

Cáncer de mama y mutación del gen ataxia telangiectasia: reporte de caso

Oscar Alejandro Bonilla Sepúlveda* ^{1,2,a}

RESUMEN

Entre las mujeres, el cáncer de mama es el más frecuente en el mundo, con el 25,7 %, lo cual hace que sea un tema de interés en salud pública. El cáncer de mama es una enfermedad genética compleja, heterogénea y, en la gran mayoría de los casos, de etiología desconocida. Alrededor del 7 % de los casos de cáncer de mama en la población general presentan alteraciones en un gen de susceptibilidad de herencia mendeliana. La mutación del gen de ataxia telangiectasia (ATM) se encuentra en menos del 1 % de la población general, y los estudios de asociación con controles han demostrado que estos alelos se caracterizan por conferir un riesgo moderado (RR: 2-4) de padecer cáncer hereditario. Las mutaciones en ATM cosegregan de manera incompleta la enfermedad, y se estima que un 15 % de las portadoras de mutación en este gen desarrollarán el cáncer. La penetrancia incompleta de ATM, y otros genes de riesgo moderado, apoya que estos actúen siguiendo un modelo poligénico de susceptibilidad al cáncer. Se reporta el caso de una mujer de 35 años, con diagnóstico de carcinoma de mama bilateral metacrónico estadio clínico IIIB cT4b N1 M0 mama izquierda y estadio clínico I cT1c N0 mama derecha, con subtipo intrínseco luminal B y sobreexpresión HER2, y con la variante patogénica del gen ATM c.7913 G>A, p. Trp2638*. La paciente fue tratada con quimioterapia neoadyuvante, seguida de mastectomía, ganglio centinela y radioterapia. El objetivo es describir las características clínico-patológicas y la asociación del cáncer de mama con mutaciones de genes de riesgo moderado.

Palabras clave: Neoplasias de la Mama; Mutación; Genes; Ataxia Telangiectasia (Fuente: DeCS BIREME).

Breast cancer and mutation in the ataxia telangiectasia mutated gene: a case report

ABSTRACT

Among women, breast cancer is the most common cancer in the world, accounting for 25.7 % of all cancers and thus making it a topic of interest in public health. Breast cancer is a complex, heterogeneous genetic disease and, in the vast majority of cases, of unknown etiology. Around 7 % of breast cancer cases in the general population present a susceptibility gene mutation of Mendelian inheritance. The ataxia telangiectasia mutated (ATM) gene mutation is found in less than 1 % of the general population, and association studies conducted with controls have shown that these alleles are characterized by a moderate risk (RR: 2 - 4) for hereditary cancer. Mutations in ATM incompletely cosegregate the disease, with an estimated 15 % of mutation carriers in this gene developing cancer. The incomplete penetrance of ATM, as well as other moderate-risk genes, supports that they follow a polygenic model of cancer susceptibility. We report the case of a 35-year-old woman diagnosed with metachronous bilateral breast carcinoma—T4b N1 M0 stage IIIB left breast and T1c N0 stage I right breast, intrinsic luminal B subtype, HER2 overexpression and pathogenic variant of ATM gene c.7913 G>A, p. Trp2638*—who was treated with neoadjuvant chemotherapy, followed by mastectomy, sentinel node biopsy and radiotherapy. The objective of this case report is to describe the clinicopathological characteristics of breast cancer and its association with moderate-risk gene mutations.

Keywords: Breast Neoplasms; Mutation; Genes; Ataxia Telangiectasia (Source: MeSH NLM).

1 Clínica Medellín, Grupo de Investigación en Cáncer IDC. Medellín, Colombia.

*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

Según el Global Cancer Observatory (Globocan) ⁽¹⁾, en el año 2020 se presentaron 18 094 716 casos nuevos de cáncer. Esta enfermedad sigue siendo la segunda causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares. A nivel mundial, de todos los tipos de cáncer, el más común es el cáncer de mama (25,7 %), y la principal causa de muerte (14 %) por cáncer entre las mujeres, lo que ocasiona 684 996 decesos al año ⁽²⁾.

El cáncer de mama es una enfermedad genética compleja y heterogénea, que en la gran mayoría de los casos es de etiología desconocida, y tiene una predisposición hereditaria en alrededor del 5-10 %. Es causada por mutaciones germinales en genes de susceptibilidad al desarrollo del cáncer, como BRCA1 y BRCA2, los cuales son responsables del 30-50 % de los casos hereditarios de cáncer de mama y ovario. Por otro lado, el 15-20 % del total presenta agregaciones familiares con un patrón de herencia menos evidente ⁽³⁾.

La predisposición al cáncer de mama tiene alta heterogeneidad genética en la línea germinal, los genes de susceptibilidad al cáncer de mama se pueden clasificar en tres grupos de acuerdo con su prevalencia en la población y los riesgos que confieren ⁽⁴⁾:

1. Genes de baja frecuencia y alto riesgo: Identificados mediante análisis de ligamiento y clonación posicional, entre los cuales se incluyen BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, LKB1/STK11, CDH1, RAD51C, que se han encontrado en familias con múltiples casos de cáncer de mama. La frecuencia de las

mutaciones en estos genes es muy baja en la población general (frecuencia de portadores $\leq 0,1\%$), sin embargo, cuando estos se encuentran presentes el riesgo que confieren de padecer cáncer es elevado ($RR > 10$), lo que da lugar a patrones de herencia de carácter autosómico dominante. A nivel global, suponen aproximadamente el 20-25 % del componente genético del riesgo de cáncer de mama.

2. Genes de baja frecuencia y moderado riesgo: Destacan los genes ATM, CHEK2, PALB2 y BRIP1, que se han identificado mediante estudios de genes candidatos por su interacción con BRCA1 y BRCA2 o por su participación en las mismas vías de reparación del ADN. Estudios de asociación, que comparan casos de cáncer de mama familiar con controles, han demostrado que estos alelos se caracterizan por ser poco frecuentes (frecuencia de portadores $\leq 1\%$) y conferir riesgo moderado de padecer la enfermedad ($RR: 2-4$) ⁽⁵⁾.

3. Genes de elevada frecuencia y bajo riesgo: Esta categoría se ha identificado a través de estudios genómicos de asociación (GWAS: *genome-wide association scans*) de cientos de miles de polimorfismos de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) en extensas series de miles de casos de cáncer de mama y controles. Existen cerca de 22 genes cuyas variantes son frecuentes en la población general (frecuencia de portadores hasta el 50 %) y confieren bajo riesgo ($RR < 1,25$ en heterocigosis y $RR < 1,65$ en homocigosis), el cual es acumulativo cuando se combina con otros genes, por lo que se habla de un modelo poligénico de susceptibilidad al cáncer ⁽⁶⁾. Se ha estimado que está asociado con la etiología del 8 % del cáncer hereditario en la población general ⁽⁷⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los genes de susceptibilidad al cáncer de mama

	Baja frecuencia y alto riesgo	Baja frecuencia y moderado riesgo	Elevada frecuencia y bajo riesgo
Genes	BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, RAD51C, LKB1/STK11, CDH1	ATM, CHEK2, PALB2, BRIP1	CASP8, FGFR, 8q24, 21q21
Frecuencia poblacional	Rara (<0,1 %)	Rara (<1 %)	Común (>10 %)
Riesgo relativo (RR)	>10	2-4	<1,25 en heterocigosis <1,65 en homocigosis
Riesgo atribuible poblacional	Pequeño	Pequeño	Elevado
Estrategia de identificación	Análisis de ligamiento y clonación posicional	Estudio de genes candidatos	Estudios casos-contrroles, estudios pangenómicos
% explicable de cáncer hereditario	20-25 %	2-5 %	5-8 %

Adaptado de Stratton *et al.* ⁽⁴⁾.

El objetivo consiste en elaborar el primer reporte de mutación patogénica germinal en el gen ATM asociado a cáncer de mama de una paciente atendida en Medellín, Colombia.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 35 años, ama de casa, residente en Yarumal, Antioquia. Funcionalidad clínica ECOG 0, sin historia familiar de cáncer, con antecedente patológico del año 2017 de carcinoma ductal infiltrante, tipo no especial (NOS), grado histológico 2 (GH), clasificada según TNM en estadio IIIB (T4b N1 M0), la expresión de receptores para estrógenos y progesterona fue positiva, HER2 3+ y KI67 5 %, con un subtipo intrínseco luminal B HER2+. Se realizó el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con doxorubicina junto con ciclofosfamida por 4 ciclos cada 21 días, y paclitaxel junto con trastuzumab por 12 ciclos cada 7 días, posteriormente, fue sometida a una mastectomía radical izquierda con linfadenectomía axilar ipsilateral. El estudio patológico del espécimen mostró una

respuesta patológica completa (ypT0 ypN0). A continuación, se administró radioterapia con dosis total acumulada de 50 Gy, hasta completar un año de trastuzumab adyuvante, asimismo, recibió tamoxifeno por 10 años.

En el seguimiento por mastología durante el año 2020 presentó una ecografía de mama con reporte BIRADS 4C en la mama derecha por nódulos irregulares: 1) 13 mm en eje 6h, 2) 6 mm en eje 12h, 3) 7 mm en eje 9h, 4) 7 mm en eje 12h, todos sospechosos, por lo que se tomó biopsia con reporte de neoplasia tipo carcinoma ductal infiltrante multicéntrico, NOS, GH 2, clasificada como estadio I (cT1c N0). La inmunohistoquímica mostró receptores estrógenos y progesterona del 100 %, HER2 3+ y KI67, 5 %, de acuerdo con un subtipo intrínseco luminal B HER+ (Figura 1).



Figura 1. Inspección clínica de mama

Se enviaron estudios de estadificación con tomografías de tórax, abdomen completo y gammagrafía ósea sin compromiso metastásico, por lo cual oncología sugirió el inicio del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con docetaxel, ciclofosfamida y trastuzumab durante 6 ciclos. Al finalizar la paciente presentó ciclos menstruales irregulares. Los estudios de la función ovárica FSH 18 mUI/ml, LH 24 mUI/ml y estradiol 822 pg/ml, que corresponden a funcionalidad ovárica con nivel de premenopáusica, y ecografía transvaginal con endometrio de 3 mm. Es llevada a cirugía para una mastectomía radical derecha y biopsia de ganglio centinela por congelación. El estudio de patología del espécimen describe neoplasia

multifocal residual de 3 y 1,5 cm, respectivamente, celularidad 35 %, márgenes negativos; los resultados de la biopsia de ganglio centinela fueron negativos. Se indicó tratamiento adyuvante con trastuzumab por un año. El estudio molecular para cáncer de mama hereditario y valoración por genética reportó una mutación patogénica del gen ATM c.7913G>A, p.Trp2638* heterocigoto, verificada en base de datos ClinVar (Figura 2), lo que le confiere una susceptibilidad a cáncer heredofamiliar de mama y páncreas en portadoras de variantes heterocigotos. Actualmente, la paciente se encuentra en seguimiento y no ha presentado recaída local o sistémica.

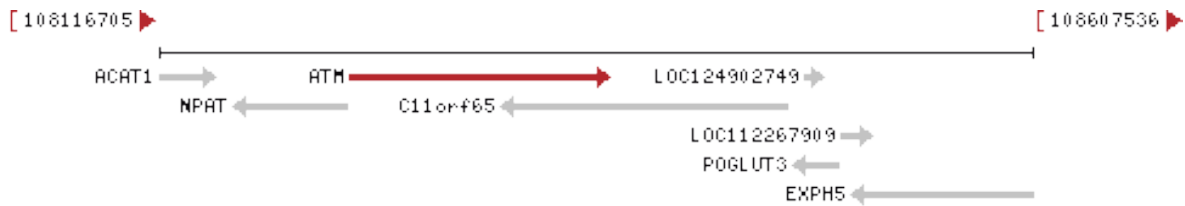


Figura 2. Ubicación en el genoma ATM, 11q22.3⁽⁸⁾.

DISCUSIÓN

El gen ATM (ataxia telangiectasia) codifica una proteína con funciones nucleares, donde desarrolla funciones en el ciclo celular, ayuda al reconocimiento del sitio de ruptura de doble hélice por sustancias químicas tóxicas o radiación, asimismo, mediante la activación de enzimas que fijan las hebras rotas, coordina la reparación del ADN⁽⁹⁾.

Las mutaciones bialélicas en el gen ATM se han asociado con ataxia telangiectasia (AT), que se caracteriza por una sensibilidad severa contra la radiación ionizante y un mayor riesgo de leucemia y linfoma, así como otros tipos de cáncer⁽⁹⁾.

El gen ATM (ataxia telangiectasia mutado) puede aumentar el riesgo de cáncer de mama. En un metaanálisis se estimó un riesgo relativo de 2,8 (90 % IC, 2,2-3,7, $p > 0,001$)⁽¹⁰⁾. Otros análisis muestran un 1 % de mutaciones en mujeres con cáncer de mama⁽¹¹⁾. Asimismo, un estudio holandés de mujeres con cáncer de mama a edad temprana muestra una detección del 8,5 % de detección de mutaciones del gen ATM⁽¹²⁾.

En un análisis retrospectivo de 337 mujeres que cumplieran los criterios de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el estudio de los genes BRCA1/2, en las que no se detectaron mutaciones en ambos genes, se utilizó un panel multigénico y se detectaron mutaciones en 25 de ellas (7,4 %). Las más frecuentes fueron en PALB2 (23 %), CHEK2 (15 %) y ATM (15 %)⁽¹³⁾. La mutación detectada en la paciente corresponde c.7913G>A, p. Trp2638* heterocigoto, corresponde a una variante sin sentido que introduce un codón de parada en el codón 2638 del exón 53 del gen ATM, lo que genera un truncamiento prematuro de la proteína⁽⁸⁾.

Las mutaciones que alteran la función proteica de ATM, especialmente mutaciones sin sentido o de *splicing*, se han asociado a riesgo de cáncer hereditario; sin embargo, las mutaciones con cambio de sentido no truncan la proteína ATM, pero sí aumentan el riesgo de padecer la enfermedad⁽¹⁴⁾.

Fletcher et al.⁽¹⁴⁾ demostraron, en un estudio con más de

26 000 casos, que el efecto combinado de mutaciones con cambio de sentido en ATM se asocia con el aumento del riesgo de cáncer y explica el 0,03 % de los casos de cáncer de mama hereditario. En el estudio de Renwick et al.⁽¹⁵⁾ encontraron que las mutaciones con cambio de sentido en ATM confieren un RR 2,37 para cáncer de mama.

Las mutaciones en ATM cosegregan de manera incompleta la enfermedad, y se estima que solo un 15 % de las portadoras de mutación en este gen desarrollarán la enfermedad. La penetrancia incompleta de ATM, y otros genes de moderado riesgo, favorece que estos actúen siguiendo un modelo poligénico de susceptibilidad al cáncer⁽¹⁶⁾. Según la base de datos de genética en PubMed (ClinVar), para el gen ATM se han descrito 1 750 mutaciones patogénicas, 751 probablemente patogénicas, mientras que se describen 5 985 reportes de significado incierto⁽⁸⁾.

Las mutaciones en ATM pueden condicionar la respuesta a la radiación, generando radiosensibilidad. En estudios “*in vitro*” se ha evidenciado que los portadores heterocigotos de mutación en ATM presentan sensibilidad intermedia a las radiaciones ionizantes, pero se desconoce si también presentan exceso de radiosensibilidad clínicamente relevante desde el punto de vista terapéutico⁽¹⁷⁾.

Un estudio multicéntrico de casos-controles de base poblacional, en el que se siguieron más de 50 000 mujeres afectas de cáncer de mama unilateral, indica que las portadoras de variantes con cambio de sentido deletéreas en ATM que fueron expuestas a radioterapia adyuvante presentaban mayor riesgo de padecer cáncer de mama contralateral que las no expuestas, también portadoras (RR 5,8 para dosis >1 Gy) y/o expuestas a radiación, pero no portadoras de mutación en ATM (RR 3,3 para dosis >1Gy)⁽¹⁸⁾.

En relación con el tratamiento sistémico se ha sugerido que el tratamiento *in vitro* con inhibidores de PARP-1 en células tumorales linfoides con mutación en ATM causa la muerte selectiva mediante letalidad sintética entre el gen PARP-1 y ATM⁽¹⁹⁾.

En conclusión, el cáncer de mama es una enfermedad genética compleja y heterogénea. La mutación germinal

heterocigota del gen ATM se presenta con una baja frecuencia en la población general y representa un riesgo moderado de cáncer de mama en pacientes con factores clinicopatológicos que sugieran rasgos hereditarios, donde se requiere un panel multigénico para cáncer hereditario teniendo en cuenta el modelo poligénico de susceptibilidad al cáncer.

Contribución de los autores: El autor realizó la recolección, análisis y redacción del presente artículo.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por el autor.

Conflicto de interés: El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
2. World Health Organization. Breast cancer [Internet]. Geneva: WHO. 2021 [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
3. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of Breast Cancer Cases in the United States Explained by Well-Established Risk Factors. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(22):1681-5.
4. Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet*. 2008;40(1):17-22.
5. Hollestelle A, Wasielewski M, Martens JW, Schutte M. Discovering moderate-risk breast cancer susceptibility genes. *Curr Opin Genet Dev*. 2010;20(3):268-76.
6. Pharoah PDP, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BAJ. Polygenes, Risk Prediction, and Targeted Prevention of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2796-803.
7. Ghoussaini M, Fletcher O, Michailidou K, Turnbull C, Schmidt MK, Dicks E, et al. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet*. 2012;44(3):312-8.
8. ClinVar. VCV000141233.32 [Internet]. National Library of Medicine. 2023 [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/141233/?q=ATM\[gene\]+AND+c.7913G%3EA\[varname\]+&m=NM_000051.4\(ATM\):c.7913G%3EA%20\(p.Trp2638Ter\)#id_third](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/141233/?q=ATM[gene]+AND+c.7913G%3EA[varname]+&m=NM_000051.4(ATM):c.7913G%3EA%20(p.Trp2638Ter)#id_third).
9. Gatti R, Perlman S. Ataxia-Telangiectasia. En: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
10. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2243-57.
11. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1460-68.
12. Broeks A, Urbanus JH, Floore AN, Dahler EC, Klijn JG, Rutgers EJ, et al. ATM-Heterozygous Germline Mutations Contribute to Breast Cancer-Susceptibility. *Am J Hum Genet*. 2000;66(2):494-500.
13. Kapoor NS, Curcio LD, Blakemore CA, Bremner AK, McFarland RE, West JG, et al. Multigene Panel Testing Detects Equal Rates of Pathogenic BRCA1/2 Mutations and has a Higher Diagnostic Yield Compared to Limited BRCA1/2 Analysis Alone in Patients at Risk for Hereditary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3282-88.
14. Fletcher O, Johnson N, dos Santos Silva I, Orr N, Ashworth A, Nevanlinna H, et al. Missense variants in ATM in 26,101 breast cancer cases and 29,842 controls. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2010;19(9):2143-51.
15. Goldgar DE, Healey S, Dowty JG, Da Silva L, Chen X, Spurdle AB, et al. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13(4):R73.
16. Ahmed M, Rahman N. ATM and breast cancer susceptibility. *Oncogene*. 2006;25(43):5906-11.
17. Gutiérrez-Enríquez S, Fernet M, Dörk T, Bremer M, Lauge A, Stoppa-Lyonnet D, et al. Functional consequences of ATM sequence variants for chromosomal radiosensitivity. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004;40(2):109-19.
18. Bernstein JL, Haile RW, Stovall M, Boice JD Jr, Shore RE, Langholz B, et al. Radiation Exposure, the ATM Gene, and Contralateral Breast Cancer in the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):475-83.
19. Weston VJ, Oldreive CE, Skowronska A, Oscier DG, Pratt G, Dyer MJS, et al. The PARP inhibitor olaparib induces significant killing of ATM-deficient lymphoid tumor cells in vitro and in vivo. *Blood*. 2010;116(22):4578-87.

Correspondencia:

Oscar Alejandro Bonilla Sepúlveda

Dirección: Calle 2 sur # 46-116. Medellín, Colombia.

Teléfono: 3235100605.


Correo electrónico: oscaralejandrobbonilla@gmail.com

Recibido: 22 de agosto de 2022.

Evaluado: 28 de septiembre de 2022.

Aprobado: 14 de diciembre de 2022.

© La revista. Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.

 Licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Oscar Alejandro Bonilla Sepúlveda  <https://orcid.org/0000-0001-9485-7483>