



Introducción

En la mayoría de los casos, los cánceres ginecológicos son de aparición esporádica, producidos por mutaciones somáticas acumuladas en las células del tejido involucrado, ya sea por azar o por exposición a factores ambientales. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de casos se observa una clara predisposición familiar, debida a mutaciones germinales transmitidas de generación en generación con patrón de herencia mendeliano.¹

Cerca del 20% a 25% de los cánceres de mama (CM) diagnosticados presentan antecedente familiar de la enfermedad y entre el 5% y 10% de todos los CM parecen tener relación con la transmisión vertical de un gen mutado.¹ Entre 4% y 11% de los cánceres de ovario (CO) son atribuidos a mutaciones germinales, con mayor porcentaje en mujeres menores de 50 años.

El antecedente familiar de cáncer es uno de los factores de riesgo con mayor peso para determinar la susceptibilidad de aparición de neoplasias.² Por ejemplo, en el CM, tener un familiar de primer grado afectado con CM durante la premenopausia aumenta 3 veces el riesgo de cáncer; si el familiar tuvo cáncer bilateral, el riesgo relativo aumenta 5 veces. Sin embargo, nada aumenta más el riesgo que ciertos determinantes genéticos puntuales, es decir, mutaciones en genes ya conocidos, cuyo riesgo puede llegar a un valor de 80%.²

Los cánceres hereditarios son diferentes a los esporádicos por lo menos en su comportamiento. Actualmente se reconocen una serie de indicios que sugieren la existencia de síndrome de cáncer hereditario como, por ejemplo:³⁻⁴

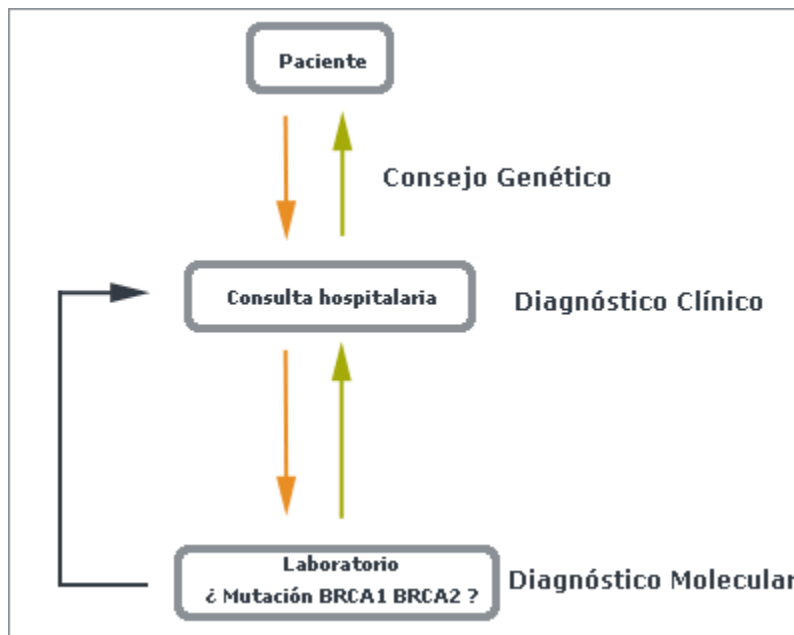
- Cáncer en 2 ó más miembros de la misma familia
- Edad temprana de diagnóstico
- Tumores primarios múltiples
- Cánceres bilaterales
- Constelación de tumores compatible con síndrome de cáncer específico (CM, CO, cánceres de próstata y páncreas, melanoma)
- Dos o más generaciones familiares afectadas
- CM en el hombre
- Etnias específicas con mayor prevalencia

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Patricia Giráldez
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	11/09	26/09

La evaluación exacta del riesgo de padecer un tumor requiere el estudio de los antecedentes personales y familiares del individuo. Lo primero a tener en cuenta es si la consulta es de una paciente asintomática, que no ha tenido cáncer; entonces, se debe evaluar cual es su riesgo de desarrollar una neoplasia, pero si la paciente ya tuvo cáncer se debería calcular el riesgo que tiene su descendencia para desarrollar la enfermedad.

Existen una serie de criterios que determinan la conveniencia de realizar pruebas genéticas:

- Que el individuo tenga una probabilidad razonable de ser portador de un gen de susceptibilidad al cáncer.
- Que se disponga de una prueba genética que pueda ser interpretada de modo adecuado.
- Que los resultados puedan influir en el tratamiento.
- Que el individuo desee ser informado.





CM y CO Hereditario

La mayor parte de los CM y CO son esporádicos y se producen en mujeres que no tienen antecedentes familiares de CM. Tan sólo una pequeña parte de estos tumores (cerca del 5% al 10%) son atribuibles a mutaciones de la línea germinal en genes específicos de susceptibilidad al cáncer con penetrancia elevada, como los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

Estos genes son considerados los de mayor susceptibilidad para el síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario, responsables del 30% a 40% de los cánceres familiares y que se encuentran en el 80% de las familias con 6 o más casos. La otra mitad de los casos familiares de cáncer se deben a genes todavía no estudiados o no identificados.

Otras mutaciones genéticas raras asociadas a un incremento del riesgo de CM son aquellas que producen los síndromes de Li-Fraumeni, Cowden, Peutz-Jeghers y el carcinoma gástrico difuso hereditario.

Estudio de los Genes BRCA1 y BRCA2

La genética del CM familiar relacionado al cromosoma 17q21 fue descubierta en 1990 por Mary-Claire King y colaboradores.⁵ Esto permitió la identificación y clonación del gen *BRCA1* en 1994 y, a continuación, el descubrimiento del segundo gen implicado en la susceptibilidad al CM, el *BRCA2*.⁶

Coincidente con la presentación del proyecto genoma humano, se publicó un artículo en NEJM⁷ sobre la posibilidad de determinar perfiles de transcripción de 5361 genes para CM mediante un *microchip*. Entre otras cosas, se demostraron las diferencias entre el CM hereditario y el esporádico. Esto cambió el horizonte de las perspectivas futuras en el diagnóstico de predisposición y pronóstico de las neoplasias mamarias.

Actualmente se conocen más de 1600 mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* asociadas con el CM y CO. Estas mutaciones, además, confieren predisposición para otras neoplasias, como CM en hombres, melanoma y cánceres de páncreas y próstata.

Las mutaciones del síndrome de cáncer hereditario son germinales, es decir, se encuentran desde el momento de la concepción en todas las células del cuerpo y son transmitidas de generación en generación. Los genes supresores tumorales necesitan 2 mutaciones para perder su función (una en cada copia), tanto para los casos de cáncer esporádico como hereditario. Sin embargo, en los casos hereditarios, la primera mutación (primer golpe) es germinal y la segunda mutación (segundo golpe) se adquiere en las células del órgano blanco donde se desarrolla el tumor; esto explica la teoría de Knudson de los dos golpes.

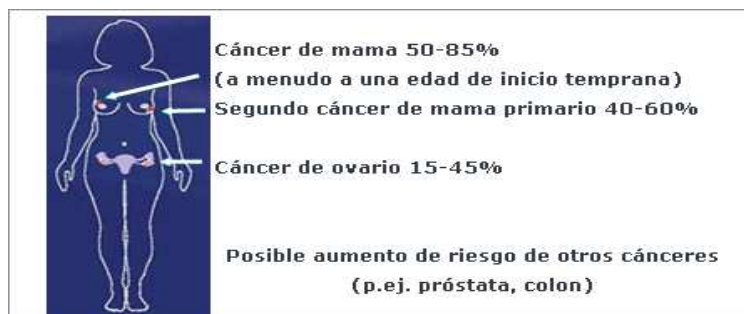
El patrón de herencia de las mutaciones *BRCA* es autosómico dominante: es necesario heredar sólo una mutación en alguna de las 2 copias para que el riesgo de desarrollar la enfermedad aumente. En consecuencia, tanto los antecedentes en la rama materna como paterna son importantes.

Existen características diferentes entre las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* que pueden influir en el enfoque y seguimiento, especialmente a nivel molecular. Asimismo, se observa diferencias biológicas. El CM en portadoras de *BRCA1* es generalmente ductal infiltrante, con mayor incidencia de tumores medulares; son de alto grado nuclear e índice mitótico. Desde el punto de vista molecular, son en su mayoría “triple negativo”, con aumento significativo de la expresión de la proteína p53. Por otro lado, los cánceres asociados con mutaciones *BRCA2* tienen características patológicas y moleculares sin diferencias significativas respecto al tipo espontáneo.⁷

Gen BRCA1

El *BRCA1* fue el primer gen supresor tumoral descubierto en relación con el CM. Se localiza en la región 17q21 mediante análisis de ligamiento genético en familias con múltiples casos de CM de presentación temprana. Tiene 24 exones y codifica una proteína de 1863 aminoácidos. En posteriores estudios del *Breast Cancer Linkage Consortium* (BCLC)⁵ se indicó que las mutaciones en el *BRCA1* eran responsables de la predisposición al cáncer en un 45% de las familias ligadas a CM y en un 80% de las familias con CM y CO. Este gen no está relacionado con el CM en el hombre.

La epidemiología del *BRCA1* ofrece una probabilidad estimada de CM del 20% a los 40 años, del 73% a los 50 años, del 87% a los 70 años y del 85% a lo largo de la vida en personas portadoras de una mutación. Para el CO, se calcula que la probabilidad es del 30% a los 60 años y del 44% a los 70 años. Otro punto interesante a destacar es que, en familias ligadas al *BRCA1*, se ha estimado que otros cánceres (colon, próstata) son 4.11 y 3.33 veces más frecuentes que en la población control, en orden respectivo.⁸



Cánceres Asociados con BRCA1: Riesgo a lo Largo de la Vida¹



De las aproximadamente 300 mutaciones descritas de este gen en línea germinal, se han identificado más de 130 distintas; dos de ellas en forma repetida (delección AG en posición 185 e inserción C en posición 5328) tienen una prevalencia del 1% entre la población judía Askenazi.

Se estima que el gen *BRCA1* podría estar relacionado con el 2% de los CM en general. En los últimos años, la mayoría de los estudios identificaban mutaciones en la línea germinal en pacientes de familias con síndrome de CM y CO; es posible que en pacientes sin antecedentes importantes de la enfermedad, la prevalencia de mutaciones germinales en el *BRCA1* sea baja. El mecanismo exacto por el cual la alteración de este gen da origen al síndrome de cáncer hereditario no es completamente conocido, pero las proteínas codificadas por este gen intervienen en múltiples vías de señalización intracelular en relación con el ciclo celular y la regulación de la transcripción genética y la reparación del daño del ADN. Hoy se sabe que la acumulación progresiva de errores del ADN no reparados correctamente predispone a la transformación neoplásica.

En relación con el *BRCA1* y su región cromosómica, en el CM y el CO se han descrito algunas correlaciones clínicas y patológicas significativas. Así, se han asociado ciertas pérdidas alélicas en la región 17q21 con mayor tamaño tumoral, alto grado histológico y menor tasa de recurrencia tras quimioterapia adyuvante. En pacientes portadoras de mutaciones, se han realizado estudios comparativos con datos clínicos y patológicos, con detección también de un alto grado histológico en portadoras.

La supervivencia de las pacientes portadoras de mutaciones ofrece datos contradictorios, en algunos casos con índices similares y otros en los que la expectativa de vida puede verse aumentada o disminuida.¹⁵⁻¹⁶

Gen BRCA2

La existencia de familias no ligadas al 17q21, pero que epidemiológicamente se correspondían con un patrón de herencia mendeliana mediada por un solo gen de predisposición, motivó la búsqueda de otros genes. Mediante análisis de ligadura a marcadores de localización conocida, se localizó el 2do gen de predisposición al CM (*BRCA2*), en un intervalo de la región 13q12. Este gen de baja penetrancia se organiza en 27 exones y codifica una proteína de 3418 aminoácidos. Se ha sugerido que las mutaciones en este gen conferían alto riesgo de CM, riesgo moderado de CO y que se asociaba con CM en el varón.¹⁹ Tras esos estudios, se estimó que *BRCA2* podría ser responsable del fenotipo tumoral en el 35% de las familias con síndrome de CM y CO no relacionado con *BRCA1*.

Cuando se realizaron los estudios genéticos en estas familias, se observó una prevalencia de mutaciones en línea germinal del 10%;²⁰ otros trabajos no encontraron ninguna mutación entre sus familias, llegando a la conclusión de que el riesgo estimado para *BRCA2* se había sobrevalorado. Los estudios realizados en familias con CO también objetivaron tasas bajas de mutaciones, de alrededor del 4%.

Otros Genes Relacionados

Se trata del gen de la ataxia telangiectasia (*AT*), situado en el cromosoma 11q23.1 y del oncogén *H-RAS1*, localizado en el cromosoma 11p15.5. El incremento del riesgo de CM en portadoras de mutaciones del *AT* se estima en 8%, y lo confiere aumentando la sensibilidad a las radiaciones. Por el contrario, *H-RAS1* parece estar asociado con CM y CO cuando uno de los alelos se comporta de forma inestable. Los genes reparadores, supuestamente relacionados con el cáncer colorrectal hereditario no poliposo (HNPCC), *hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1* y *hPMS2*, incrementan el riesgo de tumores de ovario.²² Se piensa que deben existir otros genes responsables que justifiquen el resto de los cánceres familiares que no están ligados ni a *BRCA1* ni a *BRCA2* y que tampoco se explican con las escasas mutaciones en línea germinal en los genes arriba mencionados.

Cuando Sospechar Aumento de la Probabilidad de Presentar Mutación BRCA

Si bien sólo las pruebas de laboratorio pueden confirmar la presencia de una alteración en estos genes, los factores que reflejan una herencia autonómica dominante son:

- Dos o más familiares con CM o CO
- Antecedente de CM antes de los 50 años en familiar de 1er grado
- Antecedente de familiar con CM y CO
- Uno o más familiares con dos cánceres (CM y CO o 2 CM independientes)
- Antecedente de familiar masculino con CM
- Antecedente familiar de CM o CO en judíos askenazi.
- CM bilateral

Existen diferentes modelos de asignación de riesgo de CM que, si bien no están validados en portadoras de mutaciones *BRCA*, pueden orientar el estudio genético en pacientes de muy alto riesgo. El modelo de Gail (validado en una numerosa población anglosajona), disponible en www.cancer.gov/berisktool, incorpora la edad, la historia reproductiva, biopsias previas y el antecedente familiar. Este modelo no se considera apropiado para mujeres con muchos antecedentes familiares. Sin embargo, es el más usado para determinar las candidatas a quimioprevención con tamoxifeno y raloxifeno.⁷



El modelo de Claus es más estadístico y calcula el riesgo acumulativo de CM exclusivamente, sobre la base de los antecedentes familiares. En la actualidad está en desuso en la práctica clínica.

El IBIS (también conocido como Tyrer-Cuzick), disponible en ibis/at/cancer.org.uk, es un algoritmo de predicción de riesgo que indica la probabilidad de mutación *BRCA*; incorpora el antecedente familiar y los antecedentes reproductivos y personales de enfermedad benigna. Por último, el modelo BRCAPRO para CM y CO se utiliza para estimar el riesgo de mutaciones *BRCA* en familiares de pacientes con este diagnóstico. Incorpora el antecedente familiar, la edad del diagnóstico, si fue bilateral, el CM en hombres y la pertenencia a la etnia askenazi.⁷ El protocolo BRCAPRO se encuentra disponible en www.4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/default.asp

En relación específica con el CO, las opciones son sustancialmente escasas para determinar el riesgo. El algoritmo debe combinar la edad y los niveles periódicos de CA 125. Sin embargo estos determinaran el riesgo de CO en paciente con blastoma anexial.

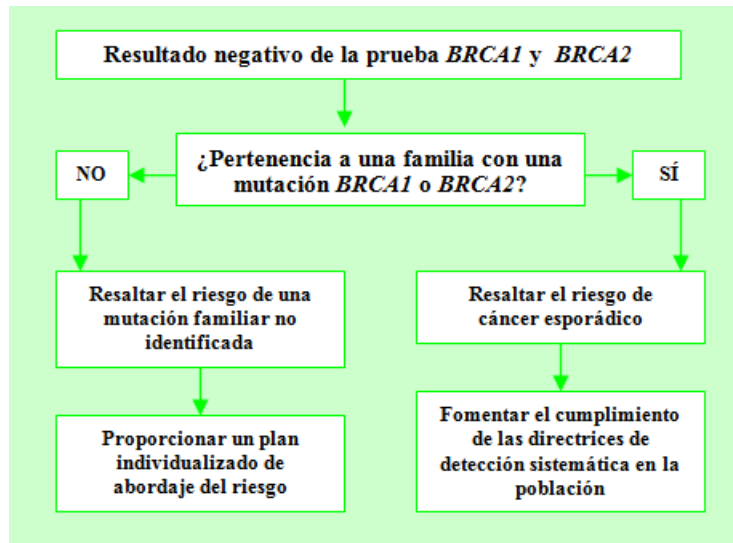
Proceso de la Detección Genética

Las guías de *US Preventive Service Task Force* (USPSTF) para la asignación del riesgo genético recomiendan realizar las pruebas para mutación *BRCA* solo en pacientes de muy alto riesgo que primero deben ir a asesoramiento genético.

Una vez que la persona manifieste su consentimiento, se procederá al diagnóstico rápido y eficaz para saber si es portadora de la alguna mutación en los genes implicados. El estudio genético tiene como objeto la identificación de la mutación responsable de los casos de cáncer en el grupo familiar estudiado. De esta forma se estudia el riesgo individual y el familiar, mediante la identificación de portadores.

En pacientes pertenecientes a familias con mutaciones conocidas de los genes *BRCA1* o *BRCA2*, el consejo previo a la prueba debe señalar que, aunque la persona no haya heredado la mutación, un resultado negativo no elimina el riesgo de aparición de cáncer. En pacientes que no pertenezcan a una familia con una mutación conocida de los genes *BRCA1* o *BRCA2*, un resultado negativo debe interpretarse con precaución.

Es fundamental la elección del caso índice o primer individuo de la familia a estudiar, ya que de esto depende el hallazgo de una mutación familiar. Éste debe ser aquel individuo que más probabilidades tenga de poseer la mutación.

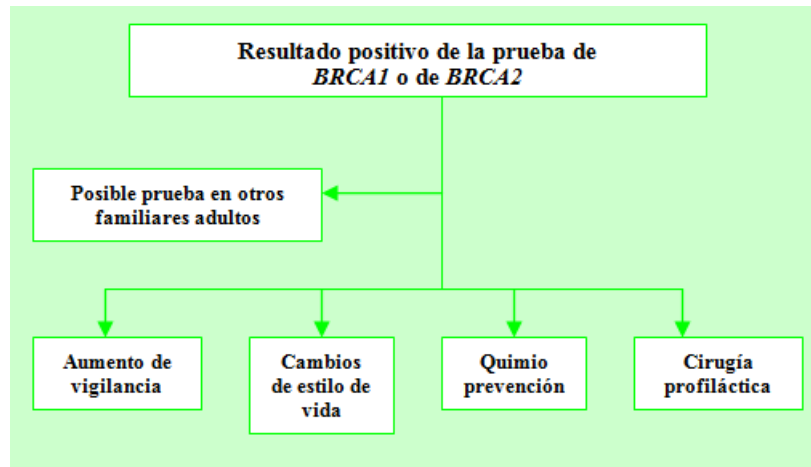


Conducta clínica ante pacientes con resultado negativo de las pruebas de mutaciones de BRCA

Consejo Genético

El manejo de familias con síndrome de CM/CO hereditario debe ser multidisciplinario, en vista de que las estrategias y recomendaciones a proponer son muy dinámicas. Asimismo, es muy importante para estas pacientes que las recomendaciones de los distintos especialistas involucrados sean lo más unánimes posibles, ya que esto resulta en mayor adherencia al tratamiento y seguimiento.

El informe generado pasará a manos del personal médico del hospital con absoluta confidencialidad. Si la persona es portadora de la predisposición a la enfermedad, el personal médico dará paso al consejo genético, es decir, transmitir con rigor determinadas opciones de procedimiento (ya sea realizarse análisis y pruebas más frecuentes, comenzar con terapia farmacológica preventiva o bien proceder a cirugía preventiva). Se realizará un plan individualizado de abordaje del riesgo con las pacientes en las que se identifica una mutación de los genes *BRCA1* o *BRCA2*. En este nivel es importante la recomendación de cambios en el estilo de vida que han demostrado, según estudios epidemiológicos, disminuir el riesgo de CM en mujeres de alto riesgo. Estas medidas incluyen: actividad física regular 30 minutos 3 veces a la semana, evitar la obesidad postmenopáusica, reducir el consumo de alcohol, evitar la terapia de reemplazo hormonal prolongada.⁸



Conducta clínica ante pacientes con un resultado positivo de las pruebas de mutaciones de *BRCA*

Beneficios y Riesgos de las Pruebas Genéticas

El consentimiento informado es una parte esencial del proceso previo a la prueba, puesto que las personas deben ponderar los beneficios, riesgos y limitaciones de las pruebas de *BRCA* antes de decidir que se realicen.

BENEFICIOS, RIESGOS Y LIMITACIONES DE LAS PRUEBAS DE <i>BRCA</i>	
BENEFICIOS	RIESGOS Y LIMITACIONES
<ul style="list-style-type: none"> - Identifica personas de alto riesgo. - Identifica a no portadores en familias con mutación conocida. - Permite detección precoz y estrategias de prevención. - Puede aliviar la ansiedad 	<ul style="list-style-type: none"> - No detecta todas las mutaciones. - Persiste riesgo de cáncer esporádico. - No se demostró eficacia de las intervenciones. - Eventual daño psicosocial o económico

Manejo Clínico de los Resultados

1. Elaboración de una historia clínica detallada, con inclusión de los antecedentes familiares de los distintos tipos de tumores y edad de aparición, extendidos al menos hasta 2 generaciones, incluyendo los antecedentes por vía paterna.
2. Formación de consejos genéticos para el estudio y aplicación de protocolos.
3. Conocer la existencia de falsos positivos y negativos para ser capaces de enmarcar claramente la sensibilidad del método.
4. Realizadas las pruebas genéticas, debe existir una exposición de opciones de tratamiento o de vigilancia a los miembros afectados. Una vez confeccionados los grupos de riesgo, se insta una monitorización que incluirá:
 - Autoexploración
 - Examen clínico
 - Examen mamográfico anual ó semestral y ¿ecografía transvaginal (TV) y CA-125?

Vigilancia de Alto Riesgo

La vigilancia de alto riesgo implica la prevención secundaria del cáncer. En el caso del CM, las estrategias de vigilancia en pacientes portadoras de mutación *BRCA* han sido determinadas por consenso y basadas en su eficacia en mujeres con riesgo general de cáncer esporádico. Las técnicas complementarias de diagnóstico utilizadas son:

Autoexamen y Examen Clínico Mamario

- Autoexamen mensual a partir de los 18 años. La técnica debe ser enseñada a la paciente por el especialista.
- Examen mamario clínico por especialista cada 6 meses a partir de los 18 años. Basados en opinión de expertos, algunos autores recomiendan el inicio entre los 20 a 25 años, aunque debe ser consensuado con la paciente, explicando limitaciones y beneficios.

Examen Mamográfico

La edad de inicio depende del riesgo.²³⁻²⁴

- Antecedente personal de CM (incluyendo carcinoma ductal *in situ*): inician *screening* luego del diagnóstico.
- Biopsia de mama con hiperplasia atípica, neoplasia lobulillar (carcinoma lobulillar *in situ*) o histología desconocida: comienzan *screening* luego del diagnóstico.
- Madre o hermana con diagnóstico de CM: comienza el *screening* anual a partir de los 35 años.



- Mujer con antecedente familiar de diagnóstico de alteración del *BRCA* asociado con mayor riesgo de CM: inicia *screening* luego de la documentación de la alteración genética (a partir de los 18 años). Basados en opinión de expertos, algunos autores recomiendan el inicio del *screening* entre los 25 a 35 años, aunque debe ser consensuado con la paciente, explicando limitaciones y beneficios.

Algunos expertos sugieren que el *screening* mamográfico comience entre 5 a 10 años anteriores a la edad de diagnóstico del antecedente familiar. No existen estudios conocidos que evalúen el control semestral contra el anual. Sin embargo, comparando el bianual con el anual, los estudios existentes favorecen el *screening* anual.

La mamografía digital ha demostrado ser más exacta que la analógica para la detección de cáncer en el *screening* mamográfico de mamas densas de mujeres jóvenes, por lo que es más recomendada en poblaciones de muy alto riesgo. Este beneficio es mayor en pacientes mayores de 30 años.

Ecografía Mamaria

Se recomienda en mamas densas en mujeres jóvenes, de manera complementaria a la mamografía o en mujeres de muy alto riesgo a partir de los 20 a 25 años. Debe ser de alta resolución y realizada por especialista en imágenes mamarias. Algunos autores sugieren que en países donde la resonancia magnética (RMN) no es un método ampliamente disponible, se puede utilizar en forma complementaria con periodicidad semestral, intercalando la mamografía y la ecografía. Sin embargo el uso de este método como *screening* en mujeres menores de 40 años no ha logrado reducir la mortalidad por CM en portadoras de mutación *BRCA*.

RMN

La RMN mamaria tiene una sensibilidad de hasta el 80% para la detección de CM en mujeres de alto riesgo con predisposición genética. Este método, además, permite detectar cáncer oculto para otros métodos como la mamografía y ecografía. Según la *American Cancer Society*, la *National Comprehensive Cancer Network* y la USPSTF, se recomienda la RMN como método de *screening* en pacientes portadoras de la mutación *BRCA*.²¹

Entre las ventajas del método se destacan que es no invasivo, sin efectos adversos a largo plazo, no interfiere en la etapa reproductiva y tiene alta sensibilidad de presunción diagnóstica. También tiene sus desventajas, entre las que se encuentran el costo, así como que no ha logrado reducir la mortalidad por CM en pacientes con mutación *BRCA*. Además, el *screening* exclusivo con este método puede llevar a procedimientos



intervencionistas innecesarios por el alto número de falsos positivos para esta patología. Por su alta sensibilidad es considerado el método estándar en el seguimiento de estas pacientes, anualmente, adicional a la mamografía.

Cuando el seguimiento es para la prevención de CO, las opciones diagnósticas son escasas y ninguna ha demostrado reducir la mortalidad por la enfermedad. Según la USPSTF, el valor predictivo positivo de un *test* inicialmente positivo sería más favorable en las pacientes de riesgo. Por ejemplo, la probabilidad de supervivencia en el CO se incrementa de 1.6% en una mujer de 35 años sin antecedente familiar a un 5% si tiene un familiar con CO, y a un 7 % si tiene 2 familiares.

Ecografía TV

La ecografía TV y abdominal identifica el aumento del tamaño anexial (la TV tiene mejor resolución). Tiene una sensibilidad de cerca del 80%, con una especificidad del 93%. No obstante, la detección es casi nula cuando los ovarios son de tamaño normal. La detección en estadios tempranos es el objetivo principal, pero es muy difícil de lograr con sólo este método diagnóstico.

Las recomendaciones actuales sugieren la realización de ecografía TV con Doppler color en forma anual, empezando a los 35 años o entre 5 a 10 años antes de la edad de aparición del cáncer del antecedente. Además se debe realizar la medición del marcador CA-125.⁷ El Doppler color brinda información adicional para el diagnóstico diferencial con patología benigna, gracias a la evaluación de la resistencia de los vasos ováricos.

Marcadores Tumoraes (CA-125)

El nivel sérico de CA-125 es valioso en el seguimiento y la reclasificación de las pacientes que presentan una concentración elevada al momento del diagnóstico (evidencia clase C).²⁵⁻²⁶ Mientras que un nivel elevado de CA-125 indica alta probabilidad de CO epitelial, un nivel negativo no puede usarse para excluir la presencia de enfermedad residual.²⁷ Los niveles de CA-125 también pueden ser elevados en otras patologías malignas y problemas ginecológicos benignos como la endometriosis, por lo que deberán usarse con un diagnóstico histológico de CO epitelial.²⁸⁻²⁹ No debe realizarse medición de antígeno carcinoembrionario (CEA) en pacientes con CO (evidencia clase C).

CA-125 > 120 U/mL			
1% pacientes normales	6% patología benigna	28% patología maligna no ovárica	82% CO epitelial
Baja sensibilidad (elevado en sólo 50% de pacientes en estadio I); baja especificidad (elevado en patología benigna ginecológica o no).			



Índice Ecografía/CA-125

Según la USPSTF no existe evidencia que algún *screening* (incluyendo CA-125, ecografía o examen pélvico) reduzca la mortalidad del CO. Es más, existe evidencia que el *screening*, aún detectando CO en estadio precoz, es ineficiente para indicar si este hallazgo reduce la mortalidad (especificidad: 96.1%; sensibilidad: 97.1%). Por la baja incidencia del CO en la población general (17/100 mil mujeres), el *screening* tiene un campo relativamente pequeño. La gran mayoría de las mujeres con *test de screening* positivo no tendrán CO (tendrán un falso positivo).

Reducción De Riesgo

¿Qué se les puede ofrecer a las mujeres encuadradas en grupo de riesgo? :

Las estrategias de reducción de riesgo tienen como objetivo principal la prevención primaria. Esto sólo se logra con la extirpación quirúrgica del órgano en riesgo, es decir, la mastectomía bilateral o la salpingooforectomía bilateral. Existen otras estrategias con evidencia estudiada de reducción del riesgo que incluyen la quimioprevención.

Tratamiento Quirúrgico

Este tratamiento quirúrgico de reducción de riesgo debe tener algunas condiciones específicas:

- Que sea capaz de prevenir con eficacia la enfermedad.
- Que se trate de un método fácilmente aplicable al grupo de riesgo.
- Que exista un balance positivo en la relación costo/beneficio.

Se recomienda la **mastectomía subcutánea y la mastectomía simple**. En mujeres con riesgo elevado de CM, la mastectomía profiláctica (MP) podría reducir de manera significativa la incidencia de esta neoplasia.³⁰ Antiguamente la MP se realizaba en mujeres con antecedentes familiares de CM, mamas dolorosas, fobia al cáncer y antecedentes de biopsias mamarias (con enfermedad proliferativa o sin ella). En tiempos recientes, la consideración del procedimiento ha tendido a centrarse en mujeres con alto riesgo determinado por la presencia de mutaciones genéticas identificadas de los genes *BRCA1* o *BRCA2*, asociados con incremento del riesgo de CM.

La MP sigue siendo polémica como medida preventiva.³¹ Los beneficios potenciales incluyen una reducción del riesgo del CM y tranquilidad psicológica. Las desventajas potenciales incluyen el impacto psicológico por la agresividad del procedimiento y la consecuente morbilidad. Sin embargo, la mastectomía no puede eliminar todo el tejido



mamario y, por consiguiente, todo el riesgo de CM; aún así, esta cirugía demostró ser efectiva en la reducción del riesgo. La MP puede causar morbilidad física significativa o afectar la calidad de vida de las mujeres. Además, dado que no hay pruebas disponibles que puedan determinar qué mujeres con "alto riesgo" desarrollarán realmente CM en ausencia del procedimiento, es probable que muchas pacientes sean sometidas a la MP sin necesidad.

Si bien los estudios observacionales publicados demostraron que la MP bilateral fue eficaz en la reducción de la incidencia y muerte por CM, se necesitan estudios prospectivos más rigurosos (idealmente, aleatorizados). Mediante una estimación, la mayoría de las mujeres consideradas de alto riesgo por sus antecedentes familiares (pero no necesariamente portadoras de 1 ó 2 mutaciones de *BRCA*) que fueron sometidas a estos procedimientos no podrían haber muerto por CM, aún sin cirugía profiláctica. Por lo tanto, las mujeres deben entender que este procedimiento debe ser considerado sólo entre aquellas personas que corren un **muy alto riesgo de padecer la enfermedad**.

Para las mujeres que ya tenían diagnóstico de tumor primario, los datos carecían particularmente de indicaciones para la MP contralateral. Si bien parecía que la MP contralateral podía reducir la incidencia de cáncer en la mama no afectada, no hubo pruebas suficientes acerca de si la MP contralateral en realidad mejoró la supervivencia y en qué grupo lo hizo.

La MP bilateral, conocida como mastectomía de reducción de riesgo en mujeres con mutación *BRCA* identificada, disminuye en más del 90% el riesgo de CM. Por lo tanto, debe ser planteada y discutida entre la paciente y el equipo médico tratante. Las nuevas técnicas reconstructivas incluyen la conservación de piel y el complejo aréola-pezones, más la reconstrucción inmediata con prótesis definitiva.

Con respecto a los resultados psicosociales, las mujeres por lo general manifestaron satisfacción con sus decisiones de someterse a la MP, pero informaron una satisfacción en forma menos consistente en relación con los resultados estéticos. Del mismo modo, se describió disminución de la satisfacción en relación con las complicaciones quirúrgicas. Por lo tanto, la morbilidad física y las complicaciones quirúrgicas postoperatorias son áreas que deben considerarse al tomar la decisión sobre la MP.

Con respecto al bienestar emocional, la mayoría de las mujeres se recuperó después de la operación, informó menor preocupación acerca del CM y mostró reducción en la morbilidad psicológica en comparación con sus medidas iniciales; también se observaron excepciones. De los resultados psicosociales medidos, la imagen corporal y los sentimientos de feminidad se vieron afectados en forma adversa.

Dos opciones quirúrgicas están disponibles en la actualidad, seguidas o no seguidas de manera inmediata o diferida de la reconstrucción mamaria.

1. **Mastectomía Subcutánea:** a nivel teórico sería la intervención más recomendable. Se trata de mujeres, que por antecedentes familiares y pruebas genéticas, pertenece a un grupo de riesgo elevado de padecer CM. Se advierten como inconvenientes:

- No aporta prevención total
- Puede quedar hasta un 20% de parénquima mamario residual
- Irá seguida siempre de reconstrucción plástica inmediata
- Aunque sigue siendo una intervención discutida en la actualidad, estaría aceptada en mujeres de alto riesgo.

2. **Mastectomía Simple:** sería más radical que la subcutánea, pero capaz de eliminar hasta el 95% del parénquima mamario.

Indicaciones de Cirugía Preventiva
Absolutas
Carcinoma ductal <i>in situ</i> bilateral y multifocal
Carcinoma ductal o lobulillar <i>in situ</i> unilateral, asociado con hiperplasia epitelial atípica contralateral
Hiperplasia epitelial atípica bilateral y un pariente de 1er grado con CM premenopáusico
Hiperplasia moderada ó alta y 2 parientes con CM premenopáusico o bilateral
Cualquiera de los supuestos anteriores asociado a <i>BRCA1</i> positivo
Relativas
Hiperplasia epitelial atípica bilateral en mujer premenopáusica
Histología no proliferativa con 2 ó más parientes de 1er grado con CM

Propuestas de Mastectomía Profiláctica (<i>Society of Surgical Oncology</i>)
Sin CM previo
Hiperplasia epitelial atípica multicéntrica
Antecedente familiar de CM en pariente de 1er grado premenopáusica y cáncer bilateral
Mujer con factores de riesgo conocido y portadora de mamas nodulares y de alta densidad que hacen muy difícil el control clínico y radiológico
Con CM previo
Microcalcificaciones difusas en la mama contralateral
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>
Hiperplasia epitelial atípica con pariente de 1er grado con CM menor de 40 años.
Mujer con carcinoma lobulillar <i>in situ</i> ; si posteriormente desarrolla carcinoma invasor se propone MP contralateral por riesgo muy elevado de CM



Quimioprolaxis con Tamoxifeno

La mastectomía profiláctica no es la única opción para las mujeres con alto riesgo de CM. En relación con la quimioprolaxis con tamoxifeno, se está trabajando en la actualidad sobre mujeres de riesgo elevado por lesiones histológicas de hiperplasia epitelial (con atipias o sin ellas) y en pacientes con alta incidencia familiar de CM. No se dispone en la actualidad de resultados concluyentes. Sin embargo, existe evidencia del uso de 20 mg diarios de tamoxifeno por 5 años en pacientes con riesgo elevado de CM, que incluyen:

- Madre con CM diagnosticado antes de los 60 años
- Dos parientes de primer grado (madre, hermana) afectadas
- Mujer nulípara
- Hiperplasia atípica en una biopsia mamaria

Se recomienda presentar a la paciente un análisis detallado de los beneficios y riesgos involucrados, así como las opciones terapéuticas y las posibles complicaciones. En caso de seleccionar la opción de quimioprolaxis se indicará tamoxifeno. Este agente hormonal fue aprobado por la *Food and Drug Administration* para esta indicación.³² La mencionada aprobación se fundamentó en los resultados del ensayo clínico P-1 del grupo cooperativo *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), en el que se obtuvo una reducción de 49% en la incidencia de CM sobre más de 13 mil mujeres con alto riesgo de la enfermedad.³³

Se contraindica la quimioprevención con tamoxifeno en pacientes con riesgo elevado de evento tromboembólico o antecedentes personales de este tipo de eventos.

Otros estudios de investigación sugieren que los inhibidores de la ciclooxigenasa 2, las tirosinquinazas y la poliisomerasa podrían prevenir la presentación de CM en mujeres portadoras de la mutación.

El uso de anticonceptivos orales por un periodo de tiempo de por lo menos 3 años se ha asociado con menor riesgo de CO. Sin embargo, el uso prolongado (mayor a 5 años) aumenta levemente el riesgo de presentar CM después de una terapia continua.

Prevención del CO

De acuerdo con las normativas del *Committee On Gynecologic Practice (American College of Obstetricians and Gynecologists)*, a las mujeres que desean conservar la fertilidad se les debe investigar cada 6 meses; a estas mismas, se les debe administrar anticonceptivos orales. Se ofrece salpingooforectomía bilateral profiláctica una vez cumplida la paridad. Se explicará que la protección no es absoluta.



Por otra parte, los NIH recomiendan la ooforectomía a los 35 años en mujeres con dos o más casos familiares en parientes de 1er grado y paridad cumplida. En relación con el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, se propone que la mujer con mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* debe ser aconsejada para realizar una ooforectomía profiláctica con exéresis de las trompas de Falopio (anexectomía) en un momento relevante de sus vidas (evidencia clase C),³⁴ sin precisar dicha edad.

Bibliografía

1. Núñez M Lina. Cáncer de mama hereditario: BRCA 1 y BRCA2, asesoramiento genético. *Revista Argentina de Mastología*, 2007 (26):215 - 229.
2. Yang Q, Khoury MJ, Rodriguez C et al. Family history score as a predictor of breast cancer mortality: prospective data from the Cancer Prevention Study II, United States, 1982-1991. *Am J Epidemiol* 147 (7): 652-9, 1998.
3. Nuñez M Lina. Evaluacion del riesgo en cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología*, 2007 (26):255 - 213.
4. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 270 (3): 338-43, 1993.
5. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. *JAMA* 270 (13): 1563-8, 1993.
6. Johnson N, Lancaster T, Fuller A, et al. The prevalence of a family history of cancer in general practice. *Fam Pract* 12 (3): 287-9, 1995.
7. Sandhya Pruthi, Bobie S et al. Identification and Management of Women with BRCA mutation or hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer. NCBI articles, 2012, Pub Med.
8. Hall JM, Lee MK, Newman B et al: Linkage of early onset familial breast cancer to chromosome 17p21. *Science* 1990;250:1684-1689.
9. Pérez-López FR. Cáncer de mama. *Biología, diagnóstico y tratamiento*. FR López. 2000.
10. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, Radmacher M, Bittner M et al. Gene-Expression Profiles in Hereditary Breast Cancer. *NEJM* 2001;344(8) : 539-548.
11. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
12. Langston AA, Malone KE, Thompson JD. BRCA1 mutations in a population based sample of young women with breast cancer. *NEJM* 1996; 334: 137-142.
13. Serova O, Montagna M, Torchard D. A high incidence of BRCA1 mutations in 20 breast ovarian cancer families. *Am J Hum Genet*. 1996; 58: 42-51
14. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *NEJM* 1997; 336: 1409-1415.
15. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *NEJM* 1997;336:1401-1408.

16. Fitzgerald MG, MacDonald DJ, Krainer M. Germ-line BRCA1 mutations in Jewish and non-Jewish women with early-onset breast cancer. *NEJM* 1996; 334: 143-149.
17. Beckmann MW, Picard F. Clinical impact of detection of loss of heterozygosity of BRCA1 and BRCA2 markers in sporadic breast cancer. *Br J Cancer*. 1996; 73: 1220-1226.
18. Robson M, Gilewski T, Haas B. BRCA-associated breast <http://www.samas.org.ar> - SAMAS Powered by Mambo Open Source Generated: 11 November, 2005, 19:37 cancer in young women. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 1642-1649.
19. Merajver SD, Pham TN, Caduff RF. Somatic mutations in the BRCA1 gene in sporadic ovarian tumours. *Nat Genet*. 1995; 9: 439-443.
20. Chapman MS, Verma IM. Transcriptional activation by BRCA1. *Nature*. 1996; 382: 678-679.
21. Scully R, Chen J, Plug A. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell*. 1997; 88: 265-275.
22. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet*. 1996; 12: 333-337.
23. Phelan CM, Lancaster JM, Tonin P. Mutations analysis of the BRCA2 gene in 49 site-specific breast cancer families. *Nat Genet*. 1996; 13: 120-122.
24. Mazoyers S, Dunning AM, Sevara O. A polymorphic stop codon in BRCA2. *Nat Genet*. 1996; 14: 253-254.
25. Watson P, Linch HT. Extracolonic cancer in hereditary non polyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 677-685.
26. Smith R, Saslow D, Sawyer K. "American Cancer Society guidelines for breast Cancer Screening: Update 2003". *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 141-169
27. Kaiser Permanente Southern California. Breast cancer screening. Pasadena (CA): Kaiser Permanente Southern California; 2003 Apr. 4 p.
28. Mogensen O: Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 44 (3): 207-12, 1992.
29. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK et al: Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 7 (4): 361-4, 1996.
30. Makar AP, Kristensen GB, Børmer OP et al. CA 125 measured before second-look laparotomy is an independent prognostic factor for survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 45 (3): 323-8, 1992.
31. Berek JS, Knapp RC, Malkasian GD et al. CA 125 serum levels correlated with second-look operations among ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 67 (5): 685-9, 1986.
32. Attack DB, Nisker JA, Allen HH et al. CA 125 surveillance and second-look laparotomy in ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 154 (2): 287-9, 1986.
33. Hartmann IC, Schaid DJ, Woods JE et al. Mastectomia bilateral profiláctica en mujeres con riesgo de desarrollar cáncer de mama. *NEJM* 340(2):77-84



34. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Mastectomía profiláctica para la prevención del cáncer de mama (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
35. Página de Internet de la FDA: www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm
36. Fisher B *et al.* *J. Natl. Cancer Inst.* 90: 1371-88; 1998.2 *bis*. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C *et al.* Validation of the Gail *et al.* Model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 93: 358-366; 2001.
37. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): 2003 Oct. 36p. (SIGN publication: no. 75)