

❖ CÁNCER DE MAMA HEREDO FAMILIAR. EVALUACIÓN DE LA PACIENTE DE ALTO RIESGO. MUTACIONES GENÉTICAS (BRCA 1 Y BRCA 2). ASESORAMIENTO GENÉTICO ONCOLÓGICO. INDICACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DE CONTROL ESTRICTO Y PREVENCIÓN

Introducción

Los pacientes con predisposición hereditaria al cáncer de mama son un grupo extremadamente importante de identificar ya que deben ser manejados con medidas específicas de prevención primaria del cáncer (quimioprevención y cirugías de reducción de riesgo), poseen protocolos diferenciados para la detección temprana, su estatus tiene impacto en las decisiones quirúrgicas y más recientemente se ha avanzado en tratamientos con drogas específicas.

El manejo del paciente con predisposición hereditaria y su familia resultan un enorme reto para el equipo de salud

Un tercio de los cánceres de mama (CM) presentan agregación familiar es decir que aparecen en dos o más individuos pertenecientes a una misma genealogía. La historia familiar es uno de los factores de riesgo más determinantes. Las bases genéticas de esta predisposición son diversas y muchas veces no pueden ser identificadas. (1) La presencia de un familiar de primer grado con CM aumenta el riesgo de padecer la enfermedad entre 1,5 y 3 veces, por sobre la población general. (2)

Desde el punto de vista epidemiológico el cáncer de mama puede presentarse como:

- **Cáncer de mama esporádico**
cuando el cáncer se desarrolla en ausencia de otros familiares afectados. Es el más frecuente y corresponde al 70 -80% de los casos.
- **Cáncer de mama familiar**
Es aquel que se presenta con una historia familiar positiva de cáncer de mama (una o más parientes de primer o segundo grado) sin evidencias de la presencia de una mutación en la familia. Corresponde al 15-30% de los casos.
- **Cáncer de mama hereditario**
Es aquel asociado a la presencia de un gen deficitario en su función y puede ser transmitido como rasgo Mendeliano positivo. Este déficit es provocado por mutaciones frecuentemente transmitidas de generación en generación que confieren riesgos muy elevados de padecer CM y alcanzan valores superiores al 85% en algunos casos. La mayoría de los cánceres hereditarios de mama y ovario afectan a más de un miembro de la familia, y cuando dos o más de ellos de la primera generación son afectados es llamado "Síndrome de cáncer familiar". Este se presenta en el 5-10% de los casos.

La cuantificación del riesgo de un paciente con antecedentes personales o familiares de tener CM es fundamental para decidir la posibilidad de un Asesoramiento Genético Oncológico (AGO), determinar la necesidad de realizar estudios moleculares para detectar mutaciones y de ser necesario adecuar estrategias de prevención.

Los grados de parentesco familiar con enfermedad CM a considerar como elemento de cuantificación de riesgo son:

- 1 er Grado: Madre, hermana, hija.
- 2 do Grado: Abuela, nieta, tía, sobrina, medio hermano.
- 3 er grado: Prima hermana, tía abuela, sobrina nieta, bisabuela.
- 4 to Grado: Tía segunda, sobrina segunda.
- 5 to Grado: Prima segunda.

Para determinar el alto riesgo se pueden utilizar modelos empíricos de predicción (Gail, Claus, BRCAPRO, etc.) (3) basados en características personales y familiares del caso a analizar. Según el modelo, se puede calcular la probabilidad de ser portador de una mutación deletérea o el riesgo de desarrollar la enfermedad. También estas herramientas son empleadas para desarrollar recomendaciones empíricas de prevención a familias en las que no se encuentran mutaciones o no se pueden realizar el estudio genético. Es imprescindible para que los valores de riesgo sean precisos, que la población estudiada sea comparable con la que se desarrolló el modelo.

Cuando queremos evaluar que paciente o familia debe ser estudiada para diferenciar los CM heredofamiliares de los CM esporádicos tenemos que considerar las siguientes características que son elementos de sospecha de posible componente hereditario:

- Temprana edad de diagnóstico
- Bilateralidad o Multicentricidad
- Más de dos casos en la genealogía
- Más de una generación de afectados
- CM más otro tumor primario en un mismo individuo
- CM en el hombre
- Etnia de riesgo (judíos askenazis, islandeses, francocanadienses, etc.)

El Síndrome de CM hereditario más frecuente es el producido por mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2 que asocia su aparición con un riesgo elevado de Cáncer de Ovario (CO).

Los CM hereditarios tienen características particulares que los distinguen, son generalmente carcinomas ductales sin otra especificación (CDI NOS) y tienden a tener grado histológico más alto que los esporádicos.

El fenotipo más asociado al BRCA 1 es de bordes expansivos, alto índice mitótico e infiltrado linfocitario similar a los tumores medulares sin corresponder a esa histología. Aproximadamente el 90 % son receptores estrogénicos (RE) y progestínicos (RP) negativos y en general triples negativos (RE-, RP-, Her 2 neu-). Según algunos autores están relacionados con tumores basaloides, por lo que esta condición puede ser un indicador de testeo genético para estas pacientes, aunque este punto está en la actualidad en discusión. (4)

Los tumores BRCA 2 tienden a no formar túbulos. La proporción de hormonodependencia en estos casos es similar al de los tumores esporádicos y raramente sobre expresan el her 2 neu. El gen TP53 está mutado tanto en el BRCA 1 como en el BRCA 2.

Los Riesgos de cáncer asociados a mutaciones en genes BRCA1 y BRCA2 se muestran en la Tabla 1 (5)

- **Implicancias Pronosticas y terapéuticas**

A pesar de que las características histológicas y biológicas de peor pronóstico habituales en los tumores BRCA 1+, no hay evidencia que la supervivencia de las pacientes de este subgrupo sea peor. (6) Actualmente se están desarrollando ensayos clínicos con drogas específicas para tumores con mutaciones en BRCA1-2 por lo cual esta información es importante en el contexto del diagnóstico, pudiendo tener impacto en su manejo inicial.

El tratamiento local debe ser considerado especialmente para las pacientes con mutaciones del BRCA 1 y 2. Si bien las tasas de recurrencias locales en el mediano plazo no son diferentes a los CM de la población general, en el largo plazo se observan mayor número de eventos homolaterales (posibles segundos primarios) en las pacientes con tratamiento conservador. Si a esto le sumamos la alta incidencia de tumores contralaterales es necesario evaluar la posibilidad, en algunas situaciones, de discutir con el paciente la realización de una mastectomía bilateral (terapéutica y de reducción de riesgo) como tratamiento inicial. La elección del tratamiento conservador implica un seguimiento más estricto y adecuado.

- **Asesoramiento Genético Oncológico (AGO). Solicitud del Estudio Molecular (genético)**

Las pacientes que por sus antecedentes personales o familiares presentan la posibilidad de tener riesgo por encima de la población general de padecer un CM son candidatas para ofrecerles una consulta de asesoramiento genético oncológico.

El AGO es por definición “Un proceso que ayuda a individuos y familias a comprender y adaptarse a las implicancias médicas, psicológicas, familiares y sociales de las enfermedades genéticas” (7)

El proceso del AGO se debe realizar en etapas (2 a 4 consultas) y consta de 5 fases: (8)

- Información
- Evaluación del Riesgo (Percepción del riesgo, cálculos empíricos)
- Estudios Genéticos (Indicación, detección del caso índice, consentimiento informado, interpretación del resultado)
- Manejo y Prevención (Informe del AGO, opciones de prevención, apoyo psicológico)
- Seguimiento

La solicitud del estudio genético como consecuencia del AGO tiene como objetivo determinar si los casos de CM en el grupo familiar se deben a una mutación genética identificable. Como más de la mitad de los casos de CM familiar no se pueden explicar por mutaciones detectables conocidas la elección del “caso índice” a estudiar es fundamental. Este “caso índice” es el individuo de una familia a seleccionar para comenzar con el estudio, que haya padecido la enfermedad y que presente las

características de los tumores hereditarios (temprana edad de diagnóstico, bilateralidad multicentricidad, etnia, etc.). Como el CM es muy prevalente en la población general no es raro encontrar casos de CM esporádicos en familias con síndromes hereditarios.

Es importante destacar que la búsqueda de mutaciones genéticas debe realizarse en un ámbito multidisciplinario que incluye mastólogos, genetistas y psicólogos, ya que el manejo de la información aportada en el test y sus limitaciones implica la necesidad de la contención en su conjunto.

Este test se realiza a partir del ADN de distintas células del organismo, habitualmente de los leucocitos extraídos en una muestra de sangre. Existen hoy diversas técnicas moleculares empleadas para el diagnóstico, como la búsqueda de mutaciones puntuales, la secuenciación completa del gen involucrado y el estudio de grandes deleciones o duplicaciones genéticas.

Hay criterios de exclusión del estudio como: Menores de 18 años, personas que son incapaces de firmar el consentimiento informado o con alteraciones psicológicas que podrían afectar la capacidad de manejar el resultado del test y también aquellos que no deseen tener conocimiento de la información aportada por el testeo genético.

El estudio molecular puede dar los siguientes resultados: (8)

- Resultado Positivo: Se encuentra una mutación deletérea como causa de la aparición del cáncer en el grupo familiar confirmando el Síndrome. Esto implica la posibilidad de identificación de familiares portadores, conocer los riesgos y asesorar sobre estrategias de prevención
- Resultado negativo: El individuo estudiado no presenta la mutación investigada, por lo que no puede transmitirla a su descendencia. El riesgo de este grupo es el de la población general
- Resultado Indeterminado: No se encuentra en una familia una mutación relacionada al síndrome hereditario sospechado. Al no poder determinarse el riesgo exacto se utilizan métodos empíricos para recomendar estrategias de prevención.
- Variantes de Significado Incierto: El estudio molecular no permite determinar si los hallazgos en los cambios de las secuencias génicas están asociados a la aparición de la enfermedad. Aquí la sugerencia hasta recategorizar el estudio es el control estricto como estrategia de prevención.
- **Definición y niveles de riesgo**

El proceso de evaluación del riesgo en relación con lo arriba expuesto se resume en 3 grupos: (8)

- **Familias de bajo riesgo**: son aquellas que tienen un riesgo equivalente al de la población general, con pocos casos de cáncer, aislados, que no cumplen criterios para síndromes definidos ni patrón de herencia determinado.
- **Familias de riesgo moderado**: Aquí se encuentran una agrupación de casos más significativo sin un patrón definido de transmisión ni criterios de un síndrome en particular.

- **Familias de alto riesgo:** Presencia de un patrón altamente sugestivo de cáncer hereditario, ya sea por múltiples casos, aparición en edad temprana con criterios que orientan a una entidad específica. Aquí se incluyen las familias con una mutación puntual identificada, así como todos los familiares de ese grupo sin el estudio genético realizado que demuestre la portación de la mutación.

En los casos donde una mutación ha sido identificada la cuantificación del riesgo está dada por la penetrancia que la mutación tenga para cada tumor del síndrome y variará según la edad del individuo portador y la población a la que pertenezca.

- **Conductas posibles ante un paciente sano con resultado positivo**

Las mujeres con mutación demostrada o aquellas que sin mutación que forman parte del grupo de alto riesgo tienen diferentes opciones para reducir su riesgo de desarrollar CM o CO y disminuir sus probabilidades de morir a causa de la enfermedad. Estas son:

- **Vigilancia en mujeres de alto riesgo**
 - Autoexamen mamario mensual comenzando a la edad de 18 años,
 - Examen clínico mamario (mastólogo) semianual (c/6 meses), comenzando a los 25 años,
 - Vigilancia anual con resonancia magnética de la mama, comenzando a los 25 y hasta los 29 años. Y luego mamografía más RMN en forma anual.

De no disponer de resonancia magnética mamaria, se sugiere realizar, complementariamente a la mamografía anual, tomosíntesis y ecografía mamaria, si bien esta estrategia posee menor sensibilidad que la resonancia en la vigilancia de alto riesgo. No hay evidencia certera del impacto de la vigilancia en término de beneficio en el estadio de diagnóstico y la supervivencia.

- **Quimioprevención**

- No hay datos de impacto en la mortalidad en quimioprevención en mujeres con mutaciones por lo que no se puede dar una recomendación razonable sobre esta estrategia a esta población. (remitirse a capítulo de quimioprevención)

- **Mastectomía de reducción de riesgo (MRR)** (mal denominada Mastectomía Profiláctica)
 - Es el procedimiento que claramente reduce la incidencia de CM en pacientes de alto riesgo. Esta reducción ronda alrededor del 90%.
 - Está consensuado que el término “Mastectomía de reducción de riesgo” es el correcto a utilizar en lugar de la denominación antigua “Mastectomía profiláctica”, por el hecho de que con esta estrategia solo se puede disminuir significativamente la posibilidad de padecer la enfermedad, pero no eliminarla.

- En otro capítulo va a ser tratado en detalle este procedimiento.

- **Ovarios**

Las mujeres portadoras de la mutación familiar, deberían considerar la anexoooforectomía bilateral de reducción de riesgo entre los 35 y 40 años, luego de completado el planeamiento familiar y evaluadas todas las implicancias de la cirugía.

Esta estrategia no elimina por completo el riesgo de CO, ya que existe un pequeño riesgo de carcinoma peritoneal primario que no ha sido hasta ahora exactamente cuantificado, pero se estima en menos del 5%. Por este motivo, estaría indicado realizar determinaciones periódicas de CA125 post SOOF en mujeres portadoras de mutaciones, aunque la efectividad de esta medida no ha sido aún completamente confirmada.

La vigilancia del CO no es una estrategia efectiva para la detección precoz, ni ha demostrado disminuir la mortalidad por CO en ningún grupo, sin embargo, en mujeres en riesgo de la familia, que todavía no deseen o aún no estén en edad de optar por la ooforectomía profiláctica, se sugiere realizar vigilancia de CO con ecografía transvaginal con doppler y dosaje de CA125 en forma semianual (cada 6 meses), comenzando entre los 30 - 35 años.

- **Hombres portadores de mutación en BRCA**

Los hombres portadores de mutación en la familia deberían realizar vigilancia de cáncer de próstata con examen clínico rectal y determinación de PSA en suero en forma anual, comenzando a los 40 años.

Debido al mayor riesgo de CM en hombres portadores, se sugiere realizar autoexamen mamario periódico y consulta inmediata ante cualquier signo detectado (nódulo, inflamación, presencia de secreciones en el pezón, etc.) hasta los 35 años y luego acompañar de examen clínico mamario anual a partir de esta edad. El valor del seguimiento radiográfico con mamografía en hombres portadores de mutaciones en BRCA no ha sido evaluado. En individuos con tejido mamario clínicamente evidente (ginecomastia) esta estrategia podrá ser considerada

| | BRCA 1 | BRCA 2 |
|-------------------------|---------------|---------------|
| CM | 44-78% | 33-54% |
| CO | 20-54% | 8-20% |
| CM contralateral | 27%* | 12%* |
| CM hombre | 1,3% | 6.8% |
| C Próstata | - | 5% |

Tabla 1. Riesgos de cáncer asociados a mutaciones en genes BRCA1 y BRCA2

*(CM) Cáncer de mama, (CO) cáncer de ovario, * a los 5 años del diagnóstico*

| | BRCA 1 | BRCA 2 |
|-------------------------|---------------|---------------|
| CM | 44-78% | 33-54% |
| CO | 20-54% | 8-20% |
| CM contralateral | 27%* | 12%* |
| CM hombre | 1,3% | 6.8% |
| C Próstata | - | 5% |

Tabla 2

Bibliografía

- 1) Viniegra M, Núñez L. Cáncer de Mama Heredo Familiar. Evaluación de la Paciente de Alto Riesgo. Mutaciones genéticas (BRCA 1 y BRCA 2). Asesoramiento Genético. Indicación de las estrategias de control estricto y prevención. En: González E, Rancati A. Editores. Cirugía Oncoplástica de mama, ¿Cómo? ¿Cuándo?, ¿Por qué? Buenos Aires: Editorial Journal; 2013. Capítulo 4. p. 27-32.
- 2) Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9:321-45.
- 3) Antoniou AC, Easton DF. Risk prediction models for familial breast cancer. *Future Oncol* 2006; 2:257-274.
- 4) Molyneux G, Geyer F et al. BRCA 1 basal-like breast cancers originate from luminal epithelial progenitors and not from basal stem cells. *Cell Stem Cell* 2010;7: 403-17
- 5) Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007; 25(11):1329–33.
- 6) Brekelmans C, et al. Survival and prognostic factors in BRCA 1-associated breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17:391-400.
- 7) Resta et al. A new definition of Genetic Counseling. National Society of Genetic Counselors. Task Force report. *Jour Gen Couns* 2006. Vol 15.
- 8) Asesoramiento Genético en Oncología. Manual para la Práctica Clínica. Instituto Nacional del Cáncer. República Argentina. 2013. Cap 3. Pag 20-56
- 9) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf