

ESTUDIO DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PACIENTES DE ALTO RIESGO

STUDY, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HIGH RISK BREAST CANCER PATIENTS

DRA. M. EUGENIA BRAVO (1), DR. OCTAVIO PERALTA (1), DR. JUAN M. DONAIRE (1)

(1) Centro Integral de la Mama. Departamento de Cirugía. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: mbravo@clinicalascondes.cl

RESUMEN

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial, en la que existe la interacción de varios factores: hormonales, metabólicos, genéticos y ambientales. La mayoría se define como esporádicos 75-80%, que se producen en mujeres que no tienen antecedentes familiares de esta enfermedad. Una minoría de los casos, lo que representa alrededor del 10-15%, se denominan cánceres familiares, en la familia hay más de un miembro con cáncer. Alrededor del 5-10% serían debido a la presencia de variaciones en el ADN constitutivo que confiere un riesgo mucho mayor a desarrollar cáncer que la población general y éstos son los llamados hereditarios. Estos datos son foráneos, Chile no tiene registro, por lo que solamente podemos extrapolar esas cifras.

Palabras Clave: Cáncer de mama, factores de riesgo, diagnóstico, BRCA1, BRCA2.

SUMMARY

Breast cancer is a multifactorial disease in which a number of factors interact, namely hormonal, metabolic, genetic and environmental. The majority of breast cancers are defined as sporadic, which means they are present in women with no family history of the disease. A small number, which represents about 15% are defined as Familial cancers in which more than one family member has cancer. About 5-10% are considered

to be due to the presence of constitutive DNA variations which confer an elevated risk for the development of cancer in the general population and these are called hereditary cancers. This data is foreign; in Chile, we do not have a cancer registry so for now we can only extrapolate these numbers.

Key words: Breast cancer, risk factors, diagnosis, BRCA 1, BRCA 2.

INTRODUCCIÓN

Cerca de los años 90 se identificaron dos genes responsables de estas variaciones BRCA1 y BRCA2. Un porcentaje menor de cánceres de mama hereditarios están vinculados a la presencia de variantes en otros genes, tales como: TP53, PTEN, SKT11, CDH1, pero son casos menos frecuentes.

Se han identificado otros genes que confieren un riesgo moderado a alto del desarrollo del cáncer de mama, como PALB2, CHECK2. Sin embargo, todavía se está estudiando la aplicabilidad clínica de dicha detección genética.

Los genes BRCA1 y BRCA2 son llamados genes supresores de tumores, que son capaces de regular la proliferación celular y la reparación de los daños en la replicación del ADN. Una variante patógena en uno de estos dos genes, es capaz de alterar la síntesis de proteínas y puede determinar la pérdida de una de estas funciones.

La importancia clínica de esto es que, el individuo que presenta una variante de este tipo, tiene un mayor riesgo, en el curso de la vida de desarrollar cáncer de mama y/o ovario.

La transmisión de las variantes en estos genes es autosómica dominante, es decir, el que tiene esta variante en su DNA, ya sea hombre o mujer, va a ser capaz de transmitir esta alteración a la descendencia con una probabilidad del 50%, independientemente el sexo del niño.

Es probable que estimar el riesgo de desarrollar cáncer de mama para portadores de variantes en el gen BRCA1 sería aproximadamente 60% y en el gen BRCA2 55% (1).

Estas variantes también confieren un mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario/trompa de Falopio, que para el gen BRCA1 es de aproximadamente 59%, mientras que para el BRCA2 de 16%. Ellos también son responsables de un aumento del riesgo de cáncer de mama masculino, igual a 1-5% de los genes BRCA1 y BRCA2 5-10% (1).

El riesgo de desarrollar tumor de mama contralateral a diez años después del primer evento es mayor en las mujeres con alteraciones de los genes BRCA1 y BRCA2 en comparación con el de mujeres no portadoras (35% frente a 5%), en particular para los portadores de variantes en gen BRCA1 (1). Hay evidencia científica de un mayor riesgo de otros tipos de cáncer en la presencia de variantes que causan enfermedades en el gen BRCA2, tales como: melanoma, cáncer de estómago, páncreas y tracto biliar.

La comercialización de la prueba genética BRCA creó la demanda de servicios genéticos para identificar individuos susceptibles de portar una mutación, educar a los pacientes sobre los posibles riesgos y beneficios de exponer sus secuencias germinales, ayudar a los pacientes a decidir sobre las pruebas, y luego interpretar y actuar sobre los resultados. A medida que se identificaron más genes de predisposición, se utilizó la historia familiar de cáncer de tres generaciones para decidir si se justificaba realizar exámenes adicionales cuando se realizaba una prueba BRCA y ésta era negativa. Esto hace que las pruebas sean más amplias, conocidas como paneles genéticos, y se puedan buscar mutaciones en otros genes. La disponibilidad de la secuenciación de próxima generación desafía esta estrategia de pruebas en serie, ya que ahora es posible probar simultáneamente mutaciones en todos los genes de predisposición conocidos o sospechosos del cáncer de mama por el mismo costo que una prueba de gen BRCA.

El pedigrí se ha vuelto más importante que nunca en la era de las pruebas de panel, tanto para decidir a quién probar y para

entender lo que el resultado de la prueba puede significar. La interpretación de los resultados de las pruebas de panel es más fácil si el paciente proviene de una familia de muy alto riesgo con muchos casos de cáncer. Sin embargo, por ahora, cuando se sabe poco sobre muchos de los genes, parece mejor limitar las pruebas de panel a familias con antecedentes familiares de cáncer muy fuertes y probar siempre al individuo de la familia que es más probable que lleve una mutación.

Las personas con cáncer de mama con componente hereditario pueden presentar algunas características clínicas únicas, como: edad temprana en la aparición de la enfermedad que tiene más valor que el número de familiares afectados, carácter bilateral de la enfermedad, presencia de cáncer de ovario y mama en la misma persona, o sólo cáncer de ovario y entre los miembros de la familia, varón con cáncer de mama. La mitad de las portadoras de las mutaciones BRCA la heredan de su padre. En general familias pequeñas que tienen pocas mujeres se puede enmascarar las mutaciones BRCA. El proceso más importante en la evaluación de riesgo es el asesoramiento genético (2).

El asesoramiento genético es el proceso que ayuda a individuos a comprender y adaptarse a las implicancias médicas, psicológicas y familiares de la contribución genética a enfermedades. El asesoramiento genético en cáncer hereditario debe ofrecerse, idealmente, en determinadas circunstancias: cuando el individuo presente rasgos de su historia personal o familiar sugerentes de una susceptibilidad genética al cáncer, cuando la prueba genética disponible pueda ser interpretada adecuadamente y cuando los resultados puedan ayudar al diagnóstico o influir en el manejo médico o quirúrgico del paciente o de los miembros de su familia con riesgo hereditario de cáncer, respetando siempre la autonomía y privacidad del paciente.

ETAPAS DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO

Revisión de la historia médica personal y familiar para determinar la estructura familiar, con esto se determina el riesgo individual de cáncer y la probabilidad de un factor genético inherente en la persona o la familia. Explicar sobre los beneficios, limitaciones, riesgo y procesos del estudio genético y subsecuentes implicaciones en el cuidado de la salud. Si se ha realizado un test genético y se ha demostrado una mutación deletérea, explicar/educar sobre el estudio de esta mutación en otros miembros de la familia lo que representa un costo relativamente menor comparado con maximizar los beneficios para la familia, identificar familiares de alto riesgo de aquellos de moderado y riesgo promedio quienes pueden evitar los costos personales y económicos de intervenciones innecesarias.

Estratificación del riesgo

Se agrupa a las mujeres en categorías de riesgo de cáncer de mama, de menor a mayor riesgo, para luego, según la evidencia científica actualmente existente, recomendar la mejor estrategia de vigilancia y prevención según su categoría de riesgo. El proceso de evaluación de riesgo utiliza toda la información clínica relevante pedigrí familiar y los estudios moleculares necesarios, con el objeto de caracterizar a ese individuo/familia en un estrato de riesgo determinado. La predisposición genética a desarrollar cáncer mamario podría ser considerada única y diferente para cada individuo, con fines prácticos se pueden agrupar los casos evaluados en tres niveles principales de riesgo: familias de bajo riesgo, familias de riesgo moderado y familias de alto riesgo (1).

Familias de bajo riesgo

Se caracterizan por tener un riesgo equivalente al de la población general. Son familias con pocos casos, no relacionados entre sí (aislados), que no cumplen criterios para ningún síndrome definido y no siguen un patrón de herencia autosómica dominante. La evaluación de riesgo en estos casos involucra la sugerencia de estrategias de prevención aplicadas a la población general, según las recomendaciones locales vigentes.

Familias de riesgo moderado

En estos casos se evidencia agregación familiar, pero sin un patrón de transmisión definido ni criterios que evidencien un síndrome en particular. Los individuos pertenecientes a estas familias presentan un riesgo mayor que la población general, determinado por el número de casos y las edades de diagnóstico en la genealogía. Las medidas preventivas instauradas surgen de recomendaciones basadas en la práctica, experiencia y en la observación de los hechos y solo se dirigen a lo evidenciado por el cuadro clínico familiar.

El grupo intermedio es complejo de definir. Hay casos con escasa agregación familiar donde el riesgo real es levemente superior al de la población general y en el otro extremo están aquellos casos con mayor agregación familiar o por edades tempranas de diagnóstico, con estudios moleculares que no encuentran una mutación responsable del cuadro y cuyo riesgo efectivo es sustancialmente mayor (1). Para fines prácticos algunas guías internacionales definen rangos de riesgo moderado a aquellos comprendidos entre el 15 y el 25% (riesgo de desarrollar cáncer mamario a lo largo de la vida a los 70-80 años).

Familias de alto riesgo

Son aquellas familias donde el patrón de aparición de cáncer es altamente sugestivo de un síndrome de cáncer

hereditario, ya sea por la aparición de múltiples casos o la aparición de cáncer de mama en edades precoces (es un dato de suma importancia, más que el número de familiares afectados), cánceres poco frecuentes en sexo u órganos con criterios definidos de sospecha que orienten a una entidad específica.

Las familias donde una mutación puntual ya ha sido identificada, pertenecen también a este grupo, y todos los familiares que no hayan sido estudiados genéticamente para conocer su estado de portación también deben ser considerados de alto riesgo hasta que se realicen el estudio.

Aún en casos donde los estudios moleculares no evidencian una mutación causal, si la sospecha clínica del síndrome es alta, el grupo familiar debería ser considerado de alto riesgo y las medidas preventivas a aplicar, las pertinentes al síndrome sospechado.

Modelos y cálculo de riesgo

La identificación de ciertos factores de riesgo permite predecir el riesgo en forma cuantitativa. Hay modelos de riesgo que toman en cuenta las características personales y familiares del individuo, para así determinar los eventos a los que están expuestas estas familias. Estos modelos son utilizados en individuos que ya han desarrollado cáncer y también en familiares asintomáticos.

Los modelos de riesgo actualmente utilizados están basados en distintos estudios poblacionales que solo se consideran precisos cuando las poblaciones estudiadas son comparables.

En el caso de nuestra población, la aplicabilidad de estos modelos aún no ha sido validada y por ello el valor de riesgo que arrojan debería ser tomado con cuidado en el proceso de comunicación médico-paciente.

Dentro de los modelos de Software más conocidos están: Claus, BRCAPRO, Tyrer-Cuzick, BOADICEA, entre otros. Si bien el BRCAPRO es el modelo más comúnmente utilizado, la correcta evaluación del riesgo es un concepto más amplio y debe ser realizada dentro del marco de un asesoramiento genético formal. La mayoría (56.5%) de las familias identificadas con cáncer hereditario tenía un estimado de BRCAPRO <10% (3). Por lo que hay que tener en consideración las variables individuales.

La mayoría de estos programas se desarrollaron usando información sobre incidencia y penetrancia de los síndromes de cáncer hereditarios en poblaciones de origen norte americano, europeo, o australiano y no reflejan la realidad de las poblaciones hispano americanas. Hay casos para los cuales

ninguno de los modelos de cálculo de probabilidad de mutación es alto y el pedigrí adquiere una gran relevancia.

No se ha establecido una probabilidad de mutación mínima, la mayoría de los expertos están a favor de ordenar un test genético germinal si la probabilidad de que el paciente tenga una mutación es por lo menos entre un 2.5% a un 5%. Las ventajas de estos modelos es que establecen en forma rápida y objetiva (dato numérico) el riesgo de cáncer de mama de las mujeres. El poder objetivar el riesgo permite educar a las pacientes y establecer un manejo racional en la disminución de éste. Las desventajas es que calculan el riesgo en base a datos poblacionales, existe una variación individual que no se puede calcular y no usan todas las variables que se relacionan con el aumento de riesgo.

Los cálculos están basados en gran parte en los antecedentes familiares, es importante recolectar la más completa y exacta información. Ninguno de estos modelos funciona bien para las personas con familias muy pequeñas o las que tienen pocos datos sobre el historial médico de sus parientes. Existen numerosos algoritmos propuestos con criterios de sospecha que ayudan a detectar pacientes con posible alto riesgo y propician su derivación a una consulta de asesoramiento genético. Si bien estos algoritmos varían según la sociedad médica involucrada, la gran mayoría resalta las pautas enumeradas en la tabla 1 (4).

TABLA 1. PAUTAS DE DERIVACIÓN A ASESORAMIENTO GENÉTICO EN ONCOLOGÍA

Generales de Cáncer de Mama

- Cáncer de mama antes de los 50 años
- Cáncer de mama bilateral o multicéntrico (sincrónico o metacrónico)
- Cáncer de mama en hombre
- Cáncer de mama en etnia de riesgo (Ej.: judío-ashkenazi)
- Dos o más cánceres de mama en familiares de primer y segundo grado.
- Cáncer de mama triple negativo en pacientes menores de 60 años.

Específicas de síndrome (asociadas a otros tumores)

- Cáncer de ovario, trompa o carcinoma peritoneal primario.
- Familias con cáncer de mama, cáncer de endometrio y/o carcinoma tiroideo.
- Familias con cáncer de mama y afección gastrointestinal, como pólipos hamartomatosos, cáncer gástrico difuso, cáncer de colon, entre otros.

El cáncer de mama asociado a mutación BRCA1, en un 75% de los casos, se caracteriza por presentar receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y Her 2 neu negativos ("triple negativo"). De acuerdo a las principales guías internacionales, se considera evaluar a todas las pacientes menores de 60 años triple negativas. Los asociados a BRCA2 tienen como características patológicas, conducta clínica y pronóstico similares a las que presentan los cánceres esporádicos de mama. Generalmente son triple positivo.

Manejo de los individuos con alto riesgo de cáncer de mama

Una vez estratificado el riesgo de la paciente, evaluada la necesidad de realizar estudios moleculares y su adecuada interpretación, se elabora una estrategia de contención y prevención que abarque todos los riesgos involucrados (no solamente de cáncer mamario, sino también de otros órganos) y los aspectos psicosociales. Esto se hace a través del accionar de varios profesionales y en forma interdisciplinaria.

Existen diferentes opciones para reducir el riesgo de desarrollar cáncer mamario u ovario.

Las estrategias eficaces de prevención incluyen desde la vigilancia de alto riesgo (prevención secundaria) hasta las cirugías de reducción del riesgo y la farmacoprevención (prevención primaria). Si bien todas son opciones a considerar, la decisión de adoptar una u otra deberá siempre realizarse en base a un correcto asesoramiento genético y al abordaje interdisciplinario, donde se evalúen el pro y contra de cada elección, así como las diferentes implicancias involucradas. (5)

Se considera individuos o familias de alto riesgo para manejo clínico, a aquellos que se encuentren dentro de los siguientes grupos:

- Individuos portadores de mutaciones en algún gen asociado a cáncer hereditario.
- Familiares cercanos (primer y segundo grado) de portadores de mutaciones, que no hayan hecho estudio molecular.
- Familias con riesgo elevado (alta sospecha clínica), que no hayan hecho estudio molecular o cuyo resultado haya sido negativo.

Se considera riesgo elevado a todo aquel que supere el 25% de acuerdo con los modelos de evaluación de riesgo de cáncer de mama que incluyan la historia familiar.

Dado que el riesgo elevado involucra aquellos casos

asociados a síndromes específicos de predisposición hereditaria y también a aquellos donde no puede evidenciarse una causa puntual pero el cuadro familiar lo justifica, el manejo de cada una de estas instancias dependerá de cada caso. Se seguirán recomendaciones específicas de cada síndrome o recomendaciones de alto riesgo, según si se ha identificado o no la causa del cuadro.

Síndromes de cáncer de mama hereditario

Los distintos síndromes de cáncer de mama hereditario se caracterizan por presentar riesgo elevado de desarrollar y, además, se asocian a la aparición de otras neoplasias malignas, conformando un espectro tumoral característico. Cada uno de estos síndromes posee criterios clínicos diagnósticos, estrategias de análisis molecular y pautas de manejo específicos

Lesiones histológicas de alto riesgo

Las lesiones proliferativas están asociadas con un riesgo incrementado de diferentes magnitudes para el desarrollo subsecuente de carcinoma, siendo algunas de ellas consideradas como indicadores de riesgo y otras como verdaderos precursores.

Una lesión verdaderamente precursora es aquella de la que se origina el carcinoma invasor, en ese mismo lugar y a partir de ese precursor.

Un marcador de riesgo es aquella lesión que predispone al desarrollo ulterior de un carcinoma invasor, no siempre en el mismo lugar en el que se diagnosticó el marcador de riesgo, pudiendo ocurrir en otro lugar de la mama ipsilateral o en la mama contralateral.

CLASIFICACIÓN

Las lesiones proliferativas intraductales de la mama usualmente se clasifican en tres categorías: hiperplasia ductal usual (HDU), hiperplasia ductal atípica (HDA) y carcinoma ductal *in situ* (1,7).

Estudios de seguimiento clínicos indican que las lesiones proliferativas intraductales están asociadas con diferentes niveles de riesgo para el desarrollo subsecuente de carcinoma invasor.

Las lesiones proliferativas lobulillares incluyen la forma

típica de proliferación lobulillar, que se denomina adenosis lobulillar y las formas atípicas o neoplasia lobulillar. Estas últimas incluyen la hiperplasia lobulillar atípica (HLA) y el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) (9-12).

El riesgo de desarrollar un carcinoma luego del diagnóstico de estas lesiones es de 1.5-2 veces más que en la población general para la hiperplasia ductal usual y para algunas formas de adenosis (como la esclerosante); de 3-5 veces más para las hiperplasias atípicas (ductal y lobulillar); y de 8-10 veces más para los carcinomas *in situ* (en el caso del carcinoma ductal *in situ*, solo para las formas de "no alto grado").

Se detalla el incremento de riesgo relativo para carcinoma invasor asociado a las lesiones benignas no proliferativas y a las lesiones proliferativas sin y con atipia, diagnosticadas en biopsia previa.

Incremento de riesgo

No incrementa el riesgo: adenosis, ectasia ductal, fibroadenoma, fibrosis, mastitis, hiperplasia leve sin atipia, quistes macro o microscópicos, y metaplasia apocrina.

Bajo incremento del riesgo (de 1.5 a 2): fibroadenoma complejo, hiperplasia moderada o florida sin atipia, adenosis esclerosante y papiloma solitario sin hiperplasia atípica.

Incremento moderado del riesgo (de 4 a 5): hiperplasia ductal atípica e hiperplasia lobulillar atípica.

Incremento alto del riesgo (de 8-10): carcinoma ductal *in situ* (no alto grado) y carcinoma lobulillar *in situ*.

En las pacientes con antecedentes familiares, el riesgo aumentaría al doble.

CONCLUSIONES

Es importante identificar a los individuos y familiares de alto riesgo, reconocer los diferentes factores de riesgo y estratificar según su nivel de riesgo (8). Indicar el estudio molecular ya sea para genes de elevada, moderada o baja penetrancia según su historial médico (pedigrí). Hacer una correcta derivación y ofrecer asesoramiento genético siempre, contar con grupos interdisciplinarios de trabajo para obtener un mejor resultado y control en las estrategias sugeridas como vigilancia, quimioprevención y/o cirugías profilácticas. Y no olvidar que estos modelos son aplicables a poblaciones norteamericanas, europeas no comparables a las hispanoamericanas, por lo que hay variaciones individuales que deben ser consideradas.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a este artículo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas, 2014, octubre, ALTO RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA CONSENSO NACIONAL INTER-SOCIEDADES.
2. Scheuner, et al. *Am J Med Genetic* (1997),71:315-324.
3. Mary El-Masry, MD; Charité Ricker, MS; Darcy Spicer, MD; Debu Tripathy, MD. *Clinical Characteristics of Affected BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers in an Underserved Population Department of Medicine, University of Southern California, Keck School of Medicine, Norris Comprehensive Cancer Center.*
4. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, et al. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol.* 2010 Jun;4(3):174-91.
5. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science.* 2014 Mar 28;343(6178):1466-70.
6. Network Comprehensive Cancer National, Guidelines Version 1.2016 Genetic / Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Breast and/or Ovarian Cancer Genetic Assessment NCCN Guidelines Version 2.2016. Breast Cancer Screening and Diagnosis.
7. WHO Classification of Tumours of the Breast: edited by Sunil R. Lakhani, Ian O. Ellis, Stuart J. Schnitt, PuayHoon Tan y Marc J. van de Vijver. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2012.
8. Peralta O. Cáncer de mama estrategias de prevención y vigilancia según nivel de riesgo. *REV. MED. CLIN. CONDES - 2011; 22(4) 436-443.*
9. Rosen's Breast Pathology. Third Edition. Paul P. Rosen. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2009.
10. Dupont, W.D., Page, D.L. "Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease". *N.Engl.J.Med* 1985;312:146-51.
11. Page, D.L., Dupont, W.D. "Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer". *Cancer* 1990;66(6 Suppl):1326-35.
12. Page, D.L., Rogers, L.W. "Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia".