

## CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

### QBasica: ¿Porque pensar en herencia?

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.

### Q1: ¿Prevalencia de variantes patogénicas germinales en CM?

Las bases genéticas de la predisposición familiar al CM son diversas y muchas veces no pueden ser identificadas. 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.

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

- • **Cáncer de mama esporádico**  
El cáncer se desarrolla fundamentalmente por mutaciones adquiridas a lo largo de la vida. 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 de padre a hijo como rasgo Mendeliano positivo. Este déficit es provocado por mutaciones frecuentemente transmitidas de generación en generación que confieren riesgos elevados de padecer CM y otros tumores. Este se presenta en el 5-10% de los casos. Los genes más frecuentemente relacionados a cáncer de mama hereditario son: BRCA1 – BRCA2- Palb2 – Chek2- ATM. (3)

**Q2: ¿Que impacto tienen estas variantes en mis pacientes?**

Los riesgos asociados a la portación de variantes patogénicas más conocidas son detallados en la **tabla 1**. Es importante destacar que los datos son aproximados y que se debe ser cauto en extrapolar la información a cada paciente.

**Tabla 1. Riesgos de cáncer asociados a mutaciones en genes de alta y moderada penetrancia, LT: a lo largo de la vida.**

|                          | BRCA1 | BRCA2 | PALB2       | ATM | CHEK2 | Tp53                   | Pten                                | CDH1                      | stk11                             |
|--------------------------|-------|-------|-------------|-----|-------|------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Cancer de mama (LT)      | 70%   | 60%   | 40%         | 35  | 35    | 54%                    | 55%                                 | 50%                       | 50%                               |
| Contralateral a 20 años  | 40%   | 25%   | 10%         |     | (+)   |                        |                                     |                           |                                   |
| Cancer de ovario         | 40%   | 20%   | 5%          |     |       |                        |                                     |                           | 20%                               |
| Cancer de pancreas       |       | 10%   | 3%          | 5%  |       |                        |                                     |                           | 30%                               |
| Cancer de mama en hombre |       | 8%    |             |     |       |                        |                                     |                           |                                   |
| Cancer de prostata       |       | 30%   |             |     |       |                        |                                     |                           |                                   |
| Melanoma                 |       |       |             |     |       |                        |                                     |                           |                                   |
| Cancer de colon          |       |       |             |     |       |                        | 12%                                 |                           | 40%                               |
| Cancer de endometrio     |       |       |             |     |       |                        | 12%                                 |                           | 9%                                |
| Otras patologias         |       |       | C. GASTRICO |     |       | SARCOMA/<br>C. CEREBRO | C. TIROIDE -<br>CANCER<br>RENAL 10% | CANCER<br>GASTRICO<br>65% | TUMORES<br>GASTROINT<br>ESTINALES |

**Q3: ¿Como distingo lo esporádico de lo hereditario?**

Se han desarrollado guías específicas para identificar pacientes con sospecha de pertenecer al grupo de cánceres hereditarios. Estas guías se hallan en discusión, ya que se plantea que hasta el 50% de los pacientes con mutaciones genéticas podrían no ser identificados si se siguen estas guías.

#### **Q4: ¿Cuales son los criterios básicos de derivación? (7)**

- CM con diagnóstico (DX)  $\leq 45$  años
- CM Dx 46- 50 años con:
  - Historia familiar desconocida o limitada;
  - $\geq 1$  pariente cercano con CM, CO, C páncreas o C. Próstata a cualq. edad.
- CM Diagnosticado a cualquier edad con:
  - $\geq 1$  pariente cercano con cáncer de mama  $\leq 50$  años, CM hombre o C. de ovario, páncreas, o cáncer de próstata metastásico, intraductal o alto riesgo a cualquier edad;
  - $\geq 3$  diagnósticos totales de CM en parientes cercanos
- Dx a los 45-50 años y  $>1$  primario de mama (cáncer de mama bilateral joven)
- CM Triple Negativo
- CM y Etnia askenazi
- CM en el hombre
- Carcinoma lobulillar e historia de cáncer gástrico
- CM y otros tumores poco frecuentes (en la paciente y su familia)
- Mutación conocida en la familia
- Paciente con estudio genético limitado (ej.: solo brca1-2 en paciente con historia familiar)

- Una mutación identificada en las pruebas genómicas tumorales que se sospecha proviene de la línea germinal
- Para decidir tratamiento (ej.: paciente pasible de tratamiento con drogas dirigidas o paciente que solicita Mastectomía de reducción de riesgo)
- Un individuo con probabilidad > 5% de Variante patogénica CA1 / 2 basada en modelos de probabilidad (software de predicción de riesgo ej.: Tyrer Cusick)
- Historia personal o familiar de cáncer de páncreas, de ovario o de próstata (ver guías NCCN)

#### **Q5: ¿A quien debo estudiar? ¿Hacia dónde vamos?**

Se plantea para un futuro no muy lejano el testeo genético para toda paciente con cáncer de mama menor a 65 años y según guías NCCN luego de los 65 años.

#### **Q6: ¿Que informar antes y después de pedir un estudio?**

Toda paciente con sospecha de cáncer hereditario debe ser enviada a asesoramiento genético oncológico.

El asesoramiento genético es un proceso de comunicación, cuyo objetivo es ayudar a las personas y sus familias (y al equipo médico) a comprender y adaptarse a las implicancias médicas, psicológicas, familiares y reproductivas de la contribución genética a determinadas condiciones de salud. Todo estudio genético debería ser realizado con un asesoramiento genético oncológico pre test y post test.

## **Implicancias Pronósticas y terapéuticas de las variantes patogénicas.**

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.

Actualmente se posee evidencia científica para el tratamiento 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 tanto inicial como en estadios avanzados.

- **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”

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

- 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 psicólogo 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 en una muestra de sangre o saliva. 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 y más frecuente en la actualidad, el estudio de un panel de genes asociados a la patología (siendo en mama: BRCA1, BRCA2, Palb2, ATM, Chek2, tp53 y Pten los más frecuentemente estudiados)

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:

- • 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.

• **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***  
o Autoexamen mamario mensual comenzando a la edad de 18 años,  
o Examen clínico mamario (mastólogo) semianual (c/6 meses), comenzando a los 25 años,  
o 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 termino 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)**

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

### • **Ovarios**

Las mujeres portadoras de la mutación familiar deberían considerar la anexo- ooforectomía 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 aun 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**

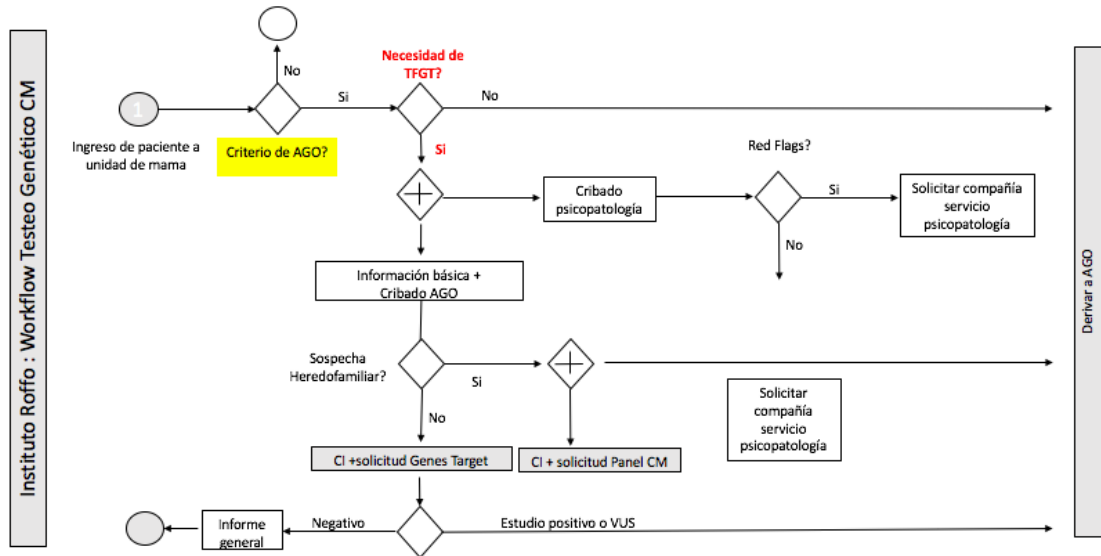
Los hombres portadores de mutación en la familia deberían realizar vigilancia de cáncer de próstata con examen clínico rectal y determinación de PSA en suero en forma anual, comenzando a los 40 años.

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

**Asesoramiento y testeo genético como estándar de cuidado.**

Se debe incorporar el asesoramiento y testeo genético como parte del cuidado del paciente oncológico. El **cuadro 1** detalla el flujo de trabajo para AGO en el Instituto.

## AGO "Standard Of Care"



TFGT: treatment focus genetic testing: CM metastásico, CM triple N, CM +ovario

## Psicooncología y AGO

La atención de las Variables Psicológicas es fundamental para la efectividad del Asesoramiento Genético (AGO).

La mayoría de las intervenciones Psico-oncológicas en AGO son Psicoeducativas dado que el proceso no induce ni aumenta la morbilidad psicológica a largo plazo y, además, contribuye en la disminución de las preocupaciones y ansiedad ante el cáncer, en el nivel de estrés y ansiedad en general y no produce efectos negativos en la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, en algunos grupos de riesgo pueden existir descompensaciones emocionales y resulta de suma importancia la detección de esta población para realizar una derivación Psico-oncológica con fines Psicoterapéuticos.

En consecuencia, la evaluación Psico-oncológica es un componente clave que debe realizarse a lo largo de todas las instancias del AGO con el objetivo de determinar las posibles dificultades de adaptación

de los pacientes o las propias del proceso, a los fines de detectarlas y llevar a cabo una intervención en caso de necesidad.

¿Frente a qué circunstancias, entonces, son especialmente necesarias las intervenciones psicoterapéuticas en AGO?

- Pacientes con alto nivel de estrés previo al AGO
- Problemas para comunicarse con los otros miembros de la familia
- Pertenencia a familias con alteraciones psicopatológicas
- Experiencias negativas de cáncer en la familia
- Muerte reciente por cáncer de un miembro de la familia y la evidencia de un duelo no resuelto
- Diagnóstico reciente de cáncer o recurrencia en el último año
- Dificultades para recibir el resultado o continuar con el proceso
- Tests cuyos resultados no concuerdan con los anticipados
- Consideración de cirugía de reducción de riesgo
- Petición del paciente
- Petición de miembros de la familia
- Sintomatología psicológica/psiquiátrica que exceda lo esperable como reacción vivencial transitoria del AGO
- Sobreestimación, minimización o negación del riesgo de cáncer

En suma, las intervenciones Psicoterapéuticas no son necesarias para la mayoría de los pacientes con una historia familiar de cáncer, pero, en algunos casos, son de necesarias e imprescindibles.

## **Bibliografía**

1- Beitsch P D, Whitworth PW et al. Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:6, 453-460

2- Desai, N. V., Yadav, S., Batalini, F., et al. Germline genetic testing in breast cancer: Rationale for the testing of all women diagnosed by the age of 60 years and for risk-based testing of those older than 60 years. *Cancer*, 2021; 127(6), 828-833. <https://doi.org/10.1002/cncr.33305>

3- Domchek SM Risk-Reducing Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Complex Discussion.. *JAMA*. 2019 Jan 1;321(1):27. doi: 10.1001/jama.2018.18942

4- Gen Couns J Resta et al Adaptado (2006) A new definition of genetic counselling: NSGC task force report

5- Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al: A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384:440-451.

6- Litton JK, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1526-1535. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32828825.

7- Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9:321-45.

8) Tutt ANJ et al. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34081848.

9- Viniestra 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. González E, Rancati A. Editores. *Cirugía Oncoplástica de mama, ¿Cómo? ¿Cuándo? ¿Por qué?* Buenos Aires: Editorial Journal; 2013. Capítulo 4. p. 27-32.

10- West AH, Blazer KR, Stoll J et al. Clinical interpretation of pathogenic ATM and CHEK2 variants on multigene panel tests: navigating moderate risk. *Fam Cancer*. 2018 Oct;17(4):495-505. doi: 10.1007/s10689-018-0070-x. PMID: 29445900; PMCID: PMC6092249.

11- Xin Yang. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907>

12) [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)

