáncer de mama menores de 41 años. relación con los antecedentes oncológicos familiares clínico – patológicos*. Universitat de Valencia, 2004.
- DÍAZ FAES, José, RUIBAL, Álvaro. *Cáncer de mama: avances en diagnóstico, tratamiento e investigación*. Fema, León, 2006.
- DIVERSOS AUTORS. *Cáncer hereditario*. Sociedad Española de Oncología Médica, Madrid, 2006.
- EBERHARD PASSARGE, Md. *Genética. Texto y atlas*. Médica panamericana, Buenos Aires, 2004.
- MASIÀ AYALA, Dr. Jaume. *Después del cáncer de mama*. Integral, barcelona, 2009.

- PIERCE, Benjamin. *Genética, un enfoque conceptual*. Médica panamericana, Madrid, 2005.
- VOET, Donald, VOET, Judith. *Bioquímica*. Omega, Barcelona, 1992.

Altres documents:

- *Oncoguia de mama*. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya, Barcelona, 2003.
- *Oncoguia del consell i assessorament genètic en el càncer hereditari*. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya, Barcelona, 2006.

Ponències:

- BLANCO, Ignacio. *Cáncer familiar y consejo genético: de las bases moleculares al manejo clínico*. Simposium cáncer familiar y consejo genético, Salamanca, 2007.
- BLANCO, Ignacio. *Cáncer de mama hereditario: bases genéticas y herramientas para la identificación y el manejo de familias de alto riesgo*. XXIX Congreso de la Sociedad Española de medicina, Barcelona, 2009.
- GÓNZALEZ SARMIENTO, R. *Bases moleculares del cáncer hereditario*. CIC, Murcia, 2006.
- MACÍAS, JA. *Cáncer familiar y consejo genético*. Simposium cáncer familiar y consejo genético, Salamanca, 2007.
- MARTINEZ DE DUEÑAS, Eduardo. *Síndrome del cáncer de mama y ovario hereditario*. Murcia, 2006.

- OSORIO, Anna. Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Características clínicas. Presentación de casos prácticos.
- URIOSTE, Miguel. *Consejo genético aplicado al cáncer familiar. Fases y objetivos. Identificación de las familias y diagnóstico*. I Curso Formación Médicos de Familia, 2008.

Articles:

- CORRAL JAIME, Jesús. *Cáncer de mama*. Contigo nº8, 2007, p.6-9.
- DE LA RICA ESCUÍN, M^o Luisa. *Cáncer de mama; Tipos y estadiaje*. Saragossa, 2004.
- DIVERSOS AUTORS. *Cáncer de mama y ovario hereditario*. Revista Ginecol Obstet nº54, 2008.
- DIVERSOS AUTORS. Confidencialidad de los datos genéticos. Comité Nacional de Ética en la Ciencia y Tecnología, 2001.
- GALÁN GÓMEZ, Enrique. *Indicaciones del estudio genético*. Monografías de Pediatría, 1999.
- HERNÁNDEZ, María de los Ríos, HERNÁNDEZ, Maite. *Los genes supresores de tumores y el cáncer*. Revista Cubana d'Oncología nº17, 2001.
- MÁRQUEZ ARAGONÉS, Antonia, TRUJILLO VILCHEZ, Rafael. *Cáncer de mama hereditario (I i II)*. MedSpain, 2000.
- PASTOR, E., SOTO, MA. *Cáncer de mama/ovario hereditario*. Revista del CNEM, nº1, 2009.
- RAMÓN CAJAL, Teresa. *Bases del Cáncer hereditario*. Programa de Oncología, 2007.

- RIVERA VARAS, Viviana. Breast Cancer Genes and Inheritance. North Dakota State University, 1998.
- VIDAL MILLÁN, Silvia. *Cáncer de mama hereditario: identificación y elección de pacientes para estudio molecular de los genes BRCA*. Cancerología nº3, 2008 p51-61.

Fonts informàtiques:

- ACS American Cancer Society
http://www.cancer.org/docroot/LRN/LRN_0.asp?dt=5
- AECC Asociación Española Contra el Cáncer
<http://www.todocancer.org>
- ASCO. American Society of Clinical Oncology
<http://www.cancer.net/patient/All+About+Cancer/Genetics/The+Genetics+of+Breast+Cancer>
- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology
<http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/BRCA1ID163ch17q21.html>
- Breast cancer
<http://breastcancer.org>
- BHGI. Breast health global initiative
<http://www.fhcrc.org/science/phs/bhgi/>
- Cancer Research UK
<http://www.cancerresearchuk.org/>
- CIC Centro de Investigación del Cáncer
<http://www.cicancer.org/>
- El Mundo salud
<http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/cancer/mama.html>

- FEFOC. Fundación para la Educación Pública y la Formación en Cáncer
<http://www.fefoc.org/>
- FEFOC y Cáncer de Mama
<http://www.cancermama.org/>
- FORCE. Facing Our Risk of Cancer Empowered
<http://www.facingourrisk.org/>
- GEICAM. Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama.
<http://www.geicam.org>
- Genetics Home Reference
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=breastcancer>
- ICO Institut català d'Oncologia
<http://www.iconcologia.net/>
- Instituto Nacional del cáncer
<http://www.cancer.gov/espanol/cancer.htm>
- Instituto Roche
<http://www.institutoroche.es/>
- JACOB. Jews Against Cancer Of the Breast
<http://www.jacobintl.org>
- MedSpain
<http://www.medspain.com>
- Mucho por vivir
<http://www.muchoxvivir.org/>
- Myriad genetics & Laboratories
<http://www.myriad.com/>
- National Human Genome Research Institute
<http://www.genome.gov>

ANNEX A: LA GENÈTICA MENDELIANA

Es considera que Gregor Johann Mendel (1822-1884) és el pare de la genètica clàssica ja que va ser el primer en descobrir les lleis que se segueixen en l'herència d'un caràcter.

Aquestes lleis es deriven del treball realitzat amb l'espècie *Pisum sativum* (pèsols) i que va ser publicat l'any 1866, tot i que va ser ignorat fins el 1900.

La primera llei de Mendel, la llei de la uniformitat explica que quan s'encreuen dos individus de la mateixa espècie i ambdós són de raça pura, tots els descendents són genotípicament i fenotípicament iguals entre si (veure figura A).

La segona llei, la llei de la segregació ens diu que els dos factors hereditaris que ens donen informació sobre un mateix caràcter no es fusionen ni es barregen, sinó que queden diferenciats al llarg de tota la vida de l'individu i se segreguen, es a dir, que es reparteixen en el moment de la formació dels diferents gàmetes (veure figura B).

D'aquests dos experiments, Mendel va deduir que la informació biològica sobre cada caràcter estava per duplicat, ja que els individus de la 1^a generació (F1) tenien, d'una banda, la informació necessària per produir el color groc –ja que aquests el presentaven- i d'altra banda també tenien la informació necessària per produir el color verd –ja que alguns dels seus descendents (F2) el presentaven i lògicament l'havien rebut dels seus progenitors-.

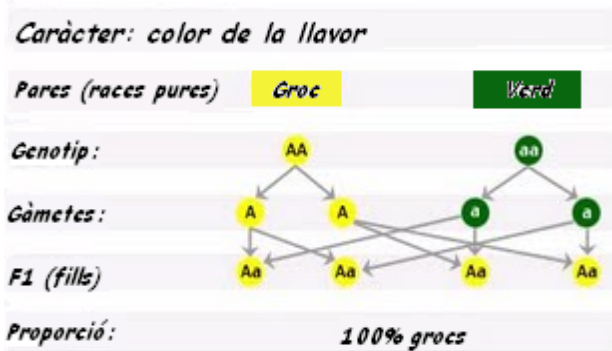


Fig. A Esquema del 1r experiment de Mendel.

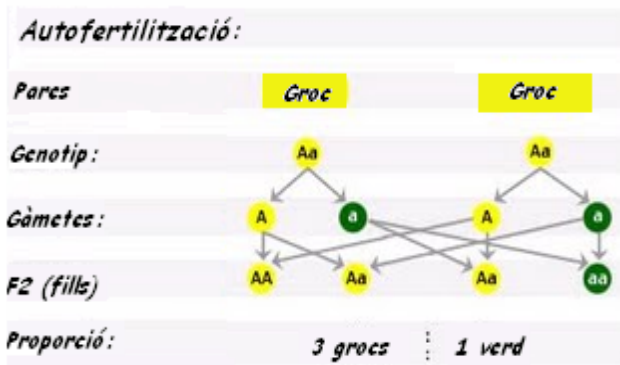


Fig. B Esquema del 2n experiment de Mendel.

Com que els individus de la 1^a generació (F1), tot i tenir els dos tipus de factors hereditaris (color groc i verd), sempre presentaven llavors de color groc, Mendel també va deduir que hi havia dues categories de gens; els dominants (A) que sempre es manifestaven i els recessius (a), que només es manifestaven quan no estaven acompanyats d'un gen dominant.

Finalment Mendel va enunciar una tercera llei, la llei de la independència dels caràcters després de treballar en aquesta ocasió amb l'herència de dos caràcters. Aquesta última llei ens

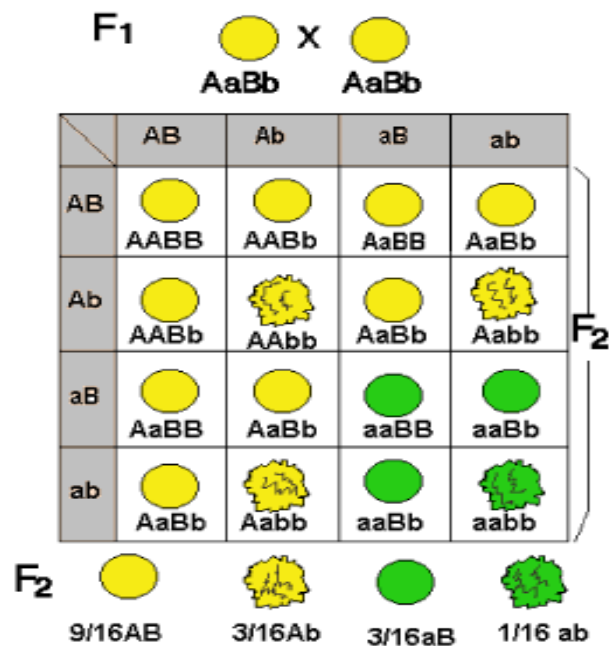


Fig. C Esquema del 3r experiment de Mendel.

explica que els factors hereditaris no antagònics (no oposats), com poden ser els que informen sobre el color i els que informen sobre la forma de les llavors, es mantenen independents al llarg de les diferents generacions, ja que s'agrupen a l'atzar en els descendents.

ANNEX B: TAULA DE PREVALENÇA *MYRIAD* DE LES MUTACIONS EN ELS GENS BRCA1 I BRCA2

| Prevalence of Deleterious Mutations in BRCA1 and BRCA2 | | | | | | |
|---|---|---|---|--|---|---|
| | Family History (Includes at least one first or second degree relative) | | | | | |
| Patient's History | No breast cancer <50, or ovarian cancer, in any relative.[†] | Breast cancer <50 in one relative; no ovarian cancer in any relative. | Breast cancer <50 in more than one relative; no ovarian cancer in any relative. | Ovarian cancer at any age in one relative; no breast cancer <50 in any relative. | Ovarian cancer in more than one relative; no breast cancer <50 in any relative. | Breast cancer <50 and ovarian cancer at any age.^{††} |
| No breast cancer or ovarian cancer at any age | 2.8% | 4.5% | 8.7% | 5.6% | 9.6% | 12.2% |
| Breast cancer ≥ 50 | 2.9% | 5.3% | 11.4% | 6.4% | 12.2% | 15.9% |
| Breast cancer <50 | 6.8% | 15.8% | 30.1% | 16.9% | 27.3% | 39.2% |
| Male breast cancer | 12.8% | 21.8% | 41.9% | 20.0% | 40.0%* | 61.9% |
| Ovarian cancer at any age, no breast cancer | 8.8% | 23.1% | 42.3% | 21.1% | 33.2% | 46.5% |
| Breast cancer ≥50 and ovarian cancer at any age | 17.6% | 26.1% | 46.2% | 30.3% | 46.2% | 60.0% |
| Breast cancer <50 and ovarian cancer at any age | 39.1% | 53.9% | 67.2% | 66.0% | 70.9% | 79.0% |

May include families with breast cancer ≥50 (in women or men).

[†] Includes family members with either or both diagnoses.

Number of observations in Table 1 is 49149

ANNEX C: ENTREVISTA A MONTSERRAT DOMÈNECH

Entrevista a Montserrat Domènech, presidenta del grup ÀGATA (associació catalana de dones afectades de càncer de mama) i tècnic superior en genètica a l'Hospital de Sant Pau.

El dia 21 de Gener ens va rebre molt amablement la Sra. Montserrat Domènech a la seu del grup Àgata, l'associació de dones afectades de càncer de mama, del qual ella n'és la presidenta. Afortunadament vam tenir el plaer que ens respongués a una sèrie de preguntes de les qual en reproduïm a continuació les més interessants i rellevants:

1. Avui en dia es coneix aproximadament una desena de gens que se sap que al mutar poden provocar un càncer de mama. Aquests gens tenen tots el mateix grau d'incidència o n'hi ha que tenen molta més importància?

Sí que és cert que avui en dia es coneixen uns quants gens que van lligats al càncer de mama però els més significatius; els que tenen major incidència són el BRCA1 i el BRCA2 (BReast CAncer). La resta de gens com poden ser el p53, l'ATM, el CHEK són gens que només representen un petit percentatge dels tumors hereditaris i normalment van relacionats amb el desenvolupament d'algunes síndromes com la de Li-Fraubeni... o altres tipus de tumors. A la hora de realitzar els estudis genètics en el càncer de mama hereditari, però, es sol analitzar només els gens BRCA ja que són on s'acumulen la majoria de mutacions.

2. Encara existeix un percentatge molt elevat de càncers de mama hereditaris en què no s'ha detectat la mutació culpable. Les investigacions que s'estan duent a terme, es centren en identificar encara més mutacions en el gens BRCA o per contra estan buscant mutacions en uns gens diferents?

La major part de les subvencions es destinen en la investigació i la seqüenciació de noves mutacions en els gens BRCA ja que són uns gens realment grans i per tant encara queden moltes mutacions per descobrir. No

obstant això també hi ha equips d'investigació buscant gens lligats al càncer de mama encara no descoberts i evidentment també hi ha equips de treball que investiguen la metastasi del càncer de mama, com l'equip liderat pel Dr. Massagué.

3. Fa un temps es va sentir parlar del descobriment d'un altre gen del càncer de mama; el BRCA3. Com és que els estudis d'aquest gen no van proliferar?

Doncs bé, són molts els investigadors, els grups i els països que es dediquen a investigar en la genètica del càncer de mama. De tant en tant es fan descobriments nous en una banda del món que no tenen perquè complir-se aquí a Espanya. Això és més o menys el que ha passat amb el gen BRCA3; es va localitzar però com que els resultats no eren prou concloents es va deixar apartat un altre cop. Una cosa semblant passa amb un gen anomenat CHEK2. A Estats Units han descobert que un percentatge a tenir en compte de persones amb càncer de mama hereditari a qui no s'havia diagnosticat cap mutació en els gens BRCA tenien una mutació en aquest gen però en canvi aquí a Espanya no s'ha donat el mateix cas.

4. Així doncs podem dir que les mutacions presenten variabilitat geogràfica; és a dir, que no són les mateixes les mutacions aquí existents que les que es detecten a l'altra banda de l'oceà, per exemple?

Més que variabilitat geogràfica podríem dir que presenten variabilitat ètnica. Per exemple, quan a la consulta genètica es presenta una persona jueva Ashkenazi, l'oncòleg sap molt bé per quin punt del gen cal començar a buscar una mutació ja que existeix una mutació concreta típica d'aquestes persones. El mateix passa amb els gallecs en què la major part d'ells presenten la mutació "gallega". Així doncs, normalment l'oncòleg ens diu per quina localització del gen cal començar a buscar la mutació.

5. Poden existir més d'una mutació diferent en una mateixa còpia d'un gen BRCA?

En principi no, per això quan es detecta una mutació en el gen ja es para de buscar. No obstant això, fa poc va sortir un article d'un investigador nord-americà que aconsellava continuar l'anàlisi de tot el gen encara que s'hagués trobat una mutació ja que s'havia descobert algun cas en què la persona era portadora de dues mutacions a la vegada. No obstant això són una minoria molt petita aquests casos i com que fer un estudi complet dels dos gens és molt costós i laboriós, al trobar una mutació per regla general ja es deixa de buscar.

6. En cas en què una dona que no ha desenvolupat càncer de mama se li detecti una mutació en els gens BRCA, és aconsellable practicar la cirurgia preventiva?

Cal dir que aquesta tècnica es va posar molt de moda a estats units on les dones a qui es detectava una mutació en els gens BRCA, posseïdes pel pànic decidien estirpar-se les dues mames i els ovaris per a evitar així problemes posteriors Tot i que s'ha demostrat que l'extirpació de les mames o dels ovaris redueix considerablement el risc a acabar desenvolupant càncer de mama i d'ovari; cal tenir en compte que aquesta operació és psicològicament fulminant i difícil de superar. També cal tenir en compte l'edat de la pacient ja que no és el mateix que sigui una dona de 30 anys amb una família a formar que una dona amb la seva vida personal i familiar ja assentada. No obstant això, hi ha moltes d'altres mesures de prevenció no tant radicals que també ajuden a reduir el risc d'acabar desenvolupant un tumor.

7. Suposant que una persona té una mutació en, per exemple, el BRCA1, és necessari que l'altre gen tingui també una mutació per a desencadenar un càncer?

Com molt bé sabeu, el càncer de mama està causat per la mutació dels gens brca que són gens supressors de tumors i per tant actuen recessivament.

Això vol dir que, afortunadament, sigui necessari la mutació dels dos al·lels per a que s'acabi formant el tumor. No obstant això, també es pot donar el cas que es perdi l'al·lel normal amb la qual cosa també s'acaba desenvolupant un tumor.

8. Si es tenia coneixement que els tractaments hormonals fan augmentar el nivell d'estrògens i aquests estan directament relacionats amb el fet de desenvolupar un càncer. Com és que es continuava receptant aquest tractament substitutiu a les dones menopàusiques?

Com vosaltres sabeu, la menopausa comporta uns canvis físics i psicològics, doncs bé, per a disminuir els símptomes es receptava un tractament d'aquest tipus a les dones afectades que ho desitjaven. A poc a poc, es va anar veient que els canvis en els nivells d'estrògens estan fortament vinculats amb l'augment del risc de desenvolupar càncer de mama. Des del meu punt de vista el problema va ser que les empreses subministradores o fabricants van desmentir que la teràpia fos perjudicial en aquest aspecte ja que per ells era una font de diners molt útil.

9. No sempre és fàcil decidir si un es vol fer un estudi genètic ja que els resultats no sempre són beneficiosos. Creu que en tots els casos que de càncer de mama hereditari és recomanable fer-se un estudi genètic?

És recomanable en totes les ocasions malgrat que comporta unes conseqüències que no sempre són acceptades. Posem un exemple: una dona d'uns 30 anys, amb el projecte de formar una nova família, es realitza l'estudi genètic i resulta que és portadora d'una mutació en el gen BRCA1. Probablement a aquesta noia li recomanarien que no tingués fills, coma mínim en aquell moment, ja que l'embaràs i l'alletament són les causes d'uns canvis d'hormones força forts.

ANNEX D: ENTREVISTA AL DR. IGNACIO BLANCO

Entrevista al Dr. Ignacio Blanco i Guillermo, responsable de la Unitat de Consell Genètic del servei de prevenció i control del càncer de l'Institut Català d'Oncologia.

1. En les dones a qui s'ha detectat una mutació en els gens BRCA1 o BRCA2 és aconsellable practicar-los la cirurgia preventiva?

Las pacientes que son portadoras de mutaciones germinales en los genes *BRCA1* ó *BRCA2* presentan un riesgo superior al de la población general de presentar tanto cáncer de mama como de ovario. Frente a esta situación podemos planificar medidas de prevención primaria y secundaria destinadas a disminuir el impacto de la enfermedad. Estas podríamos dividir las en dos grupos: 1) medidas tendentes a diagnosticar la enfermedad antes de que se manifieste clínicamente (prevención secundaria o cribado); 2) medidas tendentes a evitar que la enfermedad aparezca (prevención primaria). En el primer grupo se incluye la autoexploración, la exploración clínica y la realización de exploraciones complementarias como la mamografía, ecografía y resonancia magnética nuclear entre otras. En el segundo grupo se incluye la modificación del estilo de vida, el posible uso de fármacos preventivos (quimioprolifaxis) y la realización de la cirugía profiláctica (mastectomía bilateral profiláctica y/o la salpingo-forectomía profiláctica). La realización de la cirugía profiláctica debe ser entendida como una oportunidad más que tiene la mujer portadora de mutación de disminuir el riesgo de padecer cáncer de mama. Estudios recientes en pacientes portadoras de mutación en los genes *BRCA* han demostrado que la mastectomía profiláctica disminuye significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de mama, aunque no reduce la mortalidad por cáncer de mama. Es por ello que la paciente, después de conocer los beneficios, riesgos y limitaciones de la cirugía profiláctica, podrá decidir qué medidas son las más oportunas para su riesgo. Es una decisión personal de la paciente, que debe tomar con plena autonomía.

2. Donat el cas que una persona tingui un gen mutat com el BRCA1, és necessari que l'altre gen també ho estigui o es pot desenvolupar un càncer sense aquesta doble mutació?

Como conocéis, nosotros tenemos dos alelos de cada gen, uno heredado del padre y otro heredado de la madre. A priori consideramos que para que un gen pierda su función deben “inhibirse” o “alterarse” los dos alelos (modelo del doble hit de Knudson). En la población general debe producirse esta doble inactivación, lo cual es infrecuente y requiere mucho tiempo. Las paciente con predisposición hereditaria al cáncer de mama presentan, en TODAS las células, uno de los dos alelos alterados, `por lo que es más fácil de que pierda completamente su función al alterarse el alelo normal (wild type). Es decir, durante su vida la primera alteración (hit) iniciará el desarrollo de la enfermedad. NO debe alterarse “el otro gen”, debe alterarse el “otro alelo”, la copia “normal” del gen.

3. És cert que algun gen, com per exemple el CASP8 o el D3O2H, disminueix el risc de desenvolupar càncer de mama fins a un 10%?

Sí, son los denominados “genes modificadores”. El cáncer, y en este caso el cáncer de mama, es una enfermedad compleja. No existe una única causa del cáncer. El cáncer es el resultado de la interacción de factores ambientales (múltiples) y genéticos (múltiples) [cáncer=ambienteⁿ x genesⁿ]. Las pacientes con predisposición hereditaria al cáncer presenta un factor que les aumenta la posibilidad de desarrollar cáncer pero existen otros factores, tanto genéticos como ambientales, que pueden modificar su riesgo. Esto explica la diferente “penetrancia” de las mutaciones germinales. El conocimiento (identificación) de estos factores ambientales y genéticos permitirá la personalización e individualización de las medidas preventivas.

4. La reducció del nivell d'estrògens fa disminuir la probabilitat de desenvolupar un càncer. Existeix avui en dia algun fàrmac o tractament que ajudi a disminuir el nivell d'estrògens en les dones afectades?

Sí, existe una estrecha relación entre los niveles de estrógeno y el cáncer de mama. Sin embargo, la “manipulación” de los niveles de estrógenos es algo muy complejo. La inhibición de los niveles de estrógenos, si bien podría disminuir el riesgo de cáncer de mama, tiene efectos secundarios importantes. Es muy importante valorar los riesgos y beneficios del tratamiento hormonal en cada paciente. Por ejemplo, conocemos que las pacientes portadoras de mutación en el gen *BRCA2* suelen presentar cáncer de mama “con receptores hormonales positivos” y disponemos de un fármaco que bloquea estos receptores (Tamoxifeno). Estudios han demostrado que las mujeres portadoras de *BRCA2* que toman Tamoxifeno presentan menos cáncer de mama, pero no sin presentar ciertas complicaciones. En estos momentos, NO existe ningún fármaco preventivo (quimioprolaxis) sin efectos secundarios importantes que podamos recomendar a las pacientes portadoras de mutaciones en los genes *BRCA*.

5. En un futur pròxim, segurament es podrà conèixer el risc que té cada individu a desenvolupar un càncer. Arribat a aquest punt, hi haurà algun mètode per evitar l'aparició del càncer o només servirà per a poder prendre mesures preventives i detectar la malaltia en un estadi primerenc?

Sí, nuestra esperanza es conocer cada vez más los factores tanto ambientales como genéticos que hacen que enfermemos. Es muy importante que este conocimiento se acompañe también del conocimiento de medidas de prevención tanto primaria como secundaria. Es el ideal, la medicina individualizada y personalizada. Podemos “soñar” con este futuro pero ya hay muchas cosas que nos pueden ayudar. Una dieta sana, equilibrada, variada, la realización de ejercicio físico, el cuidado de nuestra salud y la abstinencia de tabaco han demostrado una disminución

significativa de la incidencia de cáncer. Algo tan sencillo como NO fumar nos ayuda mucho.

6. Creu que en un futur es podria arribar a fer un ús inadequat de la informació genètica que s'obté al realitzar un estudi genètic?

NO es que tenga miedo pero es algo que debemos asegurarnos de que no ocurra. Es importante desarrollar leyes que impidan la discriminación por motivos genéticos, al mismo tiempo que sería bueno evitar la “eugenesia” (el mundo “perfecto”). Los genes contienen una información muy importante pero no exclusiva. Dos hermanos gemelos univitelinos son idénticos genéticamente pero son dos individuos diferentes.

ANNEX E: PREGUNTAS A LOS CIENTÍFICOS DEL CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA²¹

Les següents preguntes les vam formular per als científics del Centre Nacional d'Investigació Oncològica de Madrid i van ser cordialment respostes per Roger L.Milne, tècnic de laboratori dins del grup d'investigació d'Epidemiologia Genètica i Molecular conjuntament amb la Núria Malats, líder d'aquest mateix grup d'investigació.

1. A parte de los genes mutados que incrementan la probabilidad de desarrollar un cáncer, por ejemplo, el de mama, que ya son conocidos como el BRCA1, el BRCA2, el Tp53, el CHECK2, el TEN, el LKBI o l'ATM, ¿Se está estudiando algún otro gen?

It appears there are three types of susceptibility genes for breast cancer:

- Those in whom rare mutations cause a substantial increase in risk (BRCA1 and BRCA2 – 10-20-fold increase risk: approx. 50% lifetime risk of breast cancer and 10-20% lifetime risk of ovarian cancer).
- Those in whom more common, but still infrequent mutations cause a more modest increase in the risk of breast cancer (CHEK2, ATM, PALB2, BRIP). These tend to be protein-truncating mutations and are associated with an approximate 2-fold increased risk.
- Those “genes” (genomic regions) in who common variants (frequencies of between 20-50%) are associated with a relatively small increased risk (FGFR2, MAP3K1, LSP1, TOX3 and some other variants that don't appear to be located in genes).

Identified variants of these three types explain about 30% (20, 5, 5% by each type above, respectively) of cases of familial breast cancer. Various

²¹ Les preguntes les vàrem traduir al castellà per a facilitar la comprensió als científics del Centre Nacional d'Investigació Oncològica, ja que està ubicat a Madrid, tot i això es pot comprovar que les respostes són en anglès degut a la nacionalitat del tècnic Roger L.Milne i sobretot degut al predomini d'aquesta llengua en el camp de la investigació i la recerca.

groups around the world are searching for additional genes of all three types:

- By linkage studies (where the entire genome is searched in families with multiple cases). Promising hits have been made in some regions of the genome, but no new genes have been identified to date.
- By studies of cases with a family history. These variants are rare, but it is believed that they will more often be seen in familial cases. All four genes above were found in this way, that latter two only a year or two ago. Further studies are underway.
- By case-control studies of candidate genes and the whole genome (GWAS). At the last count, 13 variants had been identified and further studies are underway.

It should be noted that despite these exciting discoveries, breast cancer is predominantly a non-genetic disease. That is, it has been estimated that only around 30% of breast cancer is hereditary (genetic). Other non-inherited factors cause most of the disease.

2. Es cierto que algún gen, como por ejemplo el CASP8 o el D3302H, disminuyen el riesgo de desarrollar un cáncer de mama hasta un 10% menos?

This appears to be the case. This gene falls into the third category of genes with common variants that are associated with modest change in the risk of breast cancer. The variant in CASP8 studied in most studies has been D3302H. However, we know that in the genome, multiple common variants tend to be inherited together. This means that while D3302H has been associated with breast cancer, it may not be the variant that directly CAUSES the protection from the disease. It may be just a marker for another causal (protective) variant. Establishing causality for these common variants is a complex and lengthy process and we will need to wait for studies to clarify this for all variants in the third group above.

3. Suponiendo que una persona tenga un gen mutado como el BRCA1: ¿es necesario que el otro gen también lo esté o se puede desarrollar el cáncer sin esta doble mutación?

We don't yet know the exact process involved in the development of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. We know that BRCA1 is a DNA repair gene and therefore mutations that impair the functioning of the gene lead to errors in repairing DNA damage. Not all women with BRCA1 mutations develop breast cancer in their life and many studies are underway to establish whether variants in other genes modify the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. Almost all those identified to date belong to the category (iii) above. That is, these variants (iii) modify the risk of breast cancer in both BRCA1 mutation carriers and the general population. These are very small modifications to risk and nothing like the "double mutation" idea above.

4. ¿Por qué los hombres que padecen cáncer de mama son normalmente afectados por una mutación al gen BRCA2, i no al gen BRCA1 entre otros, como en la mayor parte de las mujeres?

Not all men who develop breast cancer have a mutation in the BRCA2 gen. However, families with male members with breast cancer are more likely to have a BRCA2 mutation than a BRCA1 mutation. This is in part how BRCA2 was found – by linkage studies of subsets of families with male breast cancer. Similarly, BRCA1 was found by linkage studies of subset of families with ovarian cancer and it has been observed that families with female members with ovarian cancer are more likely to have a BRCA1 mutation than a BRCA2 mutation. We don't know exactly why this is the case.

5. Según varias fuentes de información las mutaciones se producen en genes situados a los autosomas. Si es así, ¿por qué la proporción de mujeres afectadas es mucho mayor que la de los hombres? ¿Es debido a alguna cuestión relacionada con las hormonas, o es quizá algo genético?

We know that breast cancer is a hormonal disease. Many of the non-genetic risk factors identified to date are hormonal: age at menarche, parity (number of children a woman has), age at first birth, breast feeding, age at menopause, use of hormone replacement therapy, etc. Also, men don't have as many breast cancer cells as women and so they have less chance of one going "wrong". Furthermore, breast in women is subjected to important changes during lifespan, from puberty and pregnancy, to menopause. In these changes there are several growth factors involved in proliferation of breast cells. Altogether may explain part of the higher risk of breast cancer among women in comparison to men.

6. ¿Cree que los estudios genéticos son el futuro para la curación y/o la prevención del cáncer de mama?

The identification of novel genomic regions may well give important insights into the biological mechanisms involved in cancer development, which in turn could lead to novel prevention strategies and/or cures. However, perhaps the most immediate application of genetic studies is the identification of individuals at a relative high risk of the disease so that established interventions can be offered to either prevent or detect the disease at an earlier (and more treatable) stage. This is the case for mutations in BRCA1 and BRCA2. It may be that we can also identify women who carry multiple variants of type (ii) and/or (iii) above and are therefore at a comparably high risk. These women should be informed of their risk and of the prevention and early detection strategies available so that they can may an informed decision.

7. En un caso hipotético de que una persona no haya desarrollado cáncer de mama pero se haya comprobado la existencia del gen mutado en sus familiares más cercanos o bien en el caso de una mujer joven con varios familiares afectados, ¿qué procedimiento se sigue? ¿Se procede rápidamente a realizar un estudio genético o se prefiere antes seguir otras alternativas?

This is up to the woman concerned. She should seek advice from a genetic counselor. At the moment the only genetic tests routinely offered are for mutations in BRCA1 and BRCA2. These mutations are rare and are only found in approximately 20% of women with a strong family history of breast (or ovarian) cancer. A genetic counselor should inform the woman of her estimated chances of carrying a mutation and what the implications of this are: what her estimated risk of breast (and ovarian) cancer is if she is a mutation carrier, what the chances are of her children having the mutation, what she can do to avoid a breast cancer or at least detect one early if it develops, etc. All this information should be discussed and the woman helped to make an informed decision about whether or not she wishes to have the test.

8. Nos podría dar su opinión sobre la polémica que han producido los desodorantes de spray, ya que algunas fuentes de información afirman que incrementa considerablemente el riesgo de padecer un cáncer, sobretodo de mama, y otras fuentes lo niegan.

We do not know all the non-genetic causes of breast cancer; however conclusions should never be based on just one or a small number of studies. An association between spray deodorants and cancer has not been clearly established.

9. Como profesional sanitario, hablando ahora de ética, ¿qué opina usted sobre los estudios genéticos?

I am not a health professional. The term “genetic studies” is very broad and includes the apparently harmless test of blood group to genetic selection of embryos for tall people with blue eyes (I’m not saying this is done, but it could be). There are also potential practical implications of different genetic tests, such as eligibility for health insurance and maybe, one day, applying for a visa to enter a different country. There are broad and complex ethical issues involved and experts in ethics should be involved in the development and provision of such tests. Genetic tests, if used appropriately can be enormously beneficial for the health and well-being of the population.

10. Si hay algún tema que usted creyera interesante para nuestro trabajo, ya sea de actualidad, noticias recientes, sobre la ética en la medicina o cualquiera otro aspecto, se lo agradeceríamos mucho si nos lo pudiera anotar a continuación.

There are other issues that should also be considered in the translation of the knowledge obtained in the scientific studies to its “use” in clinics or Public Health purposes. For example, regarding genetic testing, we should be aware that the tests (how the mutation is determined, not the value of the mutation itself) needs to be validated and standardized in different labs, centres, countries... The costs of the tests need to be evaluated and, finally, they have to be accessible to the whole population (all population, not just to those people that can pay for them). Thus, the stakeholders involved in this process are not only geneticists, molecular biologists, epidemiologists, statisticians, bioinformatics, but biotechnologists, economists, lawyers, ethicists, health services managers, and clinicians (oncologists, surgeons, family practitioners, pathologists...) and genomic public health experts. You can see that this is a multidisciplinary work with plenty of people involved!