



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Mujeres con alta probabilidad de padecer cáncer de mama. Luces, sombras y muchos puntos oscuros

Women with high risk of breast cancer. More bright spots than shadows and many dark spots

Manuel Vázquez Caruncho

Unidad de mama, Servicio de Radiología, Hospital Lucus Augusti, Lugo, España

Recibido el 28 de junio de 2011; aceptado el 13 de octubre de 2011
Disponible en Internet el 28 de enero de 2012

La incidencia anual del cáncer de mama en España es de 80-100 casos por cada 100.000 habitantes y año. El 5-10% de ellos lo serán por mutaciones genéticas. El 75% de los tumores que aparecen en mujeres portadoras de mutaciones en el gen BRCA1 tendrán un fenotipo triple negativo, basal o ambos.

No hay acuerdo en la definición de alto riesgo. La guía NICE lo define como la probabilidad acumulada durante toda la vida de padecer un cáncer de mama del 30%, la American Society of Clinical Oncology del 24% y la American Cancer Society, del 20%. En la conferencia de consenso de 2007 se definió un grupo de alto riesgo si su riesgo relativo era de 5-10, y de muy alto riesgo si su riesgo relativo era mayor de 10¹.

En cuanto a las recomendaciones de cómo hacer el cribado tampoco coinciden en la bibliografía, aunque la resonancia magnética (RM) anual se está perfilando como técnica única².

No hay ninguna duda de que la RM es una técnica muy sensible para la detección del cáncer en este grupo de mujeres. Sin embargo, si la RM se utiliza como técnica de cribado, tendrá que ser sometida a los mismos controles de todo cribado, entre ellos: ¿se disminuye la mortalidad por cáncer de mama?, ¿cuánto del aumento de

sensibilidad es exceso diagnóstico?, ¿cuánto es el sesgo de adelanto diagnóstico?, ¿cuál es la tasa de tumores de intervalo?, ¿hay diferencias entre los tumores de intervalo y los que no lo son?, ¿cuál es la tasa de rellamada?, ¿hay que hacer doble lectura de las RM? Además, los tumores por mutación del BRCA1 (sobre todo triple negativos y basales) no guardan relación entre su tamaño y el grado de disseminación tumoral, lo que hace que tumores pequeños puedan ser de muy mal pronóstico por la presencia de metástasis sistémicas^{3,4}.

Es chocante la insistencia en que las mujeres se deben explorar las mamas. Tanto el estudio de Shanghai⁵ como el UK Trial of Early Detection of Breast Cancer⁶ mostraron que no hubo diferencias de mortalidad entre las mujeres que practicaban autoexploración y las que no. A lo que alcanza mi conocimiento, no hay ningún estudio que se refiera a varones, a los que también se recomienda la autoexploración. ¿Cuál es la razón para pensar que la autoexploración pueda ser beneficiosa en este grupo de población? Como la mayoría de los cánceres de intervalo se detectan o por autopalpación o por palpación clínica, se deduce que estas técnicas tienen que ser útiles, esto es, se induce retrospectivamente, una vez que se sabe que hay un cáncer, que una maniobra (autopalpación) tiene que ser beneficiosa prospectivamente. Es equiparar una situación de cribado a una de diagnóstico clínico, con probabilidades pre prueba distintas y valores predictivos distintos.

Correo electrónico: manuel.vazquez.caruncho@sergas.es

También se recomienda la exploración clínica cada 6 meses, tanto a hombres como a mujeres. No hay ensayos clínicos que comparen el cribado con exploración clínica y la ausencia de cribado. En un estudio sobre mastectomía profiláctica, se siguió a 63 mujeres con mutaciones BRCA que no quisieron someterse a mastectomía. Se identificaron 8 cánceres en un período de tres años en el que fueron sometidas a cribado intensivo. Cuatro de los 8 cánceres se diagnosticaron entre exploraciones clínicas pautadas cada 6 meses. Dos de los 8 cánceres ya tenían metástasis ganglionares⁷.

Los expertos recomiendan el cribado del cáncer de ovario. No solo no se ha demostrado la disminución de mortalidad debido a estas intervenciones, sino que la mayoría de los cánceres se diagnostican en estadio III o superior⁸.

¿Cómo seguir a las pacientes a las que se les haya hecho cirugía profiláctica? En mujeres con mutaciones de los genes BRCA sometidas a mastectomía profiláctica se recomienda exploración clínica anual y la misma pauta para el cáncer de ovario, si no se hicieron la salpingoovrectomía profiláctica. Caso de haberse extirpado los ovarios y las trompas, no hay estudios que apoyen el cribado del cáncer peritoneal primario, que puede aparecer en el 3-4% de los casos. No hay información sobre qué hacer con mujeres que se hayan sometido tanto a mastectomía bilateral como a salpingoovrectomía.

¿Qué pasa con los otros cánceres que se asocian a estas mutaciones? Sabemos que los pacientes con mutaciones BRCA 1/2 tienen una mayor incidencia de otros cánceres. No hay recomendaciones claras de acerca de qué hacer en estos casos.

¿Qué hacer en caso de discordancia entre las estimaciones cuantitativas y los grupos cualitativos de riesgo?

Imaginemos que una mujer de 28 años consulta porque su madre se murió de cáncer de mama a los 35 años y tiene una tía carnal que tuvo un cáncer de ovario a los 40 años. Tiene un hermano de 30. La probabilidad de padecer un cáncer de mama a lo largo de toda la vida sería del 18,4% para el BRCAPRO, 24,2% para el BOADICEA y 37,1% para el modelo Tyrer-Cuzick. Este sería un ejemplo de mujer de alto riesgo, según criterios cualitativos, en la que vemos una discordancia entre la definición cualitativa y la cuantitativa.

La labor de información a las pacientes es larga, difícil y tediosa. Sin duda, las unidades de consejo genético hacen una labor encomiable⁹. La proporción de mujeres que acaban en la unidad de consejo genético es pequeña. Muchas son las que tienen que ser informadas de su riesgo de padecer cáncer de mama y ovario en virtud de sus antecedentes o situaciones personales, y lo son por profesionales cuya preparación para hacerlo en situaciones de incertidumbre es escasa. Se ha hablado mucho de la falta de conocimiento estadístico básico de médicos y pacientes, situación que Gigerenzer et al. llaman «analfabetismo estadístico colectivo», esto es la incapacidad de muchos médicos, pacientes, periodistas y políticos para comprender la estadística de la salud, sin ser capaces de reconocer tal incapacidad¹⁰. Manejar una situación compleja de incertidumbre, como es éste el caso, no solo requiere de conocimiento por parte del médico, sino de competencias de otro tipo, como su habilidad de comunicación y de implicación emocional. Hay tendencia

a citar los beneficios en forma de disminución proporcional del riesgo relativo, mientras que los perjuicios se discuten en términos de riesgos absolutos. Esto lleva a una estimación al alza de los beneficios de una intervención y a la minimización de sus perjuicios. Los riesgos relativos, y sus reducciones o aumentos, no son informativos si no van acompañados de los riesgos absolutos correspondientes.

En Estados Unidos ha habido un aumento de las mastectomías desde el año 2005, tanto uni como contralaterales, por muy diversos motivos, entre los que se incluye el tener un pariente con cáncer de mama y el miedo a que el cáncer aparezca en la mama contralateral. Esta tendencia es alarmante y, quizás, se hará mucha cirugía ablativa que no encaje en los perfiles cuantitativos de riesgo.

Se ha estimado que un tercio de las variantes genéticas del gen BRCA1 y la mitad de las del gen BRCA2 son variantes clasificadas como de significado clínico incierto, lo que plantea el problema de que muchas mujeres seguirán con la incertidumbre de si su cáncer es genético, o de si son o no portadoras de una mutación significativa.

La manipulación de la información genética dará lugar (ya los da) a muchos problemas éticos y legales, como los que atañen a la discriminación, la confidencialidad, la autonomía, la equidad o la eugeniosia.

No pretendo ser nihilista, pero creo que las mujeres se merecen saber que, en muchos casos, no tenemos respuestas suficientemente adecuadas y que las decisiones que podamos tomar se basan en la más absoluta incertidumbre.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Schwarz GF, Hughes KS, Lynch HT, Fabian CJ, Fentiman IS, Robson ME, et al. Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007. *Breast J.* 2009;15:4-16.
- Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, Verdecchia A, Santaquilani M, Musumeci R, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study). *Radiology.* 2007;242:698-715.
- Evans AJ, Rakha EA, Pinder SE, Green AR, Paish C, Ellis IO. Basal phenotype: a powerful prognostic factor in small screen-detected invasive breast cancer with long-term follow-up. *J Med Screen.* 2007;14:210-4.
- Foulkes WD, Reis-Filho JS, Narod SA. Tumor size and survival in breast cancer-a reappraisal. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7:348-53.
- Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1445-7.
- Ellman R, Moss SM, Coleman D, Chamberlain J. Breast self-examination programmes in the trial of early detection of breast cancer: ten year findings. *Br J Cancer.* 1993;68:208-12.
- Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001;345:159-64.

8. van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ, de Vries J, Leegte BK, Dijkhuis G, et al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers. *Int J Cancer.* 2009;124:919–23.
9. Cabrera E, Blanco I, Yagüe C, Zabalegui A. The impact of genetic counseling on knowledge and emotional responses in Spanish population with family history of breast cancer. *Patient Educ Couns.* 2010;78:382–8.
10. Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milke E, Schwarz IM, Woloshin S. Helping doctors and patients to make sense of health statistics. *Psychol Sci Public Interest.* 2007;8:53–96.